



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

**KAWASAKİ ve KAWASAKİ LIKE MIS-C HASTALARINDA
TROPONİN –BNP DEĞERLERİ VE EKOKARDİYOĞRAFI
(EKO) PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Eren BİRİNCİ ÖZCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

**KAWASAKİ ve KAWASAKİ LIKE MIS-C HASTALARINDA
TROPONİN –BNP DEğERLERİ VE EKOKARDİYOĞRAFI
(EKO) PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Eren BİRİNCİ ÖZCAN

Tez Danıőmanı: Doç. Dr. Hazım Alper GÜRSU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları eğitimim ve tez sürecimin her anında bilgi, tecrübe ve sabrıyla bana yol gösteren, değerli hocam sayın, Doç. Dr. Hazım Alper GÜRSU'ya,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimimi tamamlamamda değerli emeklerini ve desteklerini esirgemeyen tüm hocalarıma ve uzmanlarıma ,

Bugüne kadar her konuda yanımda olan, beni desteklemekten ve sevmekten asla vazgeçmeyen, çocukları olmaktan gurur duyduğum canım annem ve babama, her zaman yanımda olduğunu hissettiğim canım ağabeyime, biricik Seçil ablama ve yeğenim Aylin'e,

Bu hastane sayesinde tanıdığım ve hayatım boyunca yanımda olmalarını umduğum, canım dostalarım Elif Ezgi GENÇ'e, Ayşe Simge BUDAK'a, Yasemin YÜKSEL'e, Begüm KORKMAZ YILMAZ'a, Merve Zorba SERİN'e, Özge Aylin GEYİK'e, Büşra İNAN'a, Nagihan ÇİFTÇİ PINAR'a,

Asistanlık hayatım sayesinde tanıyıp, enerjisine, sabrına, iyi kalbine hayran olduğum, her zaman yanımda olan destekçim, en büyük şansım, biricik hayat arkadaşım Ahmet Serkan ÖZCAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Eren BİRİNCİ ÖZCAN

Haziran 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KAWASAKİ HASTALIĞI.....	2
2.1.1.Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. Patoloji	5
2.1.5. Klinik Bulgular	6
2.1.6. Laboratuvar	10
2.1.7. Kawasaki Hastalığı’nda Kardiyak Tutulumun Özellikleri.....	11
2.1.8. İnkomplet (Atipik) Kawasaki Hastalığı	14
2.1.9. Kawasaki Hastalığı Tedavi	17
2.1.10. Kawasaki Hastalığı’nda İzlem	19
2.2. KAWASAKİ LIKE MIS-C HASTALIĞI	22
2.2.1. Tanım	22
2.2.2. Epidemiyoloji.....	22
2.2.3. Etiyoloji.....	23
2.2.4. Kawasaki Like MIS-C Klinik	24

2.2.5. Kawasaki Like MIS-C Laboratuvar	27
2.2.6 Kawasaki Like MIS-C Kardiyak Tutulum.....	27
2.2.7 Kawasaki Like MIS-C Tedavi	28
2.2.8 Kawasaki Like MIS-C Prognoz	31
2.3 KAWASAKİ VE KAWASAKİ LİKE MIS-C AYIRICI TANI.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	67
7. KAYNAKLAR	69
EKLER.....	79
EK-1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAM FORM	79
ÖZGEÇMİŞ	83

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kawasaki hastalığı tanı kriterleri	7
Tablo 2. Tanı kriteri olmayan klinik özellikler	8
Tablo 3. Z skoru sınıflaması	13
Tablo 4. Uzun süreli izlem algoritması	20
Tablo 5. Kawasaki hastalığı uzun dönem tromboprofilaksi ve medikal tedavi algoritması	21
Tablo 6. Kawasaki like MIS-C tanı kriterleri	26
Tablo 7. Kawasaki hastalığı ayırıcı tanı	33
Tablo 8. Kawasaki Hastalığı ve Kawasaki like MIS-C'nin klinik özellikleri	34
Tablo 9. Biyokimyasal parametrelerin yaşa göre normal aralıkları	36
Tablo 10. Hastalara konulan tanıların cinsiyete göre dağılımı.....	42
Tablo 11. Hastalık gruplarında tanı anındaki şikayet ve bulguların dağılımı	43
Tablo 12. Başvuru anında hastaların tanılarına göre laboratuvar değerleri.....	44
Tablo 13. Kardiyak komplikasyonların başvuru şikayetlerine göre dağılımı	45
Tablo 14. Tanı anında görülen kardiyak komplikasyonların dağılımı	46
Tablo 15. Hastalık grubuna göre tanı anındaki EKG ve EKO parametreleri.....	46
Tablo 16. IVIG tedavisi öncesi ve sonrası hastaların laboratuvar parametreleri	48
Tablo 17. Hastalık gruplarına göre IVIG tedavisi sonrasında görülen laboratuvar parametreleri	48
Tablo 18. IVIG tedavisi öncesi ve sonrası hastaların EKG ve EKO parametreleri ..	49
Tablo 19. Hastalık gruplarında görülen kısalma fraksiyonu ve ejeksiyon fraksiyonu dağılımı	50
Tablo 20. Tedavi öncesi ve sonrası görülen koroner arter bulgularının dağılımı	50
Tablo 21. IVIG tedavisine ek uygulanan tedavilerin dağılımı	51
Tablo 22. Tedavilere göre ejeksiyon fraksiyonu dağılımı.....	52
Tablo 23. Tedavilere göre kısalma fraksiyonu dağılımı.....	52
Tablo 24. Kawasaki hastalarında tedavilere göre ejeksiyon fraksiyonu	53
Tablo 25. Kawasaki hastalarında tedavilere göre kısalma fraksiyonu	53
Tablo 26. Kawasaki like MIS-C'de tedavilere göre ejeksiyon fraksiyonu	54
Tablo 27. Kawasaki like MIS-C'de tedavilere göre kısalma fraksiyonu	54
Tablo 28. IVIG tedavisi öncesi ve sonrası kardiyak komplikasyon görülme durumu	55
Tablo 29. Hastalarda görülen yeni patolojiler	55
Tablo 30. Hastalarda görülen ek kardiyak patolojilerin semptom sonrası ve IVIG sonrası kaçınıcı günde görüldüğü.....	56
Tablo 31. Uygulanan tedavilerin başvuru şikayetlerine göre dağılımı.....	57
Tablo 32. Uygulanan tedavilerin kardiyak komplikasyonlara göre dağılımı	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kawasaki hastalığının klinik özellikleri	9
Şekil 2. İnkomplet Kawasaki hastalığı tanı algoritması	16
Şekil 3. Kawasaki Like MIS-C tedavi algoritması	29
Şekil 4. Çalışmada kullanılan veri formu	39
Şekil 5. Kawasaki hastalığı ve kawasaki like MIS-C yaş dağılımı.....	42



KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ALS: Absolü lenfosit sayısı
ALT: Alanin aminotransaminaz
ANS: Absolü nötrofil sayısı
ASA: Asetilsalisilik asit
AST: Aspartat aminotransaminaz
BNP: B tipi natriüretik peptit
BT: Bilgisayarlı tomografi
CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
COVID-19: Koronavirüs hastalığı 19
CRP: C-reaktif protein
CX: Sirkumfleks arter
DIC: Disseminated intravascular coagulation
ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG: Elektrokardiyografi
EKG: Elektrokardiyogram
EKO: Ekokardiyografi
ESH: sedimantasyon
Hg: Hemoglobin
HLH: Hemofagositik lenfhistiyositoz
HTC: Hematokrit
IFN: İnterferon
IL-6: İnterlökin-6
IVIG: İntravenöz immunglobulin
Kawasaki like MIS-C: Kawasaki like multisystem inflammatory syndrome in children
KF: Kısalma fraksiyonu
KH: Kawaki hastalığı
KHŞS: Kawasaki Hastalığı Şok Sendromunu
KLM: kawasaki like MIS-C
KLS: Kawasaki like syndrom
LAD: Sol anterior inen arter
LAD: Sol anterior inen arter
LDH: Laktat dehidrojenaz
LMCA: Sol ana koroner arter
LMCA: Sol ana koroner arter
LV: Sol ventrikül
LVDdi: Sol ventrikül diyastolik çap indeksi
MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu

MIS-C: Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom

MIS-C: Multisystem inflammatory syndrome in children

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PIMS-TS: Peadiatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARSCoV2

PLT: Platelet

PMIS: Pediatrik multisistem inflamatuvar sendrom

RCA: Sağ koroner arter

RCA: Sağ koroner arter

RCPCH: İngiltere Pediatri ve Çocuk Sağlığı Birliği

SARS-CoV-2:

SCiKH Sendromu: SARS-CoV-2 ile indüklenen kawasaki benzeri hiperinflamatuvar sendrom

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa

TŞS: Toksik şok sendromu

USG: Ultrasonografi

WBC: Beyaz küre sayısı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

KAWASAKİ ve KAWASAKİ LIKE MIS-C HASTALARINDA TROPONİN – BNP DEĞERLERİ VE EKOKARDİYOGRAFI (EKO) PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda kawasaki ve kawasaki-like MIS-C hastalıklarındaki kardiyak bulguları ve tedavi yanıtlarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mart 2018 ile Ocak 2022 tarihleri arasında kawasaki hastalığı, ve kawasaki like MIS-C tanısı ile Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi ve Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği'nde takip edilen, 0-18 yaş arasındaki 73 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Katılımcıların 32 tanesinin (%43,8) tanısı kawasaki hastalığı (KH) iken, 41 tanesi (%56,2) Kawasaki-like MIS-C (KLM) idi. Yaş ile korele olarak KLM görülme oranı artmıştı ($p<0,01$). KLM ve KH hastalarının bakılan ilk EKO parametrelerini karşılaştırdığımızda, KLM hastalarının EF ve KF değerleri KH hastalarına göre daha düşük bulundu ($p<0,01$). Tedavi sonrasında hastaların EKO parametrelerini karşılaştırdığımızda, sadece IVIG tedavisi alanlarda, tedavi öncesi ve sonrası EF ve KF değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). IVIG tedavisi ile beraber 2 mg/kg/gün prednol ve IVIG ile beraber pulse steroid tedavisi alan gruplarda tedavi sonrası EF değerlerinde fark saptanmazken, KF değerlerinde istatistiksel anlamlı artış saptandı. ($p<0,05$)

Sonuç: Kawasaki like MIS-C, bir çok sistemi etkileyebilen bir hastalıkken, kardiyovasküler sistem üzerindeki belirtileri daha belirgindir. Bu nedenle, hastalık tanındıktan hemen sonra tedaviye başlamak gerekmektedir. İki hastalık grubunda da IVIG birincil tedavi olmakla beraber, kardiyovasküler sistem üzerine etkiler değerlendirildiğinde IVIG tedavisi ile berebar verilen steroid tedavisinin daha etkili olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Kawasaki, kawasaki like MIS-C, ekokardiyografi, IVIG, troponin, BNP

ABSTRACT

COMPARISON OF TROPONIN-BNP VALUES AND ECHOCARDIOGRAPHY(EKO) PARAMETERS IN KAWASAKI AND KAWASAKI-LIKE MIS-C PATIENTS

Objective: In this study we aim to find cardiac findings in kawasaki and kawasaki-like MIS-C diseases.

Methods: A retrospective analysis of 73 patients who are between ages of 0 and 18 and admitted to Ankara City Hospital and Ankara Children Health Hematoloji/Oncology Hospital Child Cardiology clinic, an affiliate of Turkish Ministry of Health, with diagnoses of Kawasaki-like MIS-C and Kawasaki diseases.

Results: 32(%43.8) of the participants were diagnosed with Kawasaki disease(KH) and 41(%56.2) of them were diagnoses with Kawasaki-like MIS-C (KLM). Diagnosis of KLM correlated with age increased ($p<0,01$). When we compare the first EKO parameters of both KH and KML patients, we find that patients with KLM has lower ($p<0,01$) EF and KF values compared to those with KH. When we compare EKO parameters of patients who receive only IVIG treatment, there were no meaningful differences ($p>0.05$) of EF and KF values with the ones before treatment. Even though no meaningful difference in EF values is detected before and after treatment for group of patients treated with 2 mg/kg/day prednol along with IVIG and patients treated with pulse steroids along with IVIG, statistically meaningful increase ($p<0,05$) in KF values were detected.

Conclusion: Even though both Kawasaki and Kawasaki-like MIS-C are multi systemic diseases, their effect on cardiovascular system is more significant. For this reason it is important to start the treatment right after diagnosis. For both diseases IVIG is primary treatment but when their effect on cardiovascular system is taken into account, it can be stated that steroid treatment along with IVIG is more effective.

Key Words: Kawasaki, Kawasaki like MIS-C, ekokardiyografi, IVIG, Troponin, BNP

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kawasaki hastalığı (KH), genellikle beş yaş altındaki çocukları etkileyen, nedeni bilinmeyen, akut, kendi kendini sınırlayan, ateşli, tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık %25’inde koroner arter anevrizmasına yol açan bir çocukluk çağı vaskülitidir. Gelişmiş ülkelerde, çocuklardaki edinsel kalp hastalıklarının başında kawasaki hastalığı gelmektedir (1,2). İntravenöz immunglobulin (IVIG) ile tedavinin zamanında başlanması ile koroner arter anevrizmalarının insidansı %25’ten, %4’e düşmektedir. Uzun vadeli prognoz, koroner arter tutulumunun başlangıç ve mevcut düzeyine göre belirlenir (2).

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2’nin (SARS-CoV-2) neden olduğu, pediatrik bir hiperinflamasyon sendromudur. Dünyanın çeşitli ülkelerinden rapor edilmiştir. MIS-C’nin bazı klinik belirtileri Kawasaki Hastalığı Şok Sendromunu (KHŞS) taklit eder. Multisistem tutulumu olmasına rağmen, en belirgin olanı kardiyovasküler belirtileridir. Bu yeni hastalığı açıklamak için çeşitli terminolojiler kullanılmıştır. Bunlar arasında, kawasaki like multisystem inflammatory syndrome in children (kawasaki like MIS-C), atipik kawasaki hastalığı, inkomplet kawasaki hastalığı, SARS-CoV-2 ile indüklenen kawasaki benzeri hiperinflamatuvar sendrom (SCiKH Sendromu) ve Kawa-COVID-19 yer alır. Yeni tanımlanan bir hastalık olduğu için immunopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ve KH ile örtüşüp, örtüşmediği hala belirsizdir. Mevcut tedavi klavuzları, tedavide IVIG ve steroid kullanılmasını önermektedir (3).

Ekokardiyografi (EKO), çocuklarda koroner arter boyutlarını değerlendirmek için uygun bir görüntüleme yöntemidir. Koroner arterlerin yanı sıra, miyokardiyal fonksiyonlar, kapak yetersizlikleri ve perikardiyal effüzyon değerlendirilmesi de EKO ile mümkündür (1). Hem KH hem de kawasaki like MIS-C’nin (KLM) tanı ve takibinde önemli yer tutmaktadır.

Çalışmamızda, KH ve KLM’nin benzer ve farklı yönlerinin saptanması, kardiyovasküler sistem tutulum özelliklerinin belirlenmesi ve her iki hastalıkta da birinci basamak tedavi olan IVIG tedavisine yanıtın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KAWASAKİ HASTALIĞI

2.1.1.Tanım

Mukokutanöz lenf nodu sendromu olarak da adlandırılan KH ilk olarak 1967 yılında, Japon çocuk doktoru Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından tanımlanmıştır (4). Kawasaki hastalığı ağırlıklı olarak infant ve küçük çocuklarda ortaya çıkan etiyolojisi bilinmeyen, kendi kendini sınırlayan bir vaskülitir. Ateş, bilateral noneksüdatif konjonktivit, dudak ve oral mukozada eritem, ekstremitte değişiklikleri (palmar eritem, ödem ve ateşin başlamasından 2-3 hafta sonra olan subungal soyulma), döküntü ve servikal lenfadenopati ile karakterizedir (5). Koroner arter tutulumu nedeniyle, Kawasaki hastalığı, gelişmiş ülkelerde çocuklardaki edinsel kalp hastalığının en sık nedeni olarak kabul edilmektedir (6). Tedavi edilmeyen çocukların yaklaşık %15-25’inde koroner arter anevrizmaları veya dilatasyonu görülür ve miyokart enfarktüsüne, ani ölüme veya kronik koroner arter yetmezliğine neden olur (7,8). Bu oran İVİG ile tedavi edilen hastalarda %5’in altına düşmektedir (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

İlk olarak Japonya’da tanımlanan hastalık, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa ve Asya’da tüm ırklardan çocuklarda hem endemik hem de epidemik olarak ortaya çıkmaktadır (9). Tüm pediatrik yaş gruplarında bildirilmesine rağmen vakaların çoğu beş yaşından küçüktür ve Japonya’daki insidansı, beş yaşından küçük çocuklarda 112/100 000’dir (10). Erkek çocuklar kız çocuklara göre 1,5 kat fazla risk altındadır (4). Japonya’da 1970’den beri, neredeyse iki yılda bir epidemiyolojik veriler toplanmaktadır. (1). 1979, 1982 ve 1986 yıllarında üç kez epidemi kaydedilmiştir (4). Japonya’da her yıl ortalama 13.000 olgu rapor edilmektedir (11). Kuzey Doğu Asya ülkelerinde (Japonya, Kore, Tayvan), ABD ve Avrupa’ya göre 10-20 kat fazla insidanslar bildirilmektedir ve sayıları artmaya devam etmektedir (12). ABD’de, beş yaş altındaki çocuklarda KH insidansı Asyalılarda, Pasifik Adalılarda ve Afrikalı Amerikalılarda önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (12,13).

Hawaii’de yaşayan Japon Amerikalıların insidansı ise Japonya’dakine benzerdir, bu da hastalığın genetik bir temeli olduğunu düşündürür (12). Çoğu Avrupa ülkesi <16/100 000 insidans bildirmektedir. 1998-2003 yılları arasında İngiltere’deki hastane istatistikleri hastalığın kış aylarında mevsimsel bir pik izlediğini ve Çin etnik kökenli çocuklardaki insidansın daha yüksek olduğunu göstermiştir (12). En kalabalık iki ülke olan Çin ve Hindistan’daki insidans artışının hızla büyüyen ekonomi ve sanayileşmenin yansıması olduğu düşünülmektedir (12,14). Kawasaki hastalığı geçiren çocukların soygeçmişlerinde anne veya babasının çocukken benzer hastalık geçirmiş olma ihtimali yüksektir. Aynı zamanda kardeşlerinde de KH görülme olasılığı artmıştır (14).

2.1.3. Etiyoloji

Kawasaki’nin 1967 yılında yaptığı hastalık tanımından bu yana bir çok çalışma hastalıktan sorumlu etyolojik ajan veya ajanları bulmaya odaklanmıştır ancak henüz başarılı olunamamıştır (4,6). Hastalığa, genetik yatkınlığı olan çocuklarda, enfeksiyöz bir ajanın tetiklemesi sonucu, anormal immün yanıtın sebep olduğu düşünülmektedir (4). Yaş dağılımı, ilkbahar, kış mevsimlerinde görülen artış, epidemiler yapması, bulaşıcı bir enfeksiyöz ajanın varlığını desteklemektedir. Ancak bakteriyel, viral kültürlerde, serolojik çalışmalarda ve hayvan aşılamlarında etken gösterilememiştir (9).

Akut yanıtta hem doğal hem de kazanılmış immün sistemin etkileri görülür (15). Akut dönemde kandaki baskın enflamatuar hücreler nötrofillerdir. Dokularda ise büyük mononükleer hücreler, lenfositler, makrofajlar, plazma hücreleri gösterilmiştir. Enflame arter duvarında CD8 T lenfositleri CD4 T lenfositlere göre daha çoktur. Ayrıca arter duvarında başta immunglobulin A plazma hücreleri olmak üzere immunglobulin G ve immunglobulin M plazma hücreleri de gösterilmiştir. Akut dönemde koroner arterlerde CD8 T lenfositleri ve immunglobulin A plazma hücrelerinin gösterilmesi, solunum yolu gibi mukozal bir bölgede, hücre içi patojene karşı verilen immün cevaba benzer (16,17). Makrofaj, T lenfosit ve miyofibroblastların salgıladığı; matriks metalloproteinazlar, vasküler endotelial growth faktör, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin-1b, interlökin-6 (IL-6) ve interferon (IFN) gibi enflamatuar sitokinlerin, plazma seviyeleri yüksek

bulunmuştur. Salgılanan enzimlerle kollajen ve elastin lifleri parçalanır ve arter duvarının yapısal desteği zayıflar böylece dilatasyon ve anevrizma gelişimi kolaylaşır (15,17). Fare modelli bir KH çalışmasında TNF- α 'nın koroner arter anevrizması gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (15).

Enfeksiyöz teorilere göre bir patojen, antijen sunan hücreler tarafından tanınır, makrofaj ve T lenfositlerden TNF- α , IL-6 ve vasküler endotelial growth faktör gibi sitokinler salgılanır, böylece hastalığa neden olan vaskülit tablosu meydana gelir. Ancak vaskülit yapan çok fazla çocukluk çağı hastalığı olmasına rağmen KH gibi koroner arter lezyonlarına neden olan çok az hastalık vardır. Bu nedenle çok sayıda araştırmacı koroner arter gibi küçük ve orta büyüklükteki arterlerin damar duvarlarında bu sitokinleri üzerine çeken bir otoantijen olduğunu varsaymaktadır, maalesef varsayılan otoantijen hala ispatlanamamıştır (18).

Süperantijen teorisine göre; Kawasaki hastalığında olan; ateş, oral kavite lezyonları, ekzantem ve serumdaki artmış enflamatuar reaksiyon varlığı süperantijenlerle oluşan hastalıklara benzerdir (18). Araştırmacılar akut Kawasaki hastalarında, toksik şok sendromu (TŞS) toksini 1'i üreten *staphylococcus aureus* ve pirojenik ekzotoksin üreten *streptococcus* izole etmişlerdir (6). Ayrıca araştırmalarda, TŞS toksini 1 ve *streptococcal* pirojenik ekzotoksin A, *streptococcal* pirojenik ekzotoksin C, süperantijenlerine spesifik antikor seviyeleri de yüksek bulunmuştur (19–21). Süperantijenlerin, T hücrelerdeki reseptörlerin V β bölgelerine bağlanarak etki gösterdikleri ve böylece TNF- α , interleukin-1 β , IL-6 ve IFN- γ salınması ile sonuçlanan immünolojik yanıtı oluşturdukları düşünülür. Bu proenflamatuar sitokinler, toksik şok sendromu ve Kawasaki hastalığındaki ateş, mukozal tutulum ve deskuamasyon ile ilişkilidir (22).

Yapılan çalışmalarda enfeksiyöz ajanlara karşı meydana gelen anormal bağışıklık yanıtının, hastalığın gelişmesinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Akut fazda TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 gibi sitokinler ve monosit kemotaktik protein-1 gibi kemokinler yüksektir. Ancak yine de anormal immün fonksiyon veya sitokinlerin aşırı ekspresyonu ile sonuçlanan mekanizmalar net değildir (22). Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, T helper 1 ve T helper 2 sitokin düzeyleri araştırılmış ve IL-6, IL-20, TNF- α ve IFN- γ düzeyleri, IVIG tedavisi öncesi önemli derecede yüksek bulunmuştur. IVIG tedavisi sonrası ise IL-6, IL-10 ve IFN- γ

düzeylerinde hızla düşme gözlenmiştir. Ancak TNF- α düzeyleri, koroner arter lezyonu olmayan hastalarda IVIG tedavisi sonrası düşmüşken, koroner arter lezyonu olan veya IVIG direnci olan hastalarda yükselmiş bulunmuştur (23).

Kawasaki hastalığı geçirme riskinin, hastalığı geçirmiş kardeş veya ebeveynlerin olması durumunda arttığı gösterilmiştir. Ayrıca yaşadığı çevreden bağımsız Asya kökenli çocuklarda da risk yüksektir. Bunun üzerine genetiğin patogeneze üzerindeki rolü araştırılmıştır. Genom çağındaki ilişkilendirme çalışmaları (genom wide association studies) sayesinde altı gen ya da gen bölgesinde tek nükleotid polimorfizmi gösterilmiştir. Bunlar; Fc γ R2a, caspase 3, human leukocyte antigen class II, B-cell lymphoid kinase, inositol 1,4,5-triphosphate kinase-C ve CD40'tır (2).

2.1.4. Patoloji

Kawasaki hastalığı, akut ateşli faz sırasında tüm orta boy arterlerde, bir çok organ ve dokuda sistemik enflamasyon ile karakterizedir. Koroner arterlerdeki enflamasyon hastalığın en önemli klinik sonuçlarından. Karaciğer tutulumunda; hepatit, akciğer tutulumunda; interstisyel pnömoni, gastrointestinal sistemde; karın ağrısı, kusma, ishal, safra kesesi hidropsu, beyin zarları tutulumunda; aseptik menenjit, huzursuzluk, kalp tutulumunda; miyokardit, perikardit, valvulit, üriner sistemde; piyüri, pankreasta; pankreatit ve lenf bezi tutulumunda; lenfadenopati saptanabilir (2).

Yapılan bir çalışmada Kawasaki hastalığı patolojisinde üç evre tanımlanmıştır. İlk evre olan nekrotizan arterit kendi kendini sınırlayan tek evredir ve ateşin başlangıcından itibaren ilk iki haftada tamamlanan nötrofilik infiltrasyon mevcuttur. Arter duvarını adventisya tabakasına kadar yıkar ve anevrizmalara yol açabilir.

İkinci evre, ateşin başlamasından sonraki ilk iki hafta içinde başlayan ancak küçük bir hasta grubunda aylar yıllar boyunca devam edebilen, lenfosit, plazma hücreleri, eozinofil ve az sayıda makrofajın asenkron infiltrasyonu ile karakterize subakut / kronik vaskülit evresidir (2).

Üçüncü evre ilk iki haftada başlayan aylar hatta yıllar boyunca devam edebilen, medial düz kas hücresi kaynaklı miyofibroblastik süreç ile karakterize luminal miyofibroblastik proliferasyondur. Arteriyal daralma yapabilir (24).

2.1.5. Klinik Bulgular

Kawasaki hastalığında, ateş dışındaki klinik özellikler zamanla değişebilir veya artış gösterebilir, hastalık seyri sırasında bu durumların varlığını belirlemek için kapsamlı bir tıbbi öykü gereklidir. Beş gün ya da daha fazla süren ateş (ateşin başladığı gün hastalığın ilk günü kabul edilir) ve beş klinik özellikten (ekstremitte değişiklikleri, döküntü ,bilateral nonpürülan konjonktivit, servikal lenfadenopati, oral değişiklikler) en az dört tanesinin bulunması ile komplet (klasik, tipik) KH tanısı konulur. Koroner arter anevrizmaları varsa, dörtten az kritere sahip çocuklar da KH tanısı alabilir (1). Tanı kriterleri Tablo 1’de, klinik özellikleri ise Şekil 1’de gösterilmiştir (1).

Ateş; KH'nin ayırt edici özelliği, ani başlangıçlı, dirençli ateştir ve tipik olarak 39°C 'den yüksektir. Tedavisiz durumlarda, ateş tipik olarak 11-12 gün sürer ve nadir vakalarda üç haftadan uzun, uzamış ateş görülür. Ateş, genellikle intravenöz immunglobulin infüzyonu tamamlandıktan sonra 36 saat içinde düzelir. IVIG tedavisine rağmen 36 saat sonunda düşmeyen ateş varlığında hastada IVIG direnci olduğu kabul edilir ve ek tedavi vermek veya IVIG tedavisini tekrar etmek gereklidir (1,9).

Konjonktivit; Kawasaki hastalığına sahip çocukların %90’ından fazlasında, limbusu koruyan, yani iris etrafındaki açıklıkları koruyan bilateral, eksüdatif olmayan konjonktivit gelişir. Ateşin başlamasından kısa bir süre sonra görülür, ağrısızdır. Hastalığın akut döneminde hafif iridosiklit veya ön üveit görülebilir; hızla düzelir ve nadiren fotofobi veya göz ağrısı yapabilir. Yine nadiren subkonjoktival kanama ve punktat keratit gözlenir (1,2).

Ekstremitte değişiklikleri; Avuç içi, ayak tabanlarında eritem, ellerde, ayaklarda sert ve bazen ağrılı sızlama, endürasyon, ödem şeklindeki değişiklikler hastalığın akut döneminde görülür. El ve ayak parmaklarında ateşin başlamasından iki-üç hafta sonra periungal bölgeden başlayan ve avuç içi ayak tabanını da içine alacak şekilde yayılabilen soyulmalar görülür. Ateşin başlamasından bir-iki ay sonra ise Beau çizgileri denilen tırnaklarda derin enine oluklar görülebilir (2).

Döküntü; Döküntü genellikle ateşin başlamasından sonraki beş gün içinde ortaya çıkar. En sık görülen hali diffüz makülopapüler döküntü şeklindedir. Scarlatiniform eritroderma ve eritema multiforme benzeri döküntüler de görülür.

Daha az sıklıkla da ürtiker veya ince mikropüstüller döküntüler gözlenir. Genellikle yaygındır ve özellikle gövde ve ekstremiteleri tutar. KH için karakteristik sayılabilecek diğer özelliği de, kasıklarda daha belirgin olup, yine kasıklarda erken deskuamasyon görülmesidir. Nadiren hastalık sırasında veya akut dönem sonrasında psöriyatik plak ve püstüller görülebilir. Subakut evrede atopik dermatit alevlenmesi görülebilir. Veziküler veya peteşiyal döküntüler KH'yi düşündürmez, görüldüğünde alternatif tanıları akla getirmekte fayda vardır (2).

Oral değişiklikler; Dudaklarda kızarıklık, kuruluk, çatlama ve kanama; eritemli ve belirgin biçimde papillalı bir 'çilek dili' ve orofaringeal mukozanın yaygın eritemi görülür. Oral ülserler ve faringeal eksüda KH ile uyumlu değildir (2).

Servikal lenfadenopati; Hastalığın en seyrek görülen temel kriteridir. Lenfadenopati, genellikle tek taraflıdır, ≥ 1.5 cm'dir ve anterior servikal üçgenle sınırlı bir alanda görülür. Küçük bir hasta grubunda bazen hastalığın ilk bulgusu olabilir. Bu durum bakteriyel lenfadenit tanısına neden olup, KH tanısının konmasını önemli ölçüde geciktirir. Ateşin devam etmesi, döküntü, konjunktivit gibi hastalığın diğer tipik bulguları servikal lenfadenopatiyi takip eder. Ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT), KH'nin lenfadenopatisi ile bakteriyel lenfadeniti ayırmada yardımcı olur. KH'de multiple lenfadenopati ile retrofaringeal ödem veya flegmon sıktır. Bakteriyel lenf adenitte ise sıklıkla hipoekoik bir çekirdeğe sahip tek bir lenf nodu mevcuttur (2,25).

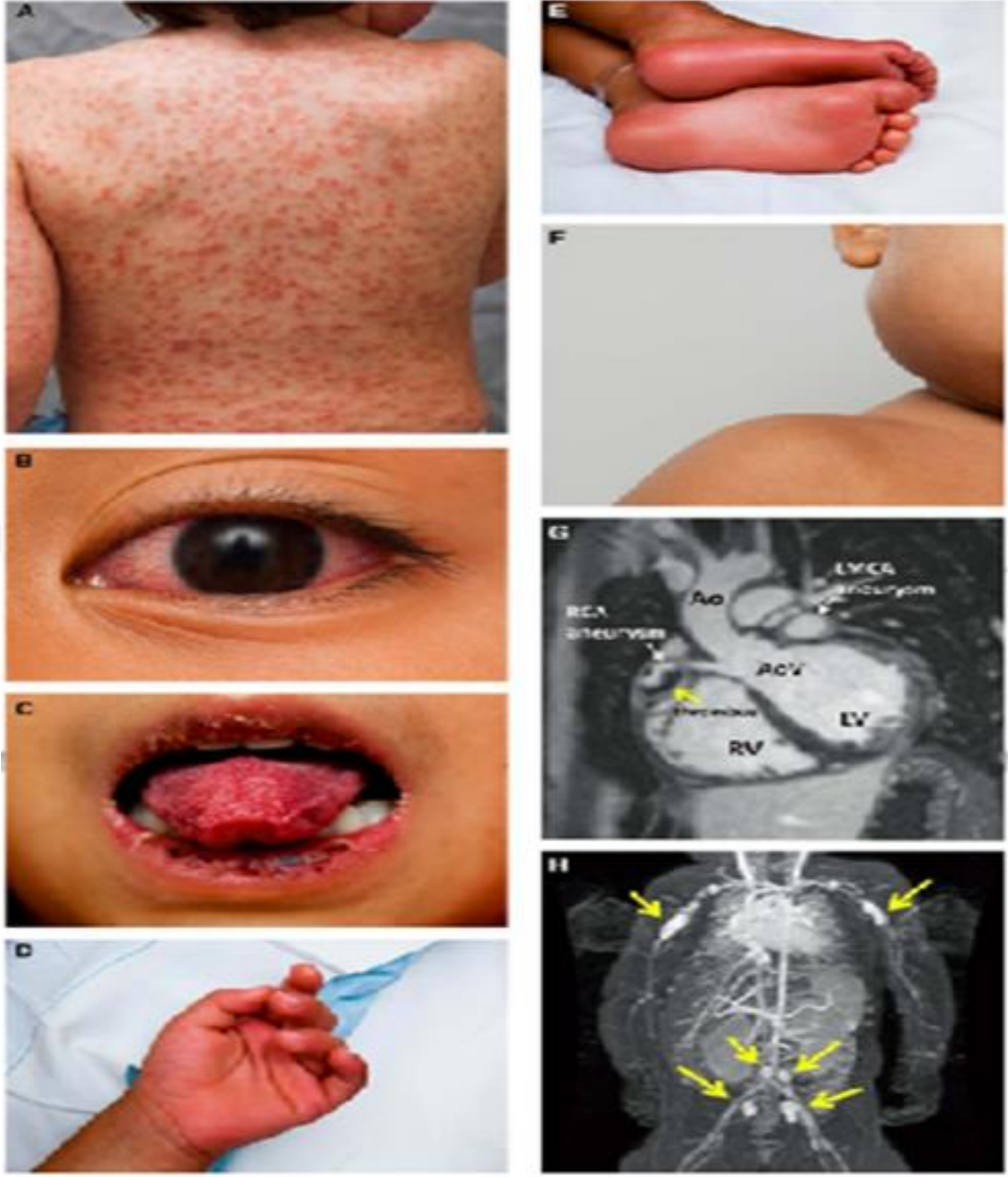
Tablo 1. Kawasaki hastalığı tanı kriterleri (1)

En az 5 gün süren ateş (ateşin başladığı gün birinci gün olarak alınır) ve aşağıdaki 5 klinik kriterden ≥ 4 tanesi olmalıdır.	
1. Oral değişiklikler; Dudaklarda eritem ve çatlak, çilek dili veya orofaringeal mukozalarda eritem	
2. Konjunktivit; Bilateral noneksüdatif bulbar konjunktivit	
3. Döküntü; Makülopapüler döküntü, diffüz eritrodermi, eritema multiforme benzeri döküntü	
4. Ekstremitte değişiklikleri; ellerde-ayaklarda eritem ödem ve/veya periungal deskuamasyon	
5. Servikal lenfadenopati; tek taraflı, süpüratif olmayan ve $\geq 1,5$ cm boyutunda servikal lenfadenopati	
≥ 4 klinik kriter varlığında ve özellikle bunlardan birinin ekstremitte değişiklikleri olması halinde 4 günlük ateş ile de KH tanısı konulur. - Deneyimli klinisyenler tarafından nadir hastalarda 3 günlük ateş ile de KH tanısı konulabilir.	

Uzun zamanlı sekeller daha çok arterlerin tutulması ile (daha çok koroner arterler) olsa da akut hastalık sırasında da bir çok doku ve organ tutulumu meydana gelir. Hastaların %60'ından fazlasında gastrointestinal semptomlar, %35'inde öksürük veya burun akıntısı semptomlarından en az biri görülür. Artrit, hastalığın akut döneminde görülebileceği gibi iki-üçüncü haftalarda da ortaya çıkabilir. Artralji, artrit sonrasında veya artritsiz uzun süre devam edebilir (26). Olguların %50'den fazlasında steril piyüri, %20'nde ishal, %5'inde artrit ve %35'inde Bacillus Calmette-Guerin aşı yerinde oluşan eritem, endurasyon bildirilmiştir (27,28). Özellikle süt çocuklarında aşırı irritabilite sıktır. Nadiren; geçici, genellikle tek taraflı olan periferik fasiyal paralizi ve kalıcı olabilen sensorinöral işitme kaybı görülebilir (2,29,30). Sıklıkla tanı kriterleri haricindeki klinik özellikler, hastalık tanı kriterleri ortaya çıkmadan on gün önce görülmeye başlayabilir (31). KH'nin nadir bulgularından biri de makrofaj aktivasyon sendromudur (MAS) ve çoğunlukla IVIG tedavisine direnç ile ilişkilidir (32). Tanı kriteri olmayan klinik özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir (2).

Tablo 2. Tanı kriteri olmayan klinik özellikler (2)

Kardiyovasküler sistem	Gastrointestinal sistem	Sinir sistemi
* Miyokardit, perikardit, valvüler regüjitasyon, şok * Koroner arter anomalisi * Periferik arter anevrizması * Periferik gangren * Aort kökü dilatasyonu	* Kusma, ishal * Karın ağrısı * Hepatit * Sarılık * Safra kesesi hidropsu * Pankreatit	* Aşırı irritabilite * Periferik fasiyal paralizi * Sensorinöral işitme kaybı * Aseptik menenjit (beyin omurilik sıvısında pleositoz)
Genitoüriner sistem	Solunum sistemi	Diğer
* Üretrit * Meatit * Hidrosetel	* Akciğer grafisinde (PAAC) peribronşial/intertisyel infiltrasyon * Akciğer nodülü	* Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşı yerinde eritem veya endurasyon * Kasıklarda deskuamasyon ve raş * Retrofaringeal flegmon * Anterior üveit
Kas iskelet sistemi		
* Artrit * Artralji * Sinaviyal sıvıda pleositoz		



Şekil 1. Kawasaki hastalığının klinik özellikleri (2)

A, döküntü: diffüz makülopapüler, yaygın eritoderma veya eritema multiforme benzeri, **B**, konjonktivit: bilateral noneksüdatif bulbar konjonktivit, **C**, oral değişiklikler; eritemli kuru çatlak dudaklar, çilek dil, eritemli oral farengeal mukoza, **D** ve **E**, palmar plantar eritem çoğunlukla ödem eşlik eder ve takip eden deskuamasyonla düzelir, **F**, servikal lenadenopati: tek taraflı $\geq 1,5$ cm, **G**, koroner arter anevrizması; manyetik rezonans görüntüleme (MRI) görüntüsü, sağ koroner arter (RCA) anevrizması (tıkayıcı olmayan trombüs ile beraber) ve sol ana koroner arter (LMCA) anevrizması, **H**, periferik arter anevrizması; MRI görüntüsü, aksiller, subklavyen, femoral ve iliyak arter anevrizmaları (2).

2.1.6. Laboratuvar

Laboratuvar testleri, Kawasaki hastalığı için spesifik değildir. Ancak klasik bulgular gözlenmeyen, şüpheli olgularda tanıyı destekleyebilirler. Klinik deneyimler, hastalığın yedinci gününden sonra normal değerlerde olan sedimantasyon (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve trombosit sayısı değerleri varlığında KH'nin çok olası olmadığını söylemektedir. Hastalığın akut döneminde lökositöz, nötrofil hakimiyeti ve sola kayma beklenirken, lökopeni ve lenfosit hakimiyeti tanıdan uzaklaştırır. Normokrom normositer anemi sıktır ve enflamasyonun gerilemesi ile düzelir. IVIG tedavisi sonrası görülen hemoglobin düşüşü varlığında hemolitik anemi akla gelmelidir.

Trombositöz KH'nin karakteristik bir özelliğidir. Genellikle ilk haftanın sonunda artmaya başlar ve üçüncü haftada zirve yapar (ortalama $700.000/\text{mm}^3$). Çoğunlukla başlangıçtan dört-altı hafta sonra normale döner. Trombositopeni nadirdir. Ancak görüldüğünde yaygın damar içi pıhtılaşmanın (Dissemine intravasküler koagülasyon, DIC) bir belirtisi olabildiği gibi koroner arter lezyonları oluşması için de risk faktörüdür (1,2).

Neredeyse tüm hastalarda akut faz reaktanlarında artış görülür. Özellikle; ESH ve CRP yüksektir. Enflamasyonun düzelmesi sürecinde CRP, ESH'den daha hızlı normale döner. IVIG tedavisi sonrasında ESH yükselir, yükseklik haftalarca devam edebilir. Bu nedenle akut hastalık tedavisinden sonra enflamasyon belirteci olarak CRP kullanımı daha faydalıdır. Klinik durumda kötüleşmeye karşılık ESH'de yükselme olmaması halinde DIC açısından dikkatli olunmalıdır (2,33).

Kawasaki hastalığında, hastaların yaklaşık %40-60'ında serum transaminaz seviyeleri yüksektir ve yine yaklaşık %10 hastada hafif bir hiperbilirubinemi görülebilir. Hastaların ortalama üçte ikisinde plazma gama-glutamil transpeptidaz seviyeleri yükselir.

Piyüri olguların %80'inde görülmesine rağmen KH için spesifitesi düşüktür. Ateşli çocukluk çağı hastalıklarının çoğunda görülebilir. Hastalıkta görülebilen diğer laboratuvar bulgularından hipalbuminemi ve hiponatremi daha ciddi hastalığı yansıtır ve kapiller geçirgenlikle ilgilidir. Hastalığın akut döneminde, plazma kolestrol, apolipoprotein A1 ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeylerinde düşme ile yüksek trigliserit düzeyleri saptanabilir (2).

Lomber ponksiyon yapıp beyin omurilik sıvısı incelenen olguların %30'unda mononükleer hücre hakimiyeti, normal glukoz ve protein seviyeleri ile pleositoz gösterilmiştir. Aynı şekilde artrit ile gelip artrosentez yapılan hastalarda da eklem sıvısında pleositoz saptanmıştır (1,2).

Troponin ve B tipi natriüretik peptit (BNP) gibi kardiyak hasar veya işlev bozukluğu belirteçleri de yüksek bulunabilir. BNP muhtemel miyokard tutulumunun göstergesidir ve bazı KH tanılı hastalarda yüksek bulunabilir. Ancak KH'yi ayırt etmekte yeterli değildir (2).

Laboratuvar çalışmaları, hastalık için klasik kriterlerin bir bileşeni olmasa da inkomplet kawasaki hastalığından şüphelenildiğinde tanı ve tedavi gerekliliği için oluşturulan algoritma içinde yer alır. Algoritma içindeki laboratuvar bulgularının çoğu Kawasaki hastalığında da görülür (1).

2.1.7. Kawasaki Hastalığı'nda Kardiyak Tutulumun Özellikleri

Kawasaki hastalığının en önemli bulgusu kardiyak tutulumudur. Morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Perikardiyal, miyokardiyal ve kapakları da içine alan endokardiyal tutulum gibi kalbin tüm katmanları ile koroner arterler de enflamasyondan etkilenebilir. Sintigrafik çalışmalarda %50-70 hastada miyokardiyal tutulum gösterilmiştir (34).

Miyokardite bağlı olarak klinikte anemi ve ateş düzeyi ile uyumsuz taşikardi, gallop ritmi, üfürüm ve sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma saptanabilir. Akut dönemde görülen miyokardit, geçici sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile ortaya çıkar ve antienflamatuvar tedavi ile iyi sonuçlar elde edilir (35). Tedavi sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının hızla normale dönmesi hastalık tanısındaki önemli özelliklerdendir (36). Miyokardiyal tutulumun ciddi bir sonucu da kardiyojenik şoktur, sol ventrikül fonksiyonlarının belirgin şekilde azalması sonucu oluşur. Bu hastalarda IVIG direnci, koroner arter lezyonları görülme oranı artmıştır (37).

Kapak patolojileri endokardın tutulumu sonucu oluşur. Mitral kapak tutulumu ve mitral regürjitasyon, en sık görülen (%23) kapak tutulumu şeklidir. Çoğunlukla geçici bir durumdur (35). Klinik olarak, ağır mitral yetersizliği olanlarda, sol sternal sınır ile apeks arasında pansistolik üfürüm duyulabilir. Aort aort yetersizliği ile ilişkili diyastolik üfürüm nadirdir (2).

Akut hastalık durumunda ağır perikarditten, hafif perikardiyal sıvıya kadar değişik derecelerde perikardiyal tutulum görülebilir. Miyokardiyal ve perikardiyal tutulumlara bağlı olarak elektrokardiyografi (EKG) ile gösterilebilen disritmiler, sinüs nod ve atriyoventriküler noda bağlı anormallikler, uzamış PR aralığı, nonspesifik ST ve/veya T dalga değişiklikleri, voltaj düşüklüğü görülebilir (38). Artmış QT aralığı, ventriküler repolarizasyon anormallikleri ve sol ventrikül genişlemesini düşündüren elektrokardiyografik belirtiler görülebilir (39,40).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Kawasaki hastalarının ortalama %5 kadarının kardiyovasküler kollaps ve hipotansiyon ile başvurduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda trombositopeni ve koagülopati olması dikkat çekmiştir. Aynı zamanda şok tablosu ile gelen hastalar IVIG direnci, koroner arter anormallikleri, mitral yetmezlik ve uzun süreli miyokardiyal disfonksiyon açısından yüksek riskli hasta grubunu oluşturmaktadır (37,41).

Kawasaki hastalığı için klinik kriterleri tam karşılamayanlarda, koroner arter anormallikleri, tanıyı destekleyen spesifik bir kriter olarak kabul edilir. Koroner arter anormalliklerinin prevelansı IVIG tedavisi öncesinde, hastalığın başlangıcından sonraki ilk haftada % 23 iken, 4 kez düşük doz IVIG tedavisi sonrası %8'e düşmekte, tek seferde yüksek doz IVIG tedavisi sonrası ise %4'e düşmektedir (42,43).

Akut hastalık sırasındaki koroner arter bulguları tek başına dilatasyondan, çeşitli sayı, boyut ve özelliklerdeki anevrizmalara kadar değişir. Tutulum proksimal taraftan başlar ve distale doğru yayılır. (44). Dilatasyon çoğunlukla 4- 8 hafta içinde düzelir. Bazı hastalarda koroner arter boyutları hep normal aralıkta ölçülmüş olabilir, ancak seri ölçümler ile hasta kendi kontrolü olarak kullanıldığında, tedavi sonrası takiplerde saptanan lümen boyutlarındaki azalmalar, ilk ölçümlerdeki boyutların, aslında tedavi öncesinde de varolan, genişleme olduğunu düşündürebilir. Bu hastaların prevelansı %32-50 aralığında değişir. Boyutlardaki bu tür azalmalar, arter duvarındaki enflamatuar değişikliklerin çözülmesi ile mi yoksa ateş ve dolaşımdaki enflamatuar mediatörlerle ilgili hemodinamik veya fonksiyonel faktörlerle mi ilişkili net açıklanamamıştır (45-48).

Ekokardiyografi koroner arterlerin değerlendirilmesi için iyi bir görüntüleme yöntemidir. Miyokardiyal fonksiyon, kapak yetersizlikleri veya perikardiyal effüzyon değerlendirmesinde de önemli bir yere sahiptir. Noninvaziv bir yöntemdir ve deneyimli ellerde koroner arter dilatasyonunu göstermede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Kesin veya şüpheli KH tanısı olan hastalar için, sol ana koroner arter (LMCA), sol anterior inen arter (LAD), sirkumfleks arter, sağ koroner arter (RCA) ve posterior inen koroner arter dahil olmak üzere tüm koroner arterler değerlendirilmelidir. Proksimal LAD ve RCA en sık görülen koroner arter anevrizmalarıdır. Koroner arterler boyutlarına ve görünümüne göre değerlendirilmelidir. Bir arterin çapı, doğal genişleme alanları olabilecek dallanma bölgelerinden kaçınılarak, iç kenardan iç kenara ölçülmelidir. Japon kılavuzlarına göre; beş yaşından küçük çocuklarda 3mm'den fazla iç lümen çapı, beş yaşından büyük çocuklarda ise 4 mm'den büyük iç lümen çapı anormal kabul edilir. Ayrıca komşu koroner arter segmentinden 1,5 kat veya daha büyük arter segmentleri ve düzensiz lümene sahip segmentler de anormal kabul edilir. Ancak bu kriter, normal koroner arter boyutlarını önemli ölçüde etkileyebilen, hasta boyutunu değerlendirmede için, potansiyel olarak eksik tanıya ve koroner arter genişlemesinin gerçek prevalansının eksik tahmin edilmesine yol açabilir. Bu nedenle koroner arterlerin iç lümen ölçülerinin, vücut yüzey alanına göre standardizasyonu ile z skorları (ortalamadan standart sapma birimleri) elde edilir (1,2). 2007 yılında geliştirilmiş olan McCrindle z-skoru metodu, 2017 yılında Amerikan Kalp Birliği'nin yayınladığı kılavuzda koroner arter çaplarının değerlendirilmesi için kullandığı metottur (49). Koroner arter anevrizmalarının varlığı ve boyutu z skoruna göre hesaplanan bu metot ile tanımlanmıştır. Z skor sınıflaması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Z skoru sınıflaması (2)

1. Tutulum yok	z skoru: <2
2. Dilatasyon	z skoru: ≥ 2 ----- <2,5 veya <2 iken ≥ 1 artış
3. Küçük anevrizma	z skoru: $\geq 2,5$ -----<5
4. Orta anevrizma	z skoru: ≥ 5 -----<10 ve koroner arter çapı <8mm
5. Dev (Büyük) anevrizma	z skoru ≥ 10 ve koroner arter çapı ≥ 8 mm

Koroner arter normal z skorları, sağlıklı, ateşi olmayan çocuk popülasyonuna göre değerlendirilmiş ve standardize edilmiştir. Ancak diğer enflamatuar ve ateşli seyreden hastalıklarda da koroner arter genişlemeleri bildirilmiştir (2,50). Ateş ve KH'nin koroner arterlere etkilerinin araştırıldığı çalışmalar; 2-2,5 aralığındaki z skorları ile KH'ye sekonder gelişen koroner tutulumun güvenilir bir şekilde ayırt edilebileceğini ancak 2,5 ve üzerindeki z skorlarının KH'ye olan özgüllüğünün %98 olduğunu belirtmektedir (46,48).

Ekokardiyografik inceleme tanı anında, 1-2 hafta sonra ve hastaneden taburcu olduktan sonraki 5-6. haftalar içinde tekrarlanmalıdır. İnatçı veya tekrarlayan ateşi olan veya koroner arter dilatasyonu olan çocukların tedavi kararları ve izlemleri için sık kontrole ihtiyaç vardır, pediatrik kardiyolog ile yakın takip esastır. Koroner arter lezyonu olan hastalar için EKO sıklığı koroner arter genişleme derecesine ve enflamasyonun şiddetine göre ayarlanır. Akut, subakut evrelerde dev koroner arter anevrizmasına sahip çocuklar için trombüs gelişimi açısından dikkatli olunmalı izlem aralıkları sıklaştırılmalıdır (1).

Koroner arterler dışında sistemik arterlerde de anevrizmalar görülebilir. En sık görülen sistemik anevrizmalar aksiller, popliteal ve iliak arter anevrizmalarıdır (2).

2.1.8. İnkomplet (Atipik) Kawasaki Hastalığı

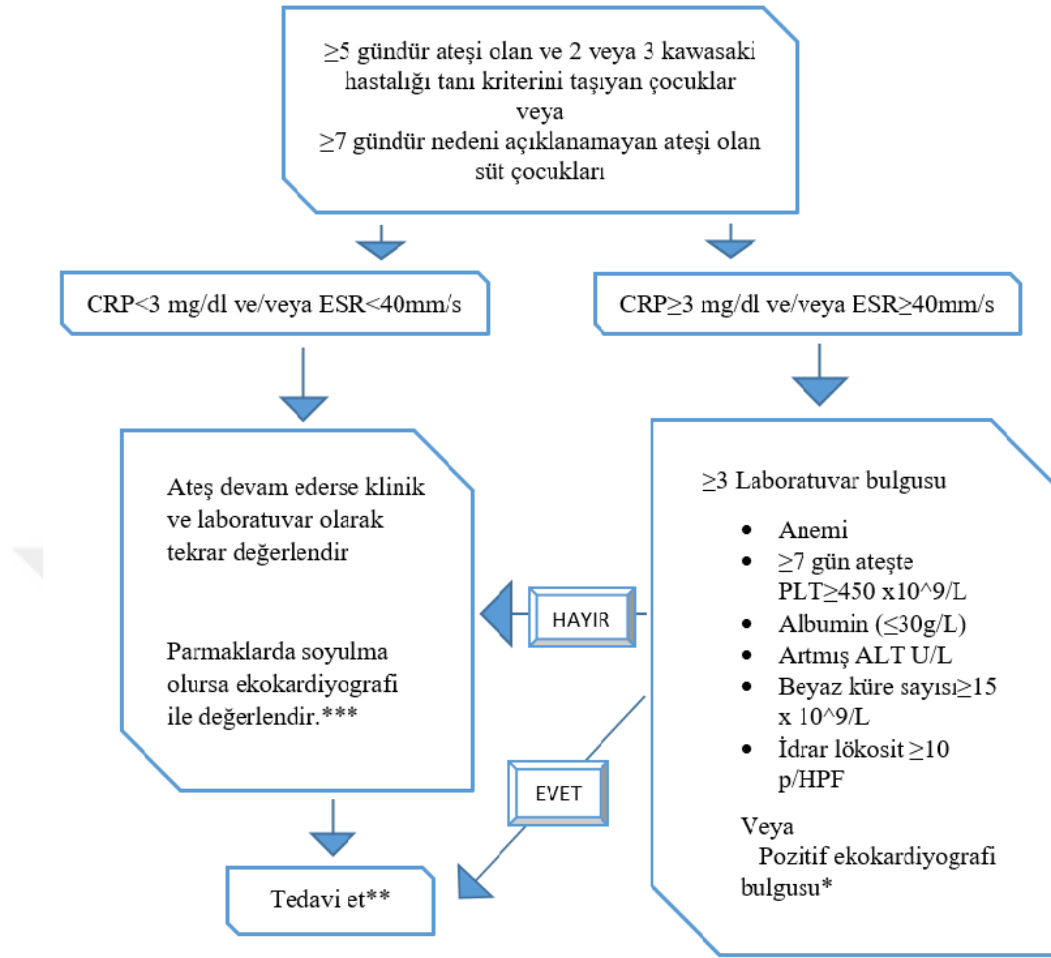
Klasik olgu tanımını karşılamayan zorlu bir hasta grubu inkomplet veya atipik kawasaki hastalığı olarak tanımlanır. Bu hasta grubu için atipik terimini kullanmaktan kaçınmak daha doğru bir tercihtir. Çünkü inkomplet Kawasaki hastaları atipik klinik özelliklere sahip değildir. Beş gün veya daha fazla ateşi olmasına rağmen dört klinik özellikten daha azına sahip olmaları klasik olgu tanımına uymalarına engel olur.

Hastalığın başlıca klinik özelliklerinden herhangi biri ve açıklanamayan uzamış ateş varlığında KH düşünülmeli, bu hastalara ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Ekokardiyografide koroner arter anevrizması görülmesi halinde tanı doğrulanmış kabul edilmelidir. Genellikle hastalığın ilk haftasında koroner arter dilatasyonu görülmez ve ilk haftada görülen normal EKO bulguları hastalığı dışlayamaz. İnkomplet Kawasaki hastalığına sahip hastalar daha çok infantlar ve

büyük çocuklardır ve bu durum bu yaş grubu çocuklarda Kawasaki hastalığının ilk olarak akla gelmemesi nedeniyle daha geç tanı konulup tedaviye geç başlanmasına neden olur. Bu yüzden koroner arter lezyonlarına sahip olma riskleri yüksektir. Bu hastaları tanımak için Amerikan Kalp Akademisi tarafından bir algoritma oluşturulmuştur. Algoritma Şekil 2’de anlatılmıştır (2). Algoritma, hastalığın birkaç klinik özelliğini taşıyan çocuklarda, laboratuvar değerleri ve ekokardiyografi bulgularını kullanmayı önerir.

Altı aylıktan küçük bebeklerde koroner arter lezyonu gelişmesi için risk daha çoktur. Ancak bu hastalarda, sıklıkla, tanıyı kolaylaştıracak sadece birkaç klinik özellik mevcuttur. Bu nedenle 6 aydan küçük, en az 7 gündür ateşi olan, etiyolojisi net aydınlatılamamış ve enflamatuvar belirteçleri yüksek olan hastalarda ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır.

İnkomplet ve komplet Kawasaki hastalığında görülen laboratuvar ve kardiyovasküler bulgular benzerdir. Patognomonik laboratuvar özellikleri olmamasına rağmen bazı laboratuvar bulgularının varlığı klinik şüpheyi arttırmalıdır. Koroner arter z skorunun sol ön inen (LAD) ve sağ koroner arter için (RCA) $\geq 2,5$ bulunması duyarlılıktan yoksundur ancak tanı için çok yüksek bir özgüllüğe sahiptir (1,2).



Şekil 2. İnkomplet Kawasaki hastalığı tanı algoritması (2)

* Ekokardiyografi 3 koşuldan herhangi biri karşılanırsa pozitif kabul edilir;

- Sol inen koroner arter (LAD) veya sağ koroner arter (RCA) z skoru $\geq 2,5$
- Koroner arter anevrizması görülmesi
- ≥ 3 şüpheli bulgu

- Azalmış sol ventrikül fonksiyonu
- Mitral regürjitasyon
- Perikardiyal efüzyon
- LAD veya RCA'nın Z skorunun 2-2,5 aralığında olması

** EKO bulgularının pozitif olması halinde; ateş başlangıcından sonraki ilk 10 günde veya 10 günden sonra devam eden enflamasyon belirteçleri (CRP: C-reaktif protein, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı) varlığında tedavi başlanır.

*** Tipik soyulma, el ve ayak parmaklarının tırnak yataklarının altından başlar.

ALT: alanin transaminaz, PLT: platelet.

2.1.9. Kawasaki Hastalığı Tedavi

Akut dönemde medikal tedavinin amacı sistemik inflamatuvar yanıtı azaltmak, koroner arter anevrizmalarını önlemek, eğer anevrizma var ise ulaşılan pik boyutları en aza indirmek ve koroner trombozu önlemektir. Akut fazdaki tüm KH'ye sahip çocuklar için önerilen tedavi, önce antipiretik veya antiinflamatuvar dozda ardından da antitombosit dozlarda asetilsalisilik asit (ASA) ile birlikte 8-12 saatte 2 gr/kg'dan intravenöz immunglobulin vermektir (51). İdeal olarak tedavi, hastalığın ilk yedi günü içinde veya en geç 10. günde (ateşin başladığı gün, ilk gün kabul edilir) başlanmalıdır. Onuncu günden sonra ise IVIG tedavisi; eğer devam eden ateş, sistemik enflamasyon kanıtı olan laboratuvar bulgusu (ESH veya CRP yüksekliği) veya koroner arter anormalliği varsa verilir (1). IVIG infüzyonu sırasında oluşabilecek reaksiyonları engellemek için öncesinde antihistaminik ile premedikasyon önerilir.

Hastalığın akut fazında uygulanan IVIG tedavisinin koroner arter anormalliklerinin prevalansını azalttığı bilinmektedir. Plaseboya kıyasla yapılan IVIG metaanalizleri, IVIG ile tedavi edilen hastalarda yeni gelişen koroner arter anormalliklerinde azalma olduğunu göstermiştir (52,53). IVIG etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Genel bir antienflamatuvar etkiye sahip gibi görünmektedir. Muhtemel etki mekanizması; sitokin üretimini düzenlemek, toksin veya diğer patolojik ajanların nötralizasyonu, regülatuar T hücre aktivitesinin artırılması, antikor sentezinin baskılanmasıdır (54).

İntravenöz immunglobulin sonrası görülen hemolitik reaksiyonlar son yıllarda artmıştır ve özellikle AB kan grubuna sahip bireylerde sıklıkla görülür. IVIG tedavisi sonrasında aseptik menenjit görülebilir ancak nörolojik sekele bırakmaksızın hızla düzelir (1,2).

Hastaların yaklaşık %10-20'sinde IVIG infüzyonu bitiminden en az 36 saat sonra tekrarlayan veya kalıcı ateş gelişir ve IVIG direnci olarak adlandırılır. IVIG direncinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak Fc gama reseptörlerindeki polimorfizmler gibi konakçı genetik faktörlerinin hem IVIG direnci hem de IVIG yanıtında etkili olması muhtemeldir (55,56).

IVIG tedavisine dirençli hastalar, koroner arter lezyonları gelişmesi açısından daha yüksek risk altındadır. Bu hastalara ikinci doz IVIG, IVIG ve steroid veya

tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) inhibitörü (infliksimab) verilebilir. Ayrıca siklosporin (kalsinörin aktif T hücre çekirdek faktörü yolağı inhibitörü), anakinra (rekombinant interlökin-1 beta reseptör antagonisti), siklofosfamid (deoksiribonükleik asit replikasyon blokörü alkilizan ajan) ve plazma değişimi tedavileri de uygulanabilir. Dirençli vakalarda kullanılan tedavilerin karşılaştırıldığı metaanalizde ikinci doz IVIG, kortikosteroid ve infliksimab tedavileri arasında etkinlik açısından fark bulunmamıştır (57) .

Asetil salisilik asit, önemli antienflamatuar etkiye ve antiplatelet aktiviteye sahip olmasına rağmen koroner anormalliklerin gelişme sıklığını azalttığı görülmemektedir. Başlangıç ASA dozları ülkeler arasında farklılıklar gösterir. Amerika Birleşik Devletleri yüksek dozda (80-100 mg/kg/gün, 4 dozda) başlarken, Japonya ve Batı Avrupa orta dozda (30-50 mg/kg/gün, 4 dozda) başlamaktadır. Buna rağmen iki şekilde de benzer etkinlik sağlanabilmektedir (58). ASA öncelikle hastanın ateşi düşene kadar yüksek dozda başlanmalı, ateş düştükten 48-72 saat sonra doz (3-5 mg/kg/gün) düşülmelidir. Koroner arter anomalisi olmaması halinde tedaviye 6-8 hafta antitrombotik dozdan devam edilir (2). Koroner arter anomalileri gelişen hastalarda ASA oluşan patolojiye göre süresiz devam ettirilebilir. İbuprofen ile beraber ASA kullanımı, ASA tarafından indüklenen geri dönüşümsüz trombosit inhibisyonunu antagonize eder. Bu nedenle özellikle antiplatelet etkileri için ASA kullanan hastalarda ibuprofen kullanımından kaçınılmalıdır.

Viral enfeksiyon döneminde, uzun süreli ASA kullanımı olan hastalarda Reye sendromu gelişebileceği unutulmamalıdır. Ancak düşük doz ASA kullanımının Reye Sendromu ile ilişkisi olmadığı bilinmektedir. Suçiçeği aşısı sonrasında 6 hafta boyunca ASA kullanılması önerilmez, hastanın klinik durumuna göre tedavi kesimi veya başka bir antitrombotik ajana geçilmesi düşünülebilir (2).

Kawasaki hastalığı bir vaskülit olduğu için hastalık tedavisinde kortikosteroidler denenmiştir. IVIG ilk dozu ile beraber birincil olarak veya IVIG direncinde ikincil tedavi olarak verilebilir. Ayrıca metilprednizolon 30 mg/kg/gün şeklinde yüksek dozlarda intravenöz verilebileceği gibi 0,5-2 mg/kg/gün oral olarak da verilebilir. Kobayashi ve arkadaşlarının yüksek riskli Japon çocukları içeren RAISE (59) (Kawasaki hastalığındaki immunglobulin ve steroid etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışma) çalışması kortikosteroid (2 mg/kg/gün)

ve IVIG kombinasyonu ile birincil tedavinin kötü koroner sonuçlara karşı koruma sağladığını göstermiştir. Ancak Japonya dışındaki gruplarda tedavi beklenen etkiyi göstermemektedir (60). Yapılan başka bir metaanalizde de ilk tedavi olarak IVIG ve kortikosteroid başlanan hastalarda koroner arter anevrizması gelişimi daha az olarak bulunmuştur. Dirençli vakalarda kurtarıcı olarak kullanılan steroid tedavisinde ise aynı etki elde edilememiştir. (61).

Kawasaki hastalarında yüksek oranlarda, tedavi sonrası kür görülmektedir. Koroner arter anevrizma görülme sıklığı %5'den daha azdır. Rekürren hastalık görülme sıklığı popülasyonlar arasında %1-3 aralığında değişmektedir. Kardiyak tutulumu olmayan hastalarda da, erişkin dönemde muhtemel endotelial disfonksiyon nedeni ile aterosklerotik kalp rahatsızlıkları görülme oranları artmaktadır. Bu sebeple bu hasta grubuna, sigara kullanımı, diyet, egzersiz açısından bilgilendirme yapılmalı ve dislipidemi için de yakın takip çizelgeleri oluşturulmalıdır (2).

2.1.10. Kawasaki Hastalığı'nda İzlem

Kawasaki hastalığında prognozu belirleyen en önemli belirteç kardiyak tutulumdur. Hastalıktaki izlemede Amerikan Kalp Birliği önerileri herkes tarafından benimsenmiştir. Uzun süreli izlem algoritması Tablo 4'te gösterilmiştir.

Aspirin, koroner tutulumu bulunmayan veya geçici olan hastalarda 6-8 hafta sonra kesilir. Bu gruba aralıklı kontrol önerilir. Koroner arter anevrizması bulunuyorsa, aspirin düşük dozlarda kullanılmaya devam edilir. Uzun süreli tromboprolaksi ve medikal tedaviye yönelik, Amerikan Kalp Birliği'nin rehberi Tablo 5'te gösterilmiştir. Egzersiz testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi koroner arter anevrizması (KAA) bulunan hastalara bir-iki yıl aralıklarla yapılmalıdır. Hastalık başlangıcındaki ilk 6-8 haftalık dönemde kardiyak tutulum yoksa sonrasında da ekokardiyografik takip gerekmez. Ancak koroner damar tutulumu, sol ventrikül disfonksiyonu veya kapak yetersizliği olması halinde 6-12 ay aralıklarla ekokardiyografik değerlendirilme yapılmalıdır.

Geniş koroner arter anevrizması ve darlığı bulunup iskemik semptom tarif eden hastalarda, miyokard infarktüsüne ait bulguları olanlarda ve talyum sintigrafisi veya egzersiz testi pozitif vakalarda koroner anjiyografi yapılabilir.

Az sayıda hastada ağır miyokardial disfonksiyon, ağır ventriküler aritmiler, ağır koroner arter lezyonu bulunup kalp transplantasyonu gerekebilir (2).

Tablo 4. Uzun süreli izlem algoritması (2)

Risk Derecesi	İzlem Sıklığı*	Efor Testi**	Ek Kardiyolojik Değerlendirme Sıklığı	Kardiyovasküler Risk Faktörü Değerlendirme+	Fiziksel Aktivite&	Gebelik Danışmanlığı
1: Koroner etkilenme yok	4 hafta ile 12 ay arasında taburcu olabilir	Hiçbir zaman	Hiçbir zaman	1. Yılda değerlendirir	Her ziyarette danışmanlık	Değişiklik olmadan yaşa uygun danışma
2: Sadece dilatasyon	Normalse 1 yıl sonra taburcu olabilir, devam ediyorsa her 2-5 yılda bir değerlendirir	Hiçbir zaman	Hiçbir zaman	1. Yılda değerlendirir	Her ziyarette danışmanlık	Değişiklik olmadan yaşa uygun danışma
3.1: Küçük anevrizma yeni oluşmuş ya da kalıcı	6. ayda değerlendirir sonrasında senelik takip	2-3 yılda bir	3-5 yılda bir düşün	1. Yılda değerlendirir	Her ziyarette danışmanlık, teması sınırlı	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler
3.2: Küçük anevrizma, normale gerilemiş veya sadece dilatasyon	1-3 yılda bir değerlendirir (ekokardiyografi ihmal edilebilir)	3-5 yılda bir	Uyarılabilir iskeni varsa düşünülebilir	1. Yılda değerlendirir, sonra her iki yılda bir	Her ziyarette danışmanlık	Değişiklik olmadan yaşa uygun danışma
4.1: Orta anevrizma, güncel veya kalıcı	3., 6. ve 12. ayda değerlendirir sonra yıllık takip	1-3 yılda bir	2-5 yılda bir düşün	1. Yılda değerlendirir	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtlı, kendi kendini sınırlama	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler
4.2: Orta anevrizma, küçültülmüş anevrizma	Yıllık değerlendirir	2-3 yılda bir	3-5 yılda bir düşün	Yıllık	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtlı, kendi kendini sınırlama	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler
4.3: Orta anevrizma, normale gerilemiş veya sadece dilatasyon	1-2 yılda bir değerlendirir (ekokardiyografi ihmal edilebilir.)	2-4 yılda bir	Uyarılabilir iskeni varsa düşünülebilir	Her iki yılda bir	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtlı, kendi kendini sınırlama	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler
5.1: Büyük veya dev anevrizma, güncel veya kalıcı	3, 6, 9 ve 12. Ayda değerlendirir, sonra 3-6 ayda bir	6-12 ayda bir	2-6 ay içinde bazal, her 1-5 yılda bir düşünülebilir	Her 6-12 ayda bir	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtlı, kendi kendini sınırlama	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler
5.2: Büyük veya dev anevrizmalar, gerilemiş orta anevrizma	Her 6-12 ayda bir değerlendirir	Yıllık	2-5 yılda bir düşün	Yıllık	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtlı, kendi kendini sınırlama	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler
5.3: Büyük veya dev anevrizma, küçültülmüş anevrizma	Her 6-12 ayda bir değerlendirir	1-2 yılda bir	2-5 yılda bir düşün	Yıllık	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtlı, kendi kendini sınırlama	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler
5.4: Büyük veya dev anevrizma, normale geriledi veya sadece dilatasyon	Her 6-12 ayda bir değerlendirir	2-3 yılda bir	2-5 yılda bir düşün	Her iki yılda bir	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtlı, kendi kendini sınırlama	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler

Sarı renk sınıf IIB (yapılabilir) öneriyi temsil etmektedir. *Öykü, fizik muayene, ekokardiyografi ve elektrokardiyografi içerir. **Stres ekokardiyografi, stres elektrokardiyografi, stres ile manyetik rezonans perfüzyon görüntüleme ve stres ile nükleer tıp perfüzyon görüntülemeyi içerir. + Her ziyarette genel sağlığı yaşam danışmanlığı verilmelidir. & Temas kısıtlamaları; antikoagulan veya çift antiplatelet tedavi alan hastalar için geçerlidir. Kendi kendini sınırlama, zorlama ya da baskı olmadan kendi aktivitelerine devam edilebileceğini belirtmektedir.

Tablo 5. Kawasaki hastalığı uzun dönem tromboprofilaksi ve medikal tedavi algoritması (2)

Risk derecesi	Düşük Doz ASA	Antikoagülan (warfarin/ LMWH)	İkili antitrombosit (ASA+ klopidoğrel)	Betabloker	Statin
1: Koroner etkilenme yok	6-8 hafta sonrasında kes	Endike değil	Endike değil	Endike değil	Endike değil
2: Sadece dilatasyon	6-8 hafta sonrasında devam etmesi uygun	Endike değil	Endike değil	Endike değil	Endike değil
3.1: Küçük anevrizma yeni oluşmuş ya da kalıcı	Devam et	Düşünülebilir	Antikoagülana alternatif olarak düşünülebilir	Endike değil	Ampirik tedavi düşünülebilir
3.2: Küçük anevrizma, normale gerilemiş veya sadece dilatasyon	Devam et ama kesilmesi düşünülebilir	Endike değil	Endike değil	Endike değil	Ampirik tedavi düşünülebilir
4.1: Orta anevrizma, güncel veya kalıcı	Devam et	Düşünülebilir	Antikoagülana alternatif olarak düşünülebilir	Endike değil	Ampirik tedavi düşünülebilir
4.2: Orta anevrizma, küçültülmüş anevrizma	Devam et	Endike değil	Düşünülebilir	Endike değil	Ampirik tedavi düşünülebilir
4.3: Orta anevrizma, normale gerilemiş veya sadece dilatasyon	Devam et	Endike değil	Düşünülebilir	Endike değil	Ampirik tedavi düşünülebilir
5.1: Büyük veya dev anevrizma, güncel veya kalıcı	Devam et	Endike	Antikoagülana ilave olarak düşünülebilir	Düşünülebilir	Ampirik tedavi düşünülebilir
5.2: Büyük veya dev anevrizmalar, gerilemiş orta anevrizma	Devam et	Endike	Antikoagülana alternatif olarak düşünülebilir	Düşünülebilir	Ampirik tedavi düşünülebilir
5.3: Büyük veya dev anevrizma, küçültülmüş anevrizma	Devam et	Düşünülebilir	Antikoagülana alternatif olarak düşünülebilir	Düşünülebilir	Ampirik tedavi düşünülebilir
5.4: Büyük veya dev anevrizma, normale geriledi veya sadece dilatasyon	Devam et	Endike değil	Antikoagülana alternatif olarak düşünülebilir	Endike değil	Ampirik tedavi düşünülebilir

ASA; asetilsalisilik, LMWH; düşük moleküler ağırlıklı heparin

Mavi renk sınıf I öneriyi (yapılması gerekli), Yeşil renk sınıf IIA öneriyi (yapılması uygun), Sarı renk sınıf IIB öneriyi (yapılabilir), Turuncu renk sınıf III öneriyi (yapılmamalı) belirtmektedir.

2.2. KAWASAKİ LIKE MIS-C HASTALIĞI

2.2.1. Tanım

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'ye ait ilk vaka Kasım 2019 da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıktı ve hızla dünyaya yayıldı (62) . Virüs 2019 yılında yaptığı pandemi ile dünya çapında çok sayıda ölüme neden oldu (63). COVID-19 pandemisinin erken evresindeki ilk raporlar çocukların sadece %2-6'sının şiddetli hastalıkla başvurduğunu, ciddi belirtilerden nispeten korunduğunu göstermişti (64,65). Ancak, 2020 Nisan ayından bu yana, epidemiyolojik olarak COVID-19 ile bağlantılı şiddetli sistemik hiperenflamasyon ve şokun pediatrik olgu serileri bildirilmeye başlandı. Riphagen ve ark. ilk önce hiperenflamatuvar şok, ventriküler disfonksiyon ve çoklu organ tutulumu ile başvuran önceden asemptomatik 8 çocuktan oluşan bir vaka serisi tanımladı (66). Yine Nisan 2020'de Verdoni ve ark. pandeminin başlangıcından bu yana İtalya'nın Bergamo kentindeki Kawasaki hastalığı insidansında 30 kat artış bildirdi (62). Bunu, sıklıkla kardiyak tutulumla komplike olan Kawasaki hastalığı ve Kawasaki benzeri sendrom ile takipli (Kawasaki like sendrom) hastaların diğer raporları izlemiştir (62,67). Bu durumu açıklamak için çeşitli terminolojiler kullanılmıştır. Bunlar arasında; Kawasaki like syndrom (KLS), Kawasaki like MIS-C, atipik Kawasaki hastalığı, inkomplet Kawasaki hastalığı, SARS-CoV-2 ile indüklenen Kawasaki benzeri hiperenflamatuvar sendrom (SCiKH Sendromu) ve Kawa-COVID-19 yer alır (3). Bildirilen vakaların artan sayısı ile birlikte İngiltere Pediatri ve Çocuk Sağlığı Birliği (RCPCH), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu olguları; Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) veya pediatrik multisistem inflamatuvar sendrom (PMIS) olarak tanımladı (68).

2.2.2. Epidemiyoloji

MIS-C, çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun nadir görülen bir komplikasyonudur. Pandemi sırasında MIS-C'nin hızla gelişen doğası nedeniyle görülme sıklığı bilinmemektedir. MIS-C, COVID-19'un en yüksek insidansından yaklaşık 4 hafta sonra meydana gelir, başlıca Batı Avrupa'da ve daha sonra Kuzey Amerika'da görülmektedir (69–71).

İngiltere'den gelen ilk rapor 8 hastayı içermekteydi(66). Daha sonra

Fransa/İsviçre'den (35 vaka), İngiltere'den (58 vaka), New York'tan (vaka serileri şeklinde; 33 vaka, 17 vaka) ve Amerika Birleşik Devletleri'nden (168 vaka) daha geniş seriler rapor edildi (69–71). Olguların çoğu (%79-95), önceden sağlıklı olan çocuklardı, en sık eşlik eden hastalıklar astım ve obeziteydi(69,71) .

Afrika veya Doğu Hindistan kökenli çocuklar, Birleşik Krallık'taki vaka serilerinde vakaların %69'unu temsil etmektedir, Hispanik veya siyah çocuklar ise New York vaka serilerinin %48'ini oluşturmaktadır (70,72,73). KH, 5 yaşın altındaki çocuklarda daha sık görülürken, MIS-C büyük çocuklarda daha yaygındır (3).

2.2.3. Etiyoloji

MIS-C vakalarının çoğunda virüs için pozitif ıgG serolojisi (%75-90) ve negatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi (%53-80) vardır. Hastalığın zamanlaması ve pozitif serolojinin, çoğu hastada negatif PCR ile kombinasyon şeklinde olması, MIS-C'nin akut bir enfeksiyondan ziyade enfeksiyon sonrası, immün aracılı bir komplikasyonu temsil ettiğini düşündürmektedir (73,74). MIS-C'de patofizyolojinin genetik olarak yatkın bir çocukta, virüse karşı oluşan hiperimmün yanıt olduğu düşünülmektedir. Hastalığın semptomları Kawasaki hastalığı, toksik şok sendromu, makrofaj aktivasyon sendromu, bakteriyel sepsis ve sitokin salınım sendromları ile benzerdir (69–71,73).

Koroner arter hastalığına neden olabilen, ateşli seyreden, çocukluk çağı vaskülitlerinden biri olan Kawasaki hastalığı ve MIS-C arasında benzerlikler kaydedilmiştir. Kawasaki hastalığının etyolojisi net değildir ancak tanımlanamayan virüsler suçlanmaktadır (75,76). MIS-C'li hastalar ateş, konjontivit, döküntü, orofarenkste kızarıklık gibi Kawasaki hastalığının bazı klinik özelliklerine sahiptir. Ancak bu klinik özellikler çocukluk çağındaki bir çok enfeksiyon hastalığında da görülebilir ve herhangi bir tanıya özgül değildir. Bu durum Kawasaki hastalığı ve MIS-C'nin aynı durumlar olup olmadığı sorusunu ortaya çıkarmıştır (76). Birkaç çalışmada MIS-C'li hastalarda koroner arter anevrizması görüldüğü ve seyrek olduğu bildirmiştir. Ancak bu durumun, MIS-C'nin bir komplikasyonu sonucu olarak mı ortaya çıktığı, yoksa zaten Kawasaki hastalığı tanısına sahip hastalar oldukları için mi geliştiği netleştirilememiştir (62,66,76).

SARS-CoV-2'nin MIS-C'ye neden olduğuna dair kesin kanıt yoktur. Ancak hastalığın Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde COVID-19 salgınları sırasında ortaya çıkması bu şüpheyi desteklemektedir. Eğer pandemi sona erdikçe hastalık insidansında düşüş olursa bu ilişki kuvvetlenmiş olacaktır (76)

2.2.4. Kawasaki Like MIS-C Klinik

MIS-C'li çocuklar sıklıkla inatçı ateş, yaygın eritematöz polimorfik döküntü, pürülan olmayan konjonktivit ve belirgin gastrointestinal semptomlarla başvururlar. Yaygın olarak bildirilen diğer semptomlar ise Kawasaki hastalığının klinik özelliklerine benzeyen mukozal değişiklikler ve periferik ödemdir. Daha az sıklıkla mezenterik lenfadenit ve peritonit gibi tablolarla gelip laparotomi yapılan hastalar da bildirilmiştir (77,78). Hastaların bir kısmında inotropik destek gerektiren hipotansiyona bağlı solunum sıkıntısı, bir kısmında ise kardiyak disfonksiyon nedeni ile noninvaziv veya invaziv solunum desteği gerekebilir. Uzun süreli ateş ve SARS-CoV2 virüsü ile karşılaşma öyküsü olan, MIS-C'den şüphelenilen bir hastada, daha ileri tetkikler yapmak için sayacağımız bulgulardan en az ikisinin daha bulunması beklenir; döküntü (makülopapüler ve/veya polimorfik ve/veya peteşiyal döküntü olabilir; veziküler döküntü beklenmez), gastrointestinal şikayetler (ishal, karın ağrısı, kusma), ayakta ödem, oral mukoza değişiklikleri (kırmızı ve/veya çatlamış dudaklar, çilek dili veya orofaringeal mukozada eritem), konjonktivit (iki taraflı olmayan eksüdatif), lenfadenopati ve nörolojik semptom (zihinsel algı değişikliği, ensefalopati, fokal nörolojik bulgular, meningismus) veya papilödem (71).

Çocuklardaki ağır akut COVID-19 hastalarının büyük kısmını, ek sağlık problemi olan hastalar oluşturmaktadır. Oysa ki MIS-C hastalarının çoğu öncesinde sağlıklı olan çocuklardır. MIS-C'de gastrointestinal semptomlar, mukokutanöz bulgular, miyokardiyal disfonksiyon ve şok, akut şiddetli COVID-19'dan daha çok görülmekteyken, solunum semptomları akut şiddetli COVID-19'da daha sıktır (78).

Çok sayıda MIS-C hastası, Kawasaki hastalığına benzer klinik semptomlar ve Kawasaki hastalığı şok sendromuna (KHŞS) benzer kardiyak lezyon ve şok ile kendini gösterir. Gastrointestinal semptomlar, hiponatremi, hipoalbuminemi ve IVIG direnci KHŞS ve MIS-C'de yaygındır (79).

İngiltere Pediatri ve Çocuk Sağlığı Birliği (RCPCH), CDC ve WHO hastalığı tanımlamak için kriterler oluşturmuştur. Bu tanımlar Tablo 6'da gösterilmiştir. Üç kuruluşun tanımında da, ateşin varlığı, enflamasyonun laboratuvar kanıtları ve alternatif tanılar olmaksızın çoklu sistem tutulumu yer alır. Ayrıca tanımlamalar COVID-19 enfeksiyonu geçirme kanıtını veya yakın zamanda COVID-19 vakasıyla temas etmiş olma şartını da içerirler. Ateşin süresi, organ tutulumu kriterleri ve COVID-19 enfeksiyonunun belgelenme durumu tanımlara göre değişiklik göstermektedir (68).

Az sayıda MIS-C hastasında, COVID-19 PCR test pozitifliği bulunurken, çoğu hastada ya bilinen aile içi temas ya da önceki enfeksiyona ilişkin serolojik kanıt vardır. MIS-C, COVID-19 enfeksiyonları ile ilişkilidir ve karakteristik bir şekilde enfeksiyonun yoğun görüldüğü coğrafi bölgelerde en yüksek COVID-19 insidansından, 2-6 hafta sonra vaka bildirimleri artmaktadır. Yani akut COVID-19 enfeksiyonu ile MIS-C semptomlarının başlangıcı arasında geçen süre 2 ila 6 haftadır (78,80). Ancak bu sürenin çeşitli çalışmalarda günlerden aylara kadar değişken olduğu da bildirilmiştir (68–70,81).

CDC'nin vaka tanımı; hastaların klinik durumu, iki veya daha fazla organ tutulumuna ait kanıt, alternatif tanıların olmaması ve pozitif COVID 19 PCR testi, seroloji, antijen testi veya semptom başlangıcından 4 hafta önce olan COVID-19 maruziyetine dayanır (82).

RCPCH ise MIS-C tanımından ziyade SARSCoV2 ile geçici olarak ilişkili pediatrik multisistem enflamatuvar sendrom (peadiatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARSCoV2, PIMS-TS) terimini kullanmaktadır. PIMS-TS vaka tanımları ise, klinik belirtiler, organ fonksiyon bozukluğu, pozitif veya negatif COVID-19 PCR testi ve diğer mikrobiyal kriterlerin dışlanmasını içerir.

Dünya Sağlık Örgütü, MIS-C'de çocuk ve ergenler için benzer bir vaka tanımı yapmıştır. Vaka tanımlarında, klinik durum, yüksek enflamasyon belirteçleri, COVID-19 için enfeksiyon kanıtı (pozitif PCR testi, antijen testi veya seroloji) veya COVID-19 hastalarıyla temas ve başka mikrobiyal nedenlerin dışlanması bulunmaktadır (83).

Tablo 6. Kawasaki like MIS-C tanı kriterleri (82,83)

PIMS-TS	COVID-19 ile ilişkili MIS-C	COVID-19 ile ilişkili MIS-C
<i>İngiltere Pediatri ve Çocuk Sağlığı Birliği (RCPCH)</i>	<i>Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)</i>	<i>Dünya Sağlık Örgütü (WHO)</i>
<i>Çocuk hasta (yaş belirtilmemiş)</i>	<i>< 21 yaş</i>	<i>0-19 yaş</i>
- Kalıcı ateş (>38,5 °C), - Enflamasyon belirteçleri (nötrofili, yüksek CRP ve lenfopeni), - Tek veya çoklu organ disfonksiyonu kanıtı (şok, kardiyak, solunum, böbrek, gastrointestinal veya nörolojik bozukluk) ve - Ek özelliklere* sahip olmak. Bu tanım komplet veya inkomplet Kawasaki hastalığı için tanı kriterlerini içerebilir. Bakteriyel sepsis, streptokok veya stafilokok şok sendromları, enterovirüs gibi miyokardit ile ilişkili olabilecek diğer herhangi bir mikrobiyal neden dışlanmalı. SARS-CoV-2 PCR test sonucu pozitif veya negatif olabilir. *Ek klinik özellikler Klinik: Çoğunlukla; oksijen gereksinimi, hipotansiyon, Bazen; karın ağrısı, konvülsiyon, kusma, konjonktivit, öksürük, ishal, baş ağrısı, lenfadenopati, döküntü, solunum semptomları, boğaz ağrısı Laboratuvar: Hepsi; anormal fibrinojen, yüksek D-dimer, yüksek ferritin, hipoalbuminemi Bazıları; akut böbrek hasarı, anemi, trombositopeni, koagülopati, yüksek IL-10, yüksek IL-6, proteinüri, artmış CK, LDH, trigliserid, troponin, transaminaz Görüntüleme: EKO ve EKG; miyokardit, valvülit, perikardiyal efüzyon, koroner arter dilatasyonu Akciğer filmi; düzensiz, simetrik infiltrasyonlar, plevral efüzyon Abdominal ultrason; kolit, ileit, lenfadenopati, hepatosplenomegal, asit Toraks BT; akciğer filmi ile benzerdir, kontrastlı çekilmesi halinde koroner arter anomalileri gösterilebilir.	- 21 yaşından küçük, - Ateş (ateş 24 saat boyunca > 38 °C veya ≥ 24 saat süren subjektif ateş) - Laboratuvarla enflamasyon kanıtı* - Multisistem organ tutulumu (≥2 sistem; kardiyak, renal, solunum, hematolojik, gastrointestinal, cilt veya nörolojik) ile hastaneye yatış gerektiren klinik olarak şiddetli hastalık kanıtı olan hastalar, VE - Alternatif makul tanı yok VE - Pozitif COVID 19 PCR testi, seroloji, antijen testi veya semptom başlangıcından 4 hafta önce olan COVID-19 maruziyetinin olması *Enflamasyon kanıtı; aşağıdakilerden biri veya daha fazlası olmasını içerir; artmış CRP, ESR, fibrinojen, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, LDH veya IL-6, nötrofili, lenfopeni ve hipoalbuminemi Ek yorum: Bazı hastalar komplet veya inkomplet Kawasaki hastalığı kriterlerini karşılıyor olabilir; ancak MIS-C vaka tanımını karşılıyorlarsa rapor edilmelidir. SARS-CoV-2 kanıtı olan herhangi bir pediatrik ölümden MIS-C düşünülmelidir.	- 0-19 yaş arasında ≥3 gün süren ateş VE - Aşağıdakilerden ikisi olan hastalar; 1. Döküntü veya iki taraflı pürülan olmayan konjonktivit veya mukokutanöz enflamasyon belirtileri (ağız, eller veya ayaklarda) 2. Hipotansiyon veya şok 3. Miyokardiyal disfonksiyon, perikardit, valvülit veya koroner anormallikler (EKO bulguları veya yüksek troponin, BNP değerleri dahil) 4. Koagülopati kanıtı (PT, PTT ve yüksek D-dimer) 5. Akut gastrointestinal semptomlar (ishal, kusma, karın ağrısı) VE - Yüksek enflamasyon belirteçleri; CRP, ESR veya prokalsitonin gibi VE - Bakteriyel sepsis, stafilokok veya streptokok şok sendromları dahil olmak üzere başka hiçbir mikrobiyal etken olmaması VE - COVID-19 kanıtı (PCR testi, antijen veya seroloji pozitifliği) veya COVID-19 hastalarıyla olası temas Komplet veya inkomplet Kawasaki hastalığı veya toksik şok sendromu özelliklerine sahip çocuklarda bu sendrom düşünülmelidir.

*CK: kreatin kinaz, LDH; laktat dehidrogenaz, PT: protrombin zamanı, PTT:parsiyel tromboplastin zamanı

2.2.5. Kawasaki Like MIS-C Laboratuvar

Laboratuvar bulguları farklılıklar gösterir. Abartılı bir enflamatuvar yanıt MIS-C'ye işaret ediyor olabilir. Artmış CRP, ESH, fibrinojen, D-dimer, ferritin, laktat dehidrojenaz (LDH), IL-6 görülebilen, lenfopeni, trombositopeni, hipoalbuminemi ve hiponatremi de eşlik edebilir.

Whittaker ve ark'nın yaptığı çalışmada hastaların ortalama CRP değerleri, 229mg/L olarak oldukça yüksek bulunurken (71), yapılan bir başka çalışmada da ortalama ESH değeri 72mm/saat ve ortalama ferritin değeri de 1176 ng/mL olarak saptanmıştır (84).

MIS-C ağırlıklı olarak kardiyovasküler bulgular ile ilişkilidir. Bu nedenle hastalarda kardiyak değerlendirme yapılabilmesi için EKG çekilmesi, kardiyak enzim bakılması ve EKO görüntülemesi önerilir (78). Hastaların büyük bir kısmında da yüksek troponin ve/veya yüksek brain natriüretik peptid (BNP/pro-BNP) değeri vardır. Bu da miyokardiyal tutulum için yararlı bir belirteç olabilir (68).

2.2.6 Kawasaki Like MIS-C Kardiyak Tutulum

Vaka serilerinde, MIS-C tanısı konulan çocukların büyük bir kısmında sol ventrikül (LV) sistolik disfonksiyonu tanımlanmıştır. Belhadjer ve ark. akut sol ventriküler yetmezlik (LV ejeksiyon fraksiyonu <%50) veya şok, ateş ve yüksek enflamatuvar belirteçleri olan, 35 MIS-C hastasından oluşan seçilmiş bir kohort bildirmiştir ve tedavide hastaların, %80'inde mekanik ventilasyon ve inotropik destek, %28'inde ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) desteği ihtiyacı olduğu belirtilmiştir. Tüm hastaların ECMO'dan başarı ile ayrıldığı bildirilmiştir (69). Grimaud ve ark. kardiyojenik şok ve ortanca sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu %35 (IQR %25-55) olan 20 hasta bildirmiştir. 20 hastadan, 19'una inotrop desteği verilmiş ancak hiçbir hastanın ECMO ihtiyacı gelişmediği belirtilmiştir. Tüm hastaların da taburcu olmadan önce sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldiği vurgulanmıştır (85).

Ventriküler disfonksiyonun, değişken zamanlaması ve sunum şekli, farklı patofizyolojik mekanizmaların sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Akut enfeksiyon, akut miyokardiyal hasarın oluşumunu açıklayabilirken, post viral immünolojik reaksiyon ve sistemik hiperenflamasyon ile karakterize ikinci bir faz,

yatkın kişilerde miyokardiyal enflamasyon ve disfonksiyonun oluşumunu açıklayabilir. Bu ikinci fazda, kardiyojenik şok ve distribütif şokun bir kombinasyonu gözlenir. MIS-C ve ventriküler disfonksiyonu olan hastalarda gelişmiş kardiyak görüntüleme, altta yatan yaralanma mekanizması ve uzun süreli skar veya miyokardiyal hasarın varlığını daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir (68).

Z skoru 2-2.5 aralığında olup hafif koroner arter genişlemesine sahip olan, bir çok vaka tanımlanmıştır. Ancak z skor hesaplamaları, sağlıklı ve ateşi olmayan çocuklara dayandığı için akut fazdaki ateş ve enflamasyon durumu koroner vazodilatasyon ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, büyük ve dev koroner arter anevrizmaları ve taburculuğu takiben ilerleyen koroner anevrizmalar da bildirilmiştir. Bu durumun, koroner arter intima tabakasındaki, bozulmalarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Koroner arter anevrizmasının geç gelişimi, bu hastaların sürekli takibinin önemli olduğunu göstermektedir (62,66,71,86).

MIS-C vakalarında sık görülen, ST segment değişiklikleri, uzamış QTc ve erken atriyal veya ventriküler atımlar, spesifik olmayan EKG anormallikleridir. Yine bu hastalar için bir seride 1. ve 2. derece atrioventriküler blok rapor edilirken, iki raporda da atriyal fibrilasyon tanımlanmıştır (67,71).

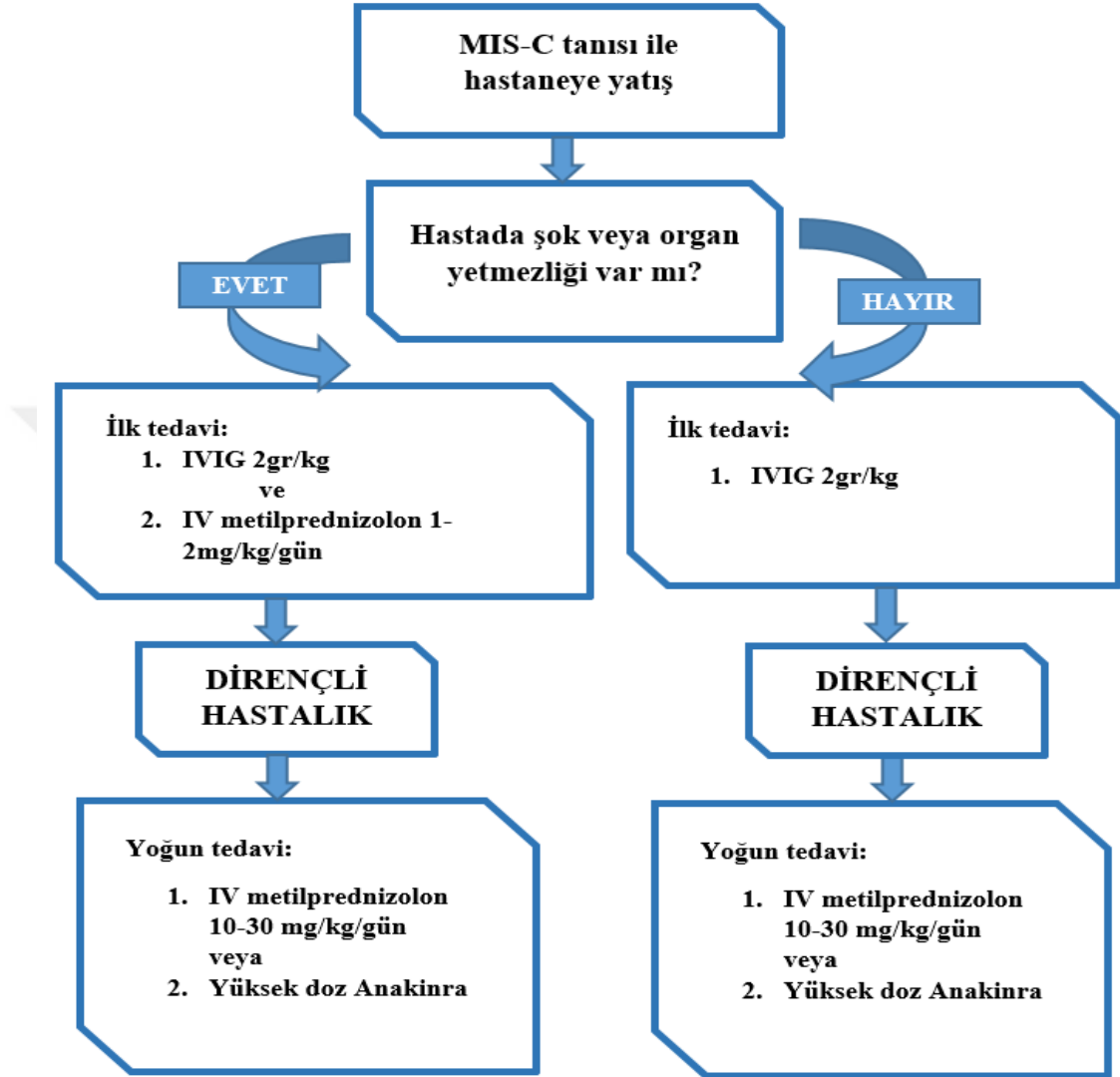
2.2.7 Kawasaki Like MIS-C Tedavi

Kawasaki like MIS-C hastalığında tedavinin amacı, sistemik enflamasyonu azaltmak ve bozulmuş organ fonksiyonlarını eski haline getirmektir. Orta veya şiddetli semptomları olan hastalar için, ampirik antibiyotikler, IVIG, ve profilaktik antitrombotik tedaviler uygundur (87).

Amerikan Romatoloji Derneği, IVIG tedavisini, orta ve şiddetli MIS-C tanısı alan ve Kawasaki hastalığı belirtilerini bulunduran hastaların hepsine önermektedir. Aşağıdaki durumlardan herhangi birine sahip hastalarda da IVIG tedavisi önerilir;

- Şok,
- Kalp tutulumu, (aşağıdaki durumlardan herhangi birinin varlığı yeterli);
 - Ekokardiyografide sol ventrikül fonksiyonunun baskılanması,
 - Koroner arter anormallikleri (dilatasyon veya anevrizma),
 - Aritmi,
 - Yüksek BNP/NT-Pro BNP ve/veya troponin seviyeleri.

➤ Pediatrik yoğun bakım ünitesi yatışını gerektiren diğer ciddi semptomlar (88).
Kawasaki like MIS-C basamak tedavisi Şekil 3'te gösterilmiştir (89).



Şekil 3. Kawasaki Like MIS-C tedavi algoritması

IVIG, immünomodülatör tedavinin ilk basamağı kabul edilir. Kawasaki hastalığına benzer şekilde kalp tutulumu ve şok tablosu olmayan hastalar, konservatif olarak izelenebilir, klinik durumda kötüleşme, dirençli ateş, yüksek ferritin seviyeleri dahil olmak üzere, yüksek enflamatuar belirteçlerin varlığında, IVIG tedavisi uygulanması önerilir (78,87).

MIS-C tedavisinde, Kawasaki hastalığında da olduğu gibi, IVIG yüksek dozdan (tipik olarak ideal vücut ağırlığına göre 2 gr/kg) kullanılmalıdır. Kardiyak

disfonksiyonu olan hastalarda IVIG dikkatli uygulanmalı, gerekirse bölünmüş dozlar halinde (1gr/kg/gün, 2 gün boyunca) verilmelidir. Şok veya yaşamı tehdit eden durumu olan hastalarda, glukokortikoidler düşük veya orta dozlarda (1-2 mg/kg/gün) gün içinde ikiye bölünmüş şekilde, IVIG tedavisine yardımcı olarak verilebilir.

Yüksek dozda veya çoklu inotrop, ve/veya vazopressör ihtiyacı olan, IVIG ile beraber verilen düşük-orta doz glukokortikoidlerle yanıt alınamayan hastalarda yüksek doz glukokortikosteroid (10-30 mg/kg/gün, maksimum 1 gr/gün) tedavisi verilmesi önerilmektedir. Düşük-orta doz steroidler (1-2 mg/kg/gün), tek IVIG dozuna rağmen dirençli ateş ve semptomları olan hafif MIS-C'li hastalarda düşünülebilir.

IVIG ve glukokortikosteroid tedavisine yanıtızsız, MIS-C ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) hastalarına ve uzun süre glukokortikosteroid kullanması kontrendike olan hastalara, anakinra (> 4 mg/kg/gün IV veya subkutan) tedavisi düşünülebilir. Hastalar, 2-3 hafta veya daha uzun sürelerde immünmodülatör ilaca ihtiyaç duyabilir.

MIS-C hastalarında, düşük doz aspirin (3-5 mg/kg/gün; maksimum 81 mg/gün), trombosit sayısı normale dönene ve tanıdan 4 hafta sonra koroner arterlerin normal olduğu doğrulanana kadar kullanılabilir. Aktif kanaması olan veya kanama riski olan ve /veya trombosit sayısı $<80.000/ \mu\text{L}$ olan hastalar için aspirin kullanımı sakıncalıdır. Koroner arter anevrizması olan ve z skoru 2.5-10 olan hastalara, düşük doz aspirin (3-5 mg/kg/gün, maksimum günlük doz 81 mg/gün) tedavisi uygulanır. Z skoru ≥ 10 olan hastalarda ise düşük doz aspirin ve enoksaparin veya varfarin ile terapötik antikoagülasyon uygulanır. Enoksaparinin uzun süreli kullanım endikasyonları; z skorunun >10 (belirsiz tedavi) olması, tromboz gösterilen koroner arter anevrizmaları (trombüsün çözülmesi için, ≥ 3 aylık tedavi) ve devam eden orta veya şiddetli sol ventrikül disfonksiyonudur.

Komplet veya inkomplet KH özellikleri taşıyan hastalarda IVIG tedavisine ek olarak antiplatelet veya antikoagülan tedavi başlanabilir. Steroid, koroner arter tutulumu varsa başlanabilir. Kanıtlanmış trombozu olan veya EF (ejeksiyon fraksiyonu) değeri $< \%35$ olan hastalara, taburculuktan sonra en az 2 hafta boyunca, enoksaparin ile terapötik antikoagülan tedavi verilmelidir (78).

Glukokortikoidlere dirençli hastalarda veya glukokortikosteroid alması kontrendike olan hastalarda, mekanik ventilasyon tedavisi öncesi ve MAS gelişmeden, anakinra (rekombinant insan interlökin-1 reseptör antagonisti), canakinumab (insan anti-interlökin-1 β monoklonal antikoru) ve tocilizumab (anti-interlökin-6 reseptör monoklonal antikoru) alternatif tedavi seçenekleridir. Uzun yarılanma ömrü ve erişkin çalışmalarında beklenen yarar sağlanamaması nedeni ile tocilizumab, çocuk hastalarda önerilmemektedir (90).

Şok tablosu olan hastalar, şok protokolüne göre tedavi görmelidir. Şok tablosu sıvı tedavisine dirençli ise adrenalın ve noradrenalin gibi vazokonstriktör ilaçlar tedaviye eklenebilir. Özellikle sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda adrenalın tercih edilmelidir. Kliniğin şiddetli olduğu bu dönemlerde hastalar aritmi, emboli gibi komplikasyonlar açısından yakın izlenmelidir.

Ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan hastaların tedavisine, milrinon, dopamin, dobutamin gibi ajanlar ve intravenöz diüretikler eklenebilir. Fulminan hastalık durumlarında ekstrakorporeal membran oksijenasyonu veya ventriküler destek cihazı gibi mekanik hemodinamik destek tedavileri gerekebilir (88).

MIS-C, toksik şok sendromu ve septik şok tablolarına benzer semptom ve belirtilerle ortaya çıkabilir. Bu nedenle bu hastalar, kültür sonuçları çıkana kadar ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almalıdır. Uygun ampirik tedavi seftriakson ve vankomisinden oluşurken, toksin aracılıklı hastalık özellikleri varsa tedaviye klindamisin de eklenebilir. MIS-C hastalarının büyük bir kısmında SARS-CoV-2 antikor pozitifliği mevcuttur, az sayıda hastada ise RT-PCR pozitifliği görülür. RT-PCR pozitifliği olan seçilmiş hastalarda antiviral tedavi düşünülebilir (78).

2.2.8 Kawasaki Like MIS-C Prognoz

MIS-C'de kardiyak bulgular çoğunlukla hastaneden taburcu edilmeden önce düzelir ve/veya normale döner. Ancak bazı hastalarda rezidüel kardiyak lezyonlar görülmüştür. Bununla beraber bazı hasta serileri, taburculuk sonrası ilerleyen koroner arter anevrizmaları bildirerek, bu hastalık hakkındaki sınırlı bilgimizi ve uzun vadeli komplikasyon potansiyelini vurgulamıştır (62,66,71,86).

Tanı anında yüksek BNP ve/veya troponin değerleri olan MIS-C hastaları, bu laboratuvar parametreleri normal değerlere ulaşana kadar takip edilmelidir. MIS-C için kardiyak elektirikselsel iletim bozuklukları, son zamanlarda daha çok bildirilmektedir. Bu sebeple hastanede yatan MIS-C hastalarına, 48 saatte bir EKG çekilmesi, bir anormallik saptanması halinde, Holter EKG takılması ve kardiyak monitörizasyon ile izlenmesi önerilmektedir (86).

Ventriküler disfonksiyon öyküsü olan hastalarda, ventriküler fonksiyon, ödem, fibrozis ve skar değerlendirilmesinin yapılabilmesi için tanıdan 2-6 ay sonra kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) düşünülebilir,

2.3 KAWASAKİ VE KAWASAKİ LİKE MIS-C AYIRICI TANI

Kawasaki hastalığı birçok hastalık ile karışır. Bunun nedeni tanı kriterlerinin hastalığa özgü olmaması ve laboratuvar bulgularının çoğu hastalıkta görülebilen nonspesifik bulgular olmasıdır. Ancak bazı klinik bulgular KH'de görülmesi beklenen durumlar değildir. Bunlar; eksüdatif tonsillit, eksüdatif konjonktivit, yaygın lenfadenopati, oral ülserler, splenomegali, büllöz, peteşial veya veziküler döküntüdür. Kawasaki hastalığı ile ayırıcı tanı yapılması gereken hastalıklar Tablo 7'de gösterilmiştir.

MIS-C ise, Kawasaki hastalığı, sepsis, KHŞS, MAS ve toksik şok sendromu gibi bir çok hastalıkla benzer özellikler gösterebilir. Yüksek enflamatuvar belirteçler, şok, ateş gibi belirtilerle ortaya çıkan sepsis önemli bir durumdur. Sepsis ve MIS-C ayrımı yapılmaya kadar, orta-şiddetli MIS-C şüphesi olan hastaların hepsinden kan kültürü gönderilmeli ve sonuçlar çıkana kadar ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (91).

Tablo 7. Kawasaki hastalığı ayırıcı tanı (92)

Viral Enfeksiyonlar;	Romatolojik Hastalıklar;
Adenovirüs Enterovirüs Kızamık Ebstein barr virüs Sitomegalovirüs	Juvenil idiyopatik artrit Behçet Hastalığı Akut romatizmal ateş
Bakteriyel Enfeksiyonlar;	Diğer;
Kızıl Leptospiroz Bakteriyel servikal lenfadenit Meningokoksemi İdrar yolu enfeksiyonu	Toksik şok sendromları Serum hastalığı Stafilokokal soyulmuş deri sendromu Makrofaj aktivasyon sendromu Stevens-Johnson sendromu Aseptik menenjit

Kawasaki hastalığı ve MIS-C'yi ayırt etmek için bazı klinik ve laboratuvar bulgularından yararlanılabilir. Kawasaki hastalığı ve KLM'nin klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 8'de gösterilmiştir (78). KH'de, MIS-C'deki gibi akut faz yanıtları artmışken trombositoz MIS-C'ye göre daha sık karşılaşılan bir durumdur. Lenfopeni ve karın ağrısına ise MIS-C hastalarında daha çok rastlanır (84). MIS-C'de kardiyak disfonksiyon ve hipotansiyon görülme olasılığı KH'ye göre daha çoktur. Kardiyak belirteçlerden biri olan Pro-BNP, MIS-C'de 7000 pg/mL gibi yüksek seviyelerde görülebilir, hatta 10000 pg/mL'yi aşan değerler de bildirilmektedir (78).

Toksik şok sendromu, T hücrelerini seçici olmayan bir şekilde uyaran süperantijenler nedeniyle bağışıklık sisteminin kontrolsüz aktivasyonundan kaynaklanır. *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* gibi bakteri türlerinden kaynaklanır. Toksik şok sendromunun klinik tablosu hipotansiyon, yaygın eritrodermik döküntü, yaygın mukozal tutulum ve çoklu sistemik işlev bozukluğudur (renal, hepatik, hematolojik, respiratuar, müsküler ve nörolojik). Toksik şok sendromunun, KHŞS'ye benzer bulguları olabilir, ancak TŞS'li hastalar daha yaşlı olma eğilimindedir. Ek olarak, TŞS'nin normal hemoglobin düzeylerine ve düşük trombosit sayılarına sahip olma olasılığı daha yüksektir.

Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik CD8+ T lenfositlerinin degranülasyonunu düzenleyen genlerdeki anomalilere sekonder gelişen "sitokin fırtınasına" yol açan bir hastalıktır. Yüksek seviyelerde proenflamatuar sitokinler daha sonra bağışıklık sisteminin diğer hücrelerini (makrofajlar) aktive ederek organ hasarına ve etkilenen organların karakteristik

hemofagositozuna yol açar. İkincil HLH (MAS), bir otoimmün veya otoenflamatuar durum tarafından tetiklenir; ilaçlar, malignite veya enfeksiyonlar ve özellikle viral enfeksiyonlar iyi bilinen tetikleyicilerdir. Makrofaj aktivasyon sendromunda, tipik olarak yüksek düzeyde sistemik enflamasyon kanıtı vardır. CRP, trigliseritler ve D-dimer yüksekliği ile birlikte koagülopati, karaciğer yetmezliği, merkezi sinir sistemi disfonksiyonu ve kardiyak disfonksiyon gibi organ disfonksiyonu bulguları görülebilir. Özellikle MAS'lı hastalarda lökosit sayısı, trombosit sayısı ve ESH baskılanma eğilimindedir (78).

KLM ve KH ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken viral patojenler arasında Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs, adenovirüs ve enterovirüsler vardır. Bu enfeksiyonlar da çoklu sistemik tutulum ve/veya miyokardit ile karşımıza çıkabilirler. Bu virüsler, özellikle bağışıklığı baskılanmış çocuklarda, nadiren ciddi multisistemik tutulumu neden olur. Bu amaçla serolojik testler ve RT-PCR kullanılabilir.

Tablo 8. Kawasaki Hastalığı ve Kawasaki like MIS-C'nin klinik özellikleri (78).

	KAWASAKİ HASTALIĞI	KAWASAKİ LİKE MIS-C
YAŞ	1-4 yaş	Ortalama 8 yaş (2-17 yaş)
SEMPATOMLAR	5 gün süren ateş ve 5 bulgudan 4'ünün bulunması; konjonktivit, döküntü, lenfadenotapi, çilek dili, el ve ayakta şişme	>24 saat kalıcı ateş, gastrointestinal semptomlar, döküntü, konjonktivit
DÖKÜNTÜ	+, polimorf	+, mukozal tutulum nadirdir.
GASTROİNTESİNAL SEMPTOMLAR	Seyrek	Sık (karın ağrısı, kusma, ishal)
LABORATUVAR	Lökositoz, trombositoz, yüksek CRP ve ESH	Lenfopeni, trombositopeni, yüksek CRP, ESH ve yüksek kardiyak belirteçler (BNP, troponin)
EKOKARDİYOGRAM	Koroner arter anormallikleri	Azalmış sol ventrikül fonksiyonu ve koroner arter anormallikleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi ve Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 01/03/2018-30/01/2022 tarihleri arasında, 0-18 yaş aralığında olan, pediatrik kardiyoloji kliniğinde takip edilen, Tablo 1 ve Tablo 6'daki kriterlere göre, kawasaki hastalığı ve kawasaki like MIS-C tanısı konulan ve IVIG tedavisi alan hastalar dahil edildi.

Hastaların cinsiyeti, yaşları, tanıları, tanı anındaki şikayetleri, kardiyak tutulumlarının olup olmadığı not edildi. IVIG tedavisi öncesinde ve tedavi bitiminden sonraki 3. veya 4. günlerdeki ekokardiyografik bulguları, biyokimyasal parametreleri, IVIG tedavisine ek tedavi alıp almadıkları ve aldıkları ek tedaviler ile tedavi sonrası yeni gelişen kardiyak patolojileri araştırıldı. Araştırma için hazırlanmış olan çalışma formuna veriler kaydedildi (Şekil 3). Dış merkezde tanı alıp, IVIG tedavisi sonrası hastanemize sevk edilen hastalar, kronik hastalığı nedeni ile düzenli steroid kullanan hastalar, öncesinde bilinen konjenital ve/veya edinsel kalp hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların tanı anındaki fizik muayene bulguları ve semptom sorguları, elektronik ortamdaki medikal doktor notlarına göre veri formuna kaydedildi. Kardiyak tutulumlarının durumları ve elektrokardiyografik bulguları ile EKO bulguları ekokardiyografi raporlarından elde edildi ve veri formuna not edildi. IVIG tedavisine ek aldıkları tedavilerinin olup olmadığı, var ise ne olduğuna hasta epikrizlerinden ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi IVIG tedavisi alan hastalardı ve tedavi sonrası değerlendirilmeleri IVIG tedavisi bitiminden üç veya dört gün sonraki değerlerine göre not edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinin başvuru anında en az 2 gün süren ateş şikayeti mevcut idi. Bu nedenle başvuru anında, 2-5 gün süreli ateşi olan hastalar ile ≥ 5 gün ateşi olan hastalar ayrı gruplarda değerlendirildi.

Altmış ve altındaki ejeksiyon fraksiyonu değerleri düşük 61 ve üzerindeki değerler ise normal olarak kabul edildi. Kısalma fraksiyonu (KF) için ise 26 ve altında olanlarda azalmış kısalma fraksiyonu, 27-44 olanlarda normal kısalma fraksiyonu, 45 ve üstü olanlarda artmış kısalma fraksiyonu olarak değerlendirildi.

(93). Çalışmada kullanılan biyokimyasal parametrelerin yaşa göre normal aralıkları Tablo 9’da gösterildi (94) .

Tablo 9. Biyokimyasal parametrelerin yaşa göre normal aralıkları

Hemoglobin	0-30 gün 15.0-24.0 g/dL 1-23 ay 10.5-14.0 g/dL 2-9 yaş 11.5-14.5 g/dL 10-17 yaş Erkek 12.5-16.1 g/dL Kadın 12.0-15.0 g/dL >18 yaş Erkek 13.5-18.0 g/dL Kadın 12.5-16.0 g/dL
Lökosit	×1,000 hücre/mm ³ (μL) 0-30 gün 9.1-34.0 1-23 ay 6.0-14.0 2-9 yaş 4.0-12.0 10-18 yaş 4.0-10.5
Lenfosit	×1,000 hücre/mm ³ (μL) 1500-3000 Lenfopeni: <1 yaş ---- <3000 >1 yaş ---- <1500
Nötrofil	×1,000 hücre/mm ³ (μL) 3000-5800 Absolü nötrofil sayısı <1500 -----nötropeni 1500-1000 ----- hafif nötropeni 1000-500 ----- orta nötropeni <500 ----- ağır nötropeni
Platelet	×103/mm ³ (μL) 150-400
Alanin Aminotransferaz	0-7 gün 6-40 U/L 8-30 gün Erkek 10-40 U/L Kız 9-32 U/L 1-12 ay 12-45 U/L 1-19 yaş 5-45 U/L
Asparta Aaminotransferaz	0-7 gün Erkek 30-100 U/L Kız 24-95 U/L 8-30 gün 22-71 U/L 1-12 ay 22-63 U/L 1-3 yaş 20-60 U/L 3-9 yaş 15-50 U/L 10-15 yaş 10-40 U/L 16-19 yaş Erkek 15-45 U/L Kız 5-30 U/L
Albumin	Prematüre 1. Gün 1.8-3.0 g/dL Term <6 gün 2.5-3.4 g/dL 8. gün- 1 yaş 1.9-4.9 g/dL 1-3 yaş 3.4-4.2 g/dL 3-19 yaş 3.5-5.6 g/dL
Sodyum	Yenidoğan 133-146 mmol/L İnfant 134-144 mmol/L Sonrasında 135-145 mmol/L
Ferritin	0-6 hafta 0-400 ng/mL 7 hafta-1 yaş 10-95 ng/mL 1-9 yaş 10-60 ng/mL 10-18 yaş Erkek 10-300 ng/mL Kadın 10-70 ng/mL

ADI- SOYADI:	YAŞI:
TANISI:	
ATEŞ ŞİKAYETİ/ KAÇ GÜNDÜR VAR OLDUĞU:	
İSHAL ,KUSMA : VAR/YOK	
KARIN AĞRISI: VAR/YOK	
KONJONKTİVİT: VAR/YOK	
DÖKÜNTÜ : VAR/YOK	
MUKOZİT: VAR/YOK	
EKSTREMİTE DEĞİŞİKLİĞİ: VAR/YOK	
LENFADENOPATİ: VAR/YOK	VAR İSE LOKALİZASYONU VE BOYUTU;
ARTRİT: VAR/YOK	

EKO KARDİYO GRAFİ BULGULARI:		ELEKTROKARDİYO GRAFİ BULGULARI:		
Ejeksiyon Fraksiyonu (EF)			TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI
TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	HİZ:		
		QTC:		
KISALMA FRAKSİYONU (KF)				
TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	PR		
		ARALIĞI:		
SOL VENTRİKÜL END DİASTOLİK DİAMETER (LVDd)		ST-T DEĞİŞİKLİĞİ:	VAR/YOK VAR İSE:	VAR/YOK VAR İSE:
TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	AKS:	NORMAL /DEĞİL	NORMAL /DEĞİL

KARDİYAK TUTULUM ; VAR/YOK VAR İSE, IVIG TEDAVİSİ ÖNCESİ/ IVIG TEDAVİSİ SONRASI;	
MİTRAL YETMEZLİK ; IVIG TEDAVİSİ ÖNCESİ ; VAR/YOK IVIG TEDAVİSİ SONRASI; VAR/YOK	SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK DİSFONKSİYONU; IVIG TEDAVİSİ ÖNCESİ ; VAR/YOK IVIG TEDAVİSİ SONRASI; VAR/YOK
AORT YETMEZLİĞİ; IVIG TEDAVİSİ ÖNCESİ ; VAR/YOK IVIG TEDAVİSİ SONRASI; VAR/YOK	SOL VENTRİKÜL DİASTOLİK DİSFONKSİYONU; IVIG TEDAVİSİ ÖNCESİ ; VAR/YOK IVIG TEDAVİSİ SONRASI; VAR/YOK
TRİKÜSPİT YETMEZLİĞİ ; IVIG TEDAVİSİ ÖNCESİ ; VAR/YOK IVIG TEDAVİSİ SONRASI; VAR/YOK	SOL VENTRİKÜL DİLASYONU; IVIG TEDAVİSİ ÖNCESİ ; VAR/YOK IVIG TEDAVİSİ SONRASI; VAR/YOK
PERİKARDİYAL EFÜZYON ; IVIG TEDAVİSİ ÖNCESİ ; VAR/YOK IVIG TEDAVİSİ SONRASI; VAR/YOK	DİĞER; IVIG TEDAVİSİ ÖNCESİ ; VAR/YOK IVIG TEDAVİSİ SONRASI; VAR/YOK
KORONER ARTER TUTULUMU ; IVIG TEDAVİSİ ÖNCESİ ; VAR/YOK IVIG TEDAVİSİ SONRASI; VAR/YOK	
VAR İSE TUTULAN KORONER ARTER / Z SKORLARI ;	
RCA (right coronary artery) ; IVIG TEDAVİSİ ÖNCESİ ; VAR/YOK IVIG TEDAVİSİ SONRASI; VAR/YOK VAR İSE Z SKOR; TEDAVİ ÖNCESİ; TEDAVİ SONRASI;	LMCA (left main coronary artery) ; IVIG TEDAVİSİ ÖNCESİ ; VAR/YOK IVIG TEDAVİSİ SONRASI; VAR/YOK VAR İSE Z SKOR; TEDAVİ ÖNCESİ; TEDAVİ SONRASI;
LAD (left anterior descending) ; IVIG TEDAVİSİ ÖNCESİ ; VAR/YOK IVIG TEDAVİSİ SONRASI; VAR/YOK VAR İSE Z SKOR; TEDAVİ ÖNCESİ; TEDAVİ SONRASI;	CX (circumflex artery) ; IVIG TEDAVİSİ ÖNCESİ ; VAR/YOK IVIG TEDAVİSİ SONRASI; VAR/YOK VAR İSE Z SKOR; TEDAVİ ÖNCESİ; TEDAVİ SONRASI;
DİĞER KORONER ARTER TUTULUMLARI: TEDAVİ ÖNCESİ; TEDAVİ SONRASI ;	

BİYOKİMYASAL PARAMETRELER		
TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI
Beyaz Küre (WBC)		
ANS ABSOLÜ NÖTROPİL		
ALS ABSOLÜ LENFOSİT		
Hemoglobin (hg)		
Hemotokrit (Htc)		
Platelet (plt)		
Sodyum (na)		
Albumin (alb)		
Alanin aminotransferaz (ALT)		
Aspartat aminotransferaz (AST)		
Sedim		
CRP		
Steril pyüri		
Troponin		
Brain natriüritik peptit (BNP)		

IVIG TEDAVİSİNE EK UYGULANAN TEDAVİ	
VAR/YOK -----VAR İSE:	
PULSE STEROİD (30 MG/KG/GÜN) :	EVET/HAYIR
PREDNOL (2 MG/KG/GÜN):	EVET/HAYIR
ANAKİNRA:	EVET/HAYIR
PLAZMAFEREZ:	EVET/HAYIR

IVIG TEDAVİSİ SONRASI YENİ GELİŞEN KARDİYAK PATOLOJİ ; VAR/YOK
VAR İSE:
GELİŞEN KARDİYAK PATOLOJİ:
IVIG TEDAVİSİ SONRASI KAÇINCI GÜN GELİŞTİ;
SEMPATOM BAŞLANGICINDAN SONRAKİ KAÇINCI GÜN GELİŞTİ:

Şekil 4. Çalışmada kullanılan veri formu

3.1. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

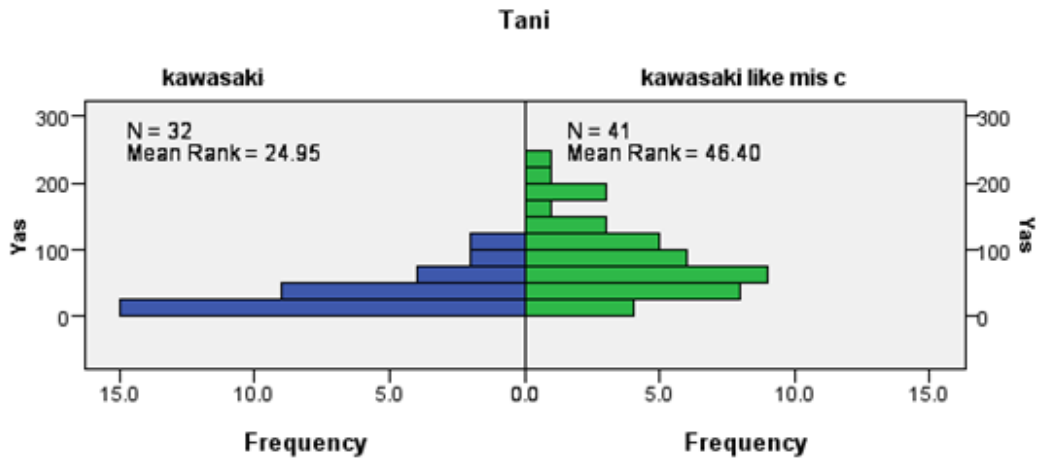
İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin analizi konusunda tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Testi, Mc Nemar Testi, Marjinal Homojenite Testi ve Paired Sample t Testi kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Ki Kare testi kullanıldı. Çalışmada 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Ejeksiyon fraksiyonu değeri 60 ve altında olanlarda bozulmuş sistolik fonksiyon olduğu kabul edildi. KF değeri 26 ve altında olanlarda azalmış kısıalma fraksiyonu, 27-44 olanlarda normal kısıalma fraksiyonu, 45 ve üstü olanlarda artmış kısıalma fraksiyonu olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Mart 2018 ile Ocak 2022 tarihleri arasında kawasaki hastalığı ve kawasaki like MIS-C tanısı ile Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi ve Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği'nde takip edilen, 0-18 yaş arasındaki 73 hastanın dosyası incelendi.

Çalışma grubunu oluşturan hastaların yaşları 4 ile 249 ay arasında değişmekte olup ortalaması 65 ± 52 ay idi, hastalık gruplarına göre yaş dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir. Çalışma grubundakilerin %49,3'ü (n=36) kadın, %50,7'si (n=37) erkek idi. Katılımcıların %43,8'inin (n=32) tanısı kawasaki hastalığı iken, %56,2'sinin (n=41) tanısı kawasaki like MIS-C idi.



$$p < 0,01 ; z=1041,50$$

Şekil 5. Kawasaki hastalığı ve kawasaki like MIS-C yaş dağılımı

Yaş arttıkça KLM tanısı alma sıklığının arttığı görüldü ($p < 0,01$). Cinsiyetler arası hem KH hem de KLM görülme oranlarında fark görülmedi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastalara konulan tanıların cinsiyete göre dağılımı

Tanı Cinsiyet	Kawasaki Hastalığı n (%)	Kawasaki Like MIS C n (%)	Test Değeri p ; χ^2
Kadın	18 (24.6)	18 (24,6)	0,30 ; 1,10
Erkek	14 (19,1)	23 (31.5)	

Başvuru anındaki şikayetlerine göre, en çok görülen semptom, KLM hastalarında konjonktivit iken KH'de ateş olarak bulundu (n:32, %43.84). Tanı anında, KLM hastalarının ishal-kusma ve karın ağrısı şikayetleri, KH'lere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazlaydı (ishal-kusma $p<0,0,1$; karın ağrısı $p=0,04$).

Kawasaki hastalığı veya KLM tanısı alan hastaların başvuru anındaki artrit, konjonktivit ve döküntü semptomları arasında fark bulunmadı ($p >0,05$).

Kawasaki hastalığındaki başvuru şikayetleri çoktan aza doğru, sırasıyla, ≥ 5 gün süren ateş (n=31, %42,47), konjonktivit (n=25, %34,25) ve oral mukoza değişiklikleri (n=25, %34,25) idi. Oral mukoza değişiklikleri, ekstremitte değişiklikleri, lenfadenopati bulgusu ve ≥ 5 gün süren ateş şikayetleri KH'lerde, KLM hastalarından, istatistiksel anlamlı oranda daha çok bulunuyordu ($p <0,01$).

Kardiyak tutulum açısından iki hastalık grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,55$). Tanı anında KH'lerdeki kardiyak komplikasyon %24,6 (n=18) iken KLM hastalarında %36,9 (n=27) idi. Hastalık gruplarında tanı anındaki şikayet ve bulguların dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastalık gruplarında tanı anındaki şikayet ve bulguların dağılımı

		Kawasaki Hastalığı n (%)	Kawasaki Like MIS-C n (%)	Test Değeri p ; χ^2
İshal Kusma	Yok	30 (41,1)	23 (31,5)	<0,01 ; 10,99
	Var	2 (2,7)	*18 (24,6)	
Karın ağrısı	Yok	30 (41,1)	30 (41,1)	0,04 ; 3,89
	Var	2 (2,7)	*11 (15,0)	
Ateş	Yok	1 (1,3)	12 (16,4)	0,01 ; 6,70
	Var	*31 (42,4)	29 (39,7)	
Konjunktivit	Yok	7 (9,5)	9 (12,3)	0,99 ; 0,00
	Var	25 (34,2)	32 (43,8)	
Döküntü	Yok	9 (12,3)	21 (28,7)	0,08 ; 3,06
	Var	23 (31,5)	20 (27,4)	
Oral mukoza değişiklikleri	Yok	7 (9,5)	26 (35,6)	<0,01 ; 10,90
	Var	*25 (34,2)	15 (20,5)	
Ekstremitte değişikliği	Yok	17 (23,2)	39 (53,4)	<0,01 ; 15,47
	Var	*15 (20,5)	2 (2,7)	
Lenfadenopati	Yok	14 (19,1)	34 (46,5)	<0,01 ; 10,57
	Var	*18 (24,6)	7 (9,5)	
Artrit	Yok	31 (42,4)	40 (54,7)	0,69 ; 0,69
	Var	1 (1,3)	1 (1,3)	
Kardiyak komplikasyon	Yok	14 (19,1)	14 (19,1)	0,55 ; 0,35
	Var	18 (24,6)	27 (36,9)	
Steril piyüri	Yok	21 (39,6)	25 (47,1)	0,61 ; 0,61
	Var	3 (5,6)	4 (7,5)	

*sütunlar arası anlamlı p değerleri

Her iki gruptaki hastaların, IVIG tedavisi öncesi laboratuvar değerlerine bakıldığında; CRP, sedimentasyon, AST, ALT, albumin, Na, BNP, troponin I değerleri bakımından KH ve KLM tanılı hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Ancak her iki grupta da CRP, ESH ve BNP değerleri normal aralıkların üstündeydi.

Kawasaki hastalığında başvuru anındaki beyaz küre sayısı (WBC), absolü nötrofil (ANS), absolü lenfosit (ALS) ve platelet (PLT) sayıları KLM tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (WBC, ALS, PLT $p < 0,01$; ANS $p = 0,03$).

Kawasaki like MIS-C tanılı hastalarda ise hemogloblin (Hg) ve hematokrit (Htc) değerleri, normal aralıklarda olmasına rağmen, KH tanılı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p < 0,01$). Başvuru anında hastaların tanılarına göre laboratuvar değerleri Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Başvuru anında hastaların tanılarına göre laboratuvar değerleri

	Kawasaki Hastalığı mean $\pm$ sd / median (min-max)	Kawasaki Like MIS-C mean $\pm$ sd / median (min-max)	Test Değeri p ; t / p ; z
WBC	*15221 $\pm$ 6117	9454 $\pm$ 4659	<0,01 ; 300,00
ALS	*3312 $\pm$ 1989	1452 $\pm$ 1372	<0,01 ; 212,50
ANS	*10396 $\pm$ 5965	7361 $\pm$ 3815	0,03 ; 412,00
HG	10,59 $\pm$ 1,23	*11,59 $\pm$ 1,46	<0,01 ; 943,00
HTC	32,13 $\pm$ 3,28	*34,49 $\pm$ 4,17	<0,01 ; 911,00
PLT	*435000 $\pm$ 205586	218585 $\pm$ 178347	<0,01 ; 198,00
Sedimentasyon	59 $\pm$ 34	47 $\pm$ 23	0,23 ; 423,00
CRP	129 $\pm$ 73	149 $\pm$ 76	0,18 ; 753,50
AST	30 (14-139)	36 (17-302)	0,09 ; 810,50
ALT	30 (8-693)	28 (14-152)	0,62 ; 700,50
Albümin	36 $\pm$ 6	38 $\pm$ 5	0,08 ; 813,00
Na	136 $\pm$ 3	134 $\pm$ 4	0,09 ; 506,50
BNP	780 (34-23649)	3213 (54-<35000)	0,10 ; 245,00
Troponin I	3 (1-561)	23 (2-4545)	0,06 ; 253,50

*WBC: lökosit sayısı, ALS: absolü lenfosit sayısı, ANS: absolü nötrofil sayısı, HG: hemogloblin, HTC: hematokrit, PLT: platelet, CRP: C-reaktif protein, AST: aspartat aminotransaminaz, ALT: alanin aminotransaminaz, Na: sodyum, BNP: brain natriürit peptit

Hastalar başvuru şikayetlerine göre sınıflandırıldığında ise başvuru şikayeti ile kardiyak komplikasyon görülme durumu arasında bir ilişki kurulamadı ($p > 0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Kardiyak komplikasyonların başvuru şikayetlerine göre dağılımı

		Kardiyak Komplikasyon n (%)		Test Değeri $p ; \chi^2$
		Yok	Var	
İshal - Kusma	Yok	21 (28,7)	32 (43,8)	0,93 ; 0,01
	Var	7 (9,5)	13 (17,8)	
Karın ağrısı	Yok	26 (35,6)	34 (46,5)	0,06 ; 0,06
	Var	2 (2,7)	11 (15,0)	
Ateş	Yok	4 (5,4)	9 (12,3)	0,39 ; 0,39
	Var	24 (32,8)	36 (49,3)	
Konjunktivit	Yok	8 (10,9)	8 (10,9)	0,43 ; 0,63
	Var	20 (27,4)	37 (50,6)	
Döküntü	Yok	15 (20,5)	15 (20,5)	0,14 ; 2,14
	Var	13 (17,8)	30 (41,1)	
Mukozit	Yok	13 (17,8)	20 (27,4)	1,00 ; 0,00
	Var	15 (20,5)	25 (34,2)	
Ekstremitte değişikliği	Yok	20 (27,4)	36 (49,3)	0,58 ; 0,31
	Var	8 (10,9)	9 (12,3)	
Lenfadenopati	Yok	19 (26,0)	29 (39,7)	0,96 ; 0,00
	Var	9 (12,3)	16 (21,9)	
Artrit	Yok	27 (36,9)	44 (60,2)	0,62 ; 0,62
	Var	1 (1,3)	1 (1,3)	

IVIG tedavisi öncesinde, KH’de %24,6 (n=18), KLM’de ise %36,9 (n=27) kardiyak komplikasyon vardı. KH ve KLM’de görülen en sık kardiyak patoloji mitral yetmezlik (KH’de n=12, %16,44 ; KLM’de n=23, %31,51) olarak bulundu. Mitral yetmezliği, aort yetmezliği, sol ventrikül dilatasyonu ve perikardiyal efüzyon KLM hastalarında, KH hastalarına göre daha sık görülmesine rağmen iki hastalık grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). İki hastalık grubu arasında koroner arter tutulumu açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,56$). Ancak KLM hastalarında görülen, bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonları, KH hastalarına göre daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,02$). Tanı anında görülen kardiyak komplikasyonların dağılımı Tablo 14’te gösterilmiştir

Tablo 14. Tanı anında görülen kardiyak komplikasyonların dağılımı

		Kawasaki Hastalığı n (%)	Kawasaki Like MIS-C n (%)	Test Değeri p ; X ²
Mitral yetmezlik	Yok	20 (27,4)	18 (24,6)	0,08 ; 1,80
	Var	12 (16,4)	23 (31,5)	
Aort yetmezliği	Yok	31 (42,4)	38 (52,0)	0,41 ; 0,41
	Var	1 (1,3)	3 (4,1)	
Triküspit yetmezlik	Yok	32 (43,8)	38 (52,0)	0,17 ; 0,17
	Var	0 (0,0)	3 (4,1)	
Bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu	Yok	31 (42,4)	26 (35,6)	0,02 ; 9,88
	Var	1 (1,3)	*15 (20,5)	
Bozulmuş sol ventrikül diastolik fonksiyonu	Yok	32 (43,8)	40 (54,7)	0,56 ; 0,56
	Var	0 (0,0)	1 (1,3)	
Sol ventrikül dilatasyonu	Yok	30 (41,1)	36 (49,3)	0,33 ; 0,33
	Var	2 (2,7)	5 (6,8)	
Perikardiyal efüzyon	Yok	29 (39,7)	30 (41,1)	0,11 ; 2,49
	Var	3 (4,1)	11 (15,0)	
Koroner arter tutulumu	Yok	27 (36,9)	34 (46,5)	0,56 ; 0,34
	Var	5 (6,8)	7 (9,5)	

Bakılan EKO parametrelerinde, KLM hastalarının EF ve KF değerleri KH grubundaki hastalardan daha düşüktü ($p<0,01$) ve sol ventrikül diastol sonu çaplarının vücut yüzey alanına göre indekslenmiş değerleri (LVDdi) daha yüksek idi ($p<0,01$) (Tablo 15). Başvuru anında, iki hastalık grubu arasında EKG parametreleri açısından fark bulunmadı. Koroner arter tutulumu bulunan hastalarda ise, KH ve KLM tanıli hastalar için koroner damarların z skorları arasında fark yoktu ($p >0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastalık grubuna göre tanı anındaki EKG ve EKO parametreleri

	Kawasaki Hastalığı mean ± sd / median(min-max)	Kawasaki Like MIS C mean±sd / median(min-max)	Test Değeri p ; t/ p ; z
EF	*71 (57-78)	65 (42-77)	<0,01;330,00
KF	*38 (29-45)	35 (21-45)	<0,01;384,50
LVDdi	26 (19-37)	*32 (20-54)	<0,01;1074,50
EKG hız	128 ± 23	126 ± 29	0,74 ; 558,00
EKG QTC	392 (1-424)	400 (1-454)	0,15 ; 685,50
EKG PR	0,15 ± 0,16	0,51 ± 2,25	0,34 ; 635,50
RCA Z Skor	-0,20 ± 1,64	0,50 ± 1,75	0,22 ; 275,00
LAD Z Skor	3,66 ± 4,45	0,77 ± 4,59	0,55 ; 6,00
LMCA Z skor	-0,89 ± 1,59	-0,57 ± 2,10	0,60 ; 199,00
CX Z Skor	3,73 ± 0,00	-	-

*EF:ejeksiyon fraksiyonu, KF:kısalma fraksiyonu, LVDdi:sol ventrikül diastolik çap indeksi, EKG:elektrokardiyogram, RCA:sağ koroner arter, LAD:sol anterior inen arter, LMCA:sol ana koroner arter, CX:sirküfleks arter

IVIG tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırılan laboratuvar parametreleri arasında beyaz küre, hematokrit, sedimentasyon, AST, albumin ve troponin I değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). IVIG tedavisi öncesi ve sonrası hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 16’da belirtilmiştir.

Hastaların IVIG sonrası bakılan tetkiklerinde ALS, trombosit, ALT, Na, ve BNP değerlerinde anlamlı bir artış gözlemlendi (ALS, PLT, ALT, BNP için $p < 0,01$; Na için $p < 0,05$). Çalışmanın yapıldığı iki merkezden biri olan, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi’nde bakılan BNP değeri başka hastane bünyesindeki bir laboratuvar da çalışılmakta idi. Bu nedenle kawasaki hastalığına sahip hastaların BNP değerlerine ulaşmakta zorlanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası bakılan BNP değerleri içinde 32 kawasaki hastasından sadece 8’ine ait değerler yer alırken, 41 KLM hastasından ise 40’ına ait BNP sonuçları mevcuttu. Sonuç olarak tedavi öncesi ve sonrası bakılan BNP değerleri daha çok KLM hastalarına ait değerleri yansıtmaktadır. ANS, CRP ve Hg değerleri ise tedavi sonrası anlamlı oranda azalmıştı (ANS, CRP için $p < 0,01$; Hg için $p < 0,05$).

IVIG tedavisi sonrası bakılan biyokimyasal parametreleri hastalık gruplarına göre ayrı ayrı incelediğimizde ise kawasaki hastalarındaki platelet ve sedimentasyon değerleri kawasaki like MIS-C hastalarına göre daha yüksek saptandı ($p < 0,05$). Kawasaki like MIS-C hastalarının absölu lenfosit sayıları kawasaki hastalarına göre daha düşükken ($p < 0,05$), absölu nötrofil sayıları kawasaki hastalarına göre daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). Hastalık gruplarına göre IVIG tedavisi sonrasında görülen laboratuvar parametreleri Tablo 17’ de gösterilmiştir.

Tablo 16. IVIG tedavisi öncesi ve sonrası hastaların laboratuvar parametreleri

	IVIG ÖNCESİ mean ± sd / median(min-max)	IVIG SONRASI mean ± sd / median(min-max)	Test Değeri p ; t/ p ; Z
WBC	11982 ± 6039	11253 ± 4335	0,29 ; 1,07
ALS	2222 ± 1884	3615 ± 2412	<0,01 ; 7,43
ANS	8619 ± 5014	6492 ± 3925	<0,01 ; 2,90
HG	11,15 ± 1,44	10,77 ± 1,60	<0,05 ; 2,13
HTC	33,45 ± 3,96	32,63 ± 4,74	0,13 ; 1,53
PLT	313452 ± 218082	528110 ± 315036	<0,01 ; 7,54
Sedimentasyon	53 ± 29	59 ± 34	0,13 ; 1,56
CRP	140,17 ± 74,72	31,97 ± 33,17	<0,01 ; 12,79
AST	33 (14 - 302)	38 ± 19	0,69 ; 0,40
ALT	28 (8 - 693)	32 ± 25	<0,01 ; 3,07
Albümin	37 ± 6	36 ± 7	0,17 ; 1,40
Na	135 ± 4	136 ± 3	<0,05 ; 2,41
BNP	2961 (34-<35000)	3007,96 ± 6382,96	<0,01 ; 4,27
Troponin I	18 (1-4545)	130,83 ± 274,31	0,29 ; 1,26

*WBC:lökosit sayısı, ALS:absolü lenfosit sayısı, ANS:absolü nötrofil sayısı, HG:hemoglobin, HTC:hematokrit, PLT:platelet, CRP:C-reaktif protein, AST:aspartat aminotransaminaz, ALT:alanin aminotransaminaz, Na:sodyum, BNP:brain natriürit peptit

Tablo 17. Hastalık gruplarına göre IVIG tedavisi sonrasında görülen laboratuvar parametreleri

	Kawasaki Hastalığı mean ± sd / median (min-max)	Kawasaki Like MIS-C mean ± sd / median (min-max)	Test Değeri p ; t/ p ; z
WBC	10700,0 ± 4174,5	12020,0 ± 4495,4	0,620 ; 0,498
ALS	*4950,0 ± 2439,3	2020,0 ± 1742,8	<0,001 ; 5,152
ANS	4400,0 ± 2857,0	*6880,0 ± 4250,7	0,005 ; 2,922
HG	10,3 ± 1,7	11,1 ± 1,5	0,177 ; 1,366
HTC	31,0 ± 4,7	33,8 ± 4,6	0,120 ; 1,575
PLT	*725500,0 ± 301871,2	328000,0 ± 251335,9	<0,001 ; 4,769
Sedimentasyon	*83,0 ± 41,4	50,0 ± 24,6	0,007 ; 2,827
CRP	16,5 ± 28,5	26,0 ± 36,4	0,352 ; 0,938
AST	41 (17 - 113)	36 (13 - 80)	0,362 ; 574,00
ALT	31 (7 - 147)	33 (8 - 95)	0,136 ; 790,00
Albümin	34,5 ± 5,1	35,0 ± 8,0	0,315 ; 1,011
Na	136,0 ± 2,7	137,0 ± 3,2	0,477 ; 0,716
BNP	1452 (50 - 9845)	3283 (19 - 31880)	0,165 ; 211,00
Troponin I	112 (1 - 653)	132 (2 - 1388)	0,120 ; 240,50

*WBC:lökosit sayısı, ALS:absolü lenfosit sayısı, ANS:absolü nötrofil sayısı, HG:hemoglobin, HTC:hematokrit, PLT:platelet, CRP:C-reaktif protein, AST:aspartat aminotransaminaz, ALT:alanin aminotransaminaz, Na:sodyum, BNP:brain natriürit peptit

IVIG tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası bakılan EKG parametrelerinden QTC, ve PR süreleri arasında fark bulunmazken kalp hızları arasında tedavi sonrası azalma bulundu ($p < 0,01$). EKO parametreleri arasında ise sol ventrikül diastol sonu çapı indekslenmiş değeri (LVDDi) ve koroner arter z skorları karşılaştırıldığında IVIG tedavisi öncesi ve sonrasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Hastaların IVIG tedavisi öncesi ve sonrasındaki EKG ve EKO parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. IVIG tedavisi öncesi ve sonrası hastaların EKG ve EKO parametreleri

	IVIG ÖNCESİ mean $\pm$ sd / median(min-max)	IVIG SONRASI mean $\pm$ sd / median(min-max)
EF	69 (42-78)	68 $\pm$ 6
KF	37 (21-45)	37 $\pm$ 4
Sol ventrikül end diastolik hacim	29 (19-54)	31 (20-60)
EKG Rate	127 $\pm$ 26	111 (48-855) *
EKG QTC	399 (1-454)	401 $\pm$ 22
EKG PR	0,35 $\pm$ 1,69	0,12 (0,10-0,16)
RCA Z Skor	0,21 $\pm$ 1,72	-0,05 $\pm$ 1,97
LAD Z Skor	1,74 $\pm$ 4,49	2,72 $\pm$ 3,05
LMCA Z skor	-0,69 $\pm$ 1,90	-0,59 $\pm$ 2,12
CX Z Skor	3,73 $\pm$ 0	-2,38 $\pm$ 0,10

*IVIG tedavisi sonrasında bakılan EKG hızları daha az saptandı. ($p < 0,01$)

**EF: ejeksiyon fraksiyonu, KF: kısılma fraksiyonu, LVDD: sol ventrikül diastolik çap indeksi, EKG: elektrokardiyogram, RCA: sağ koroner arter, LAD: sol anterior inen arter, LMCA: sol ana koroner arter, CX: sirkumfleks arter

Kısılma fraksiyonu, kawasaki ve kawasaki like MIS-C hastalık gruplarındaki hastalar için farklılık göstermiyorken, EF değerleri hastalık grupları arasında farklılık gösteriyordu. KLM tanılı hastalardaki EF, KH tanılı hastalara göre daha az saptandı ($p = 0,03$). EF için 55 ve altı değerler düşük olarak gruplandırılırken, KF için 27-44 normal aralık, 26 ve altı düşük, 45 ve üstü yüksek kabul edildi (93) (Tablo 19).

Tablo 19. Hastalık gruplarında görülen kısılma fraksiyonu ve ejeksiyon fraksiyonu dağılımı

		Kawasaki Hastalığı n (%)	Kawasaki Like MIS C n (%)	Test Değeri p ; χ^2
Kısılma fraksiyonu	Azalmış	0 (0,0)	5 (6,8)	0,12 ; 4,20
	Normal	32 (43,9)	36 (49,3)	
Ejeksiyon fraksiyonu	Düşük	1 (1,3)	*15 (20,5)	0,02 ; 9,88
	Normal	31 (42,4)	26 (35,6)	

Koroner arter anevrizması ve/veya koroner arter z skoru >2 olan hastalarda koroner arter tutulumu olduğu kabul edildi. Tedavi öncesi toplam 12 hastada, tedavi sonrasında ise toplam 9 hastada koroner arter tutulumu vardı. Bir hastada başlangıçta koroner arter tutulum yokken, tedavi sonrasında görüldü ve sağ koroner arter z skoru 2,71 olarak saptanıp, sol ana koroner arterde ektazi ve perivasküler parlaklık izlendi. IVIG öncesi ve sonrasında en çok görülen koroner arter tutulumu sağ koroner arterdeki ektaziydi (z skor >2). Perivasküler parlaklık koroner arter tutulumu olarak kabul edilmedi, ancak hem kawasaki hastalığı hem de kawasaki like MIS-C hastalarında diğer hastaların ekokardiyografi bulgularına kıyasla daha sık görülen bir bulgu olduğu için tedavi öncesi ve sonrası görülen koroner arter bulgularının dağılımını gösteren tabloda (Tablo 20) belirtildi.

Tablo 20. Tedavi öncesi ve sonrası görülen koroner arter bulgularının dağılımı

	IVIG ÖNCESİ	IVIG SONRASI
RCA'da perivasküler parlaklık	4	8
RCA'da ektazi ve z skoru >2	8	6
RCA'da ektazi ve z skoru <2	2	2
LCA'da ektazi ve z skoru >2	3	5
LCA'da ektazi ve z skoru <2	3	4
LCA'da perivasküler parlaklık	0	1
CXT'da ektazi ve z skoru <2	1	1
LMCA'da ektazi ve z skoru >2	2	1
LMCA'da ektazi ve z skoru <2	1	2
LMCA'da perivasküler parlaklık	1	1
CXT'da anevrizma	1	0
LCA'da anevrizma	1	2
RCA'da anevrizma	0	1

*CXT:sirkümler koroner arter, LCA:sol koroner arter, LMCA: sol ana koroner arter, RCA:sağ koroner arter

Çalışmaya alınan hastaların hepsi IVIG tedavisi alan hastalardı. IVIG tedavisine ek olarak uygulanan tedaviler Tablo 21’de gösterilmiştir. Otuz iki tane KH’ye sahip hastadan, 4 tanesine ek tedavi verilmiş, bunlardan bir tanesi hem pulse steroid hem de 2 mg/kg/gün prednol tedavisi alırken diğer 3 hasta 2 mg/kg/gün’den prednol tedavisi almıştı. KH grubundaki hastaların hiçbirisine plazmaferez ve anakinra tedavileri uygulanmamıştı.

Kawasaki like MIS-C hastalarından sadece altı tanesi tek başına IVIG tedavisi almıştı, geri kalan 35 hastaya ek tedaviler uygulanmıştı. En çok uygulanan ek tedavi 2 mg/kg/gün prednol tedavisiydi (n=33, %45,2). KLM tanılı hastalardan 10 tanesi plazmaferez tedavisi almıştı. Plazmaferez yapılan 10 hastaya da pulse steroid, prednol ve anakinra tedavilerinin hepsi uygulanmıştı. Anakinra tedavisi başlanan hastaların da hepsi pulse steroid ve prednol tedavileri almıştı ve anakinra başlanan sadece 3 hastaya plazmaferez yapılmamıştı. Sadece IVIG ve pulse steroid alan ise 2 hasta mevcuttu.

Tablo 21. IVIG tedavisine ek uygulanan tedavilerin dağılımı

		Kawasaki Hastalığı	Kawasaki Like MIS C
		n (%)	n (%)
Sadece IVIG	Yok	0 (0,0)	35 (47,9)
	Var	28 (38,3)	6 (8,2)
Pulse steroid	Yok	31 (42,4)	16 (21,9)
	Var	1 (1,3)	25 (34,2)
Prednol (2 mg/kg/gün)	Yok	28 (38,3)	8 (10,9)
	Var	4 (5,4)	33 (45,2)
Plazmaferez	Yok	32 (43,8)	31 (42,4)
	Var	0 (0,0)	10 (13,7)
Anakinra	Yok	32 (43,8)	28 (38,3)
	Var	0 (0,0)	13 (17,8)
IVIG+Prednol (2 mg/kg/gün)	Yok	28 (38,3)	8 (10,9)
	Var	4 (5,4)	33 (45,2)
IVIG+Pulse steroid	Yok	31 (42,4)	16 (21,9)
	Var	1 (1,3)	25 (34,2)

IVIG tedavisine, en çok steroid tedavileri eklenmişti. Bu nedenle sadece IVIG tedavisi alan hastalar, IVIG + 2 mg/kg/gün steroid tedavisi alan hastalar ve IVIG + pulse steroid alan hastaların, tedavi bitimindeki EKO parametreleri karşılaştırıldı. Sadece IVIG tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası bakılan EF ve KF değerlerinde anlamlı bir fark bulunamadı. IVIG + 2 mg/kg/gün steroid ve IVIG + pulse steroid alan grupların tedavi öncesi ve sonrası bakılan EKO'larında EF değerleri arasında fark bulunmazken, KF değerlerinde tedavi sonrası artış olduğu görüldü ($p<0,05$). EF ve KF değerlerinin, tedavi grupları arasında, tedavi öncesi sonrası dağılımları Tablo 22 ve 23'de gösterilmiştir.

Tablo 22. Tedavilere göre ejeksiyon fraksiyonu dağılımı

Ejeksiyon fraksiyonu	Tedavi Sonrası		p
	Azalmış	Normal	
Tedavi Öncesi	IVIG		1,0
	Azalmış	0	
	Normal	31	
	IVIG ve pulse steroid		0,109
	Azalmış	8	
	Normal	11	
	IVIG ve prednol		0,146
	Azalmış	9	
	Normal	20	

Tablo 23. Tedavilere göre kısalma fraksiyonu dağılımı

Kısalma fraksiyonu	Tedavi Sonrası			p
	Azalmış	Normal	Artmış	
Tedavi Öncesi	IVIG			0,655
	Azalmış	0	0	
	Normal	29	3	
	Artmış	2	0	
	IVIG ve pulse steroid			0,025
	Azalmış	4	0	
	Normal	21	1	
	Artmış	0	0	
	IVIG ve prednol			0,014
	Azalmış	5	0	
	Normal	31	1	
	Artmış	0	0	

Tedavi grupları arasındaki EKO parametreleri, hastalık grupları için de tek tek değerlendirildi. Kawasaki ve KLM hastalık grupları için, sadece IVIG, IVIG +2 mg/kg/gün prednol ve IVIG + pulse steroid tedavileri öncesi ve sonrasında hem EF hem de KF değerleri için fark saptanmadı. (Tablo 24-25-26-27)

Tablo 24. Kawasaki hastalarında tedavilere göre ejeksiyon fraksiyonu

Kawasaki hastalarında Ejeksiyon fraksiyonu	Tedavi Sonrası		p
	Azalmış	Normal	
Tedavi Öncesi	IVIG		1,0
	Azalmış	0	
	Normal	1	
	IVIG ve pulse steroid		-
	Azalmış	0	
	Normal	0	
	IVIG ve prednol		-
	Azalmış	0	
	Normal	4	

Tablo 25. Kawasaki hastalarında tedavilere göre kısılma fraksiyonu

Kawasaki hastalarında Kısılma fraksiyonu	Tedavi Sonrası			p
	Azalmış	Normal	Artmış	
Tedavi Öncesi	IVIG			1,0
	Azalmış	0	0	
	Normal	25	2	
	Artmış	1	0	
	IVIG ve pulse steroid			-
	Azalmış	0	0	
	Normal	1	0	
	Artmış	0	0	
	IVIG ve prednol			-
	Azalmış	0	0	
	Normal	4	0	
	Artmış	0	0	

Tablo 26. Kawasaki like MIS-C'de tedavilere göre ejeksiyon fraksiyonu

Kawasaki like MIS-C		Tedavi Sonrası		p
Ejeksiyon fraksiyonu		Azalmış	Normal	
Tedavi Öncesi	IVIG			
	Azalmış	0	1	1,0
	Normal	0	5	
	IVIG ve pulse steroid			
	Azalmış	5	8	0,109
	Normal	2	10	
	IVIG ve prednol			
	Azalmış	5	9	0,146
	Normal	3	16	

Tablo 27. Kawasaki like MIS-C'de tedavilere göre kısalma fraksiyonu

Kawasaki like MIS-C		Tedavi Sonrası			p
Kısalma fraksiyonu		Azalmış	Normal	Artmış	
Tedavi Öncesi	IVIG				
	Azalmış	0	0	0	1,0
	Normal	0	4	1	
	Artmış	0	1	0	
	IVIG ve pulse steroid				
	Azalmış	0	4	0	-
	Normal	0	20	1	
	Artmış	0	0	0	
	IVIG ve prednol				
	Azalmış	0	5	0	-
	Normal	0	27	1	
	Artmış	0	0	0	

Kardiyak komplikasyonların, IVIG tedavisi öncesi ve sonrası görülme durumları karşılaştırıldı (Tablo 28). Kardiyak komplikasyonların görülme oranlarında tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 28. IVIG tedavisi öncesi ve sonrası kardiyak komplikasyon görülme durumu

			IVIG SONRASI		P
			Yok	Var	
Mitral Yetmezlik	IVIG ÖNCESİ	Yok	27	11	1,00
		Var	10	25	
Aort Yetmezliği		Yok	65	4	1,00
		Var	3	1	
Triküspit yetmezlik		Yok	67	3	1,00
		Var	2	1	
Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu		Yok	72	0	1,00
		Var	1	0	
Sol Ventrikül Dilatasyonu		Yok	57	9	0,27
		Var	4	3	
Perikardiyal Efüzyon		Yok	49	10	0,45
		Var	6	8	
Koroner Arter Tutulumu		Yok	57	4	0,55
		Var	7	5	
Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyon Bozukluğu		Yok	53	4	0,12
		Var	11	5	

IVIG tedavisi öncesinde olmayıp hastaların sonraki takipleri sırasında ortaya çıkan yeni patolojiler arasında en çok görülen mitral yetmezlikti (n=11, %15). Yeni gelişen kardiyak patolojilerin, semptom başlangıcından sonra (semptom başlangıcı ateşin başladığı gün olarak kabul edildi) ortalama $6,9 \pm 2,7$ gün, IVIG tedavisi sonrası ise ortalama $2,5 \pm 1,6$ gün içinde ortaya çıktığı görüldü. Tablo 29 ve Tablo 30'da yeni gelişen patolojiler ve ortalama görülme süreleri ile ilgili veriler gösterilmiştir.

Tablo 29. Hastalarda görülen yeni patolojiler

	n (%)
Yeni patoloji yok	45 (61,6)
Mitral yetmezlik	11 (15,0)
Perikardiyal efüzyon	10 (13,6)
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	9 (12,3)
Sol ventrikül dilatasyonu	9 (12,3)
Koroner arter tutulumu	7 (9,5)
Aort yetmezliği	4 (5,4)
Triküspit yetmezlik	3 (4,1)

Tablo 30. Hastalarda görülen ek kardiyak patolojilerin semptom sonrası ve IVIG sonrası kaçınıcı günde görüldüğü

	Ek Kardiyak Patoloji		
	Ortalama $\pm$ ss	Minimum	Maximum
Semptom sonrası	6,9 $\pm$ 2,7	2	14
IVIG sonrası	2,5 $\pm$ 1,6	1	8

Hastaların başvuru anındaki şikayetleri ve tedavi seçimleri arasındaki ilişkiler araştırıldı. Beş günden uzun süredir ateş şikayeti olan 60 hastanın, 17'sine (%23,2) pulse steroid, 26'sına prednol (%35,6) ve 10 tanesine (%13,7) anakinra tedavisi verilirken, 8 hastaya (%10,9) plazmaferez uygulandığı görüldü. Konjunktivit şikayeti bulunan 57 hastanın 9 tanesine (%12,3) plazmaferez yapılmış, 12 tanesi (%16,4) anakinra tedavisi almıştı. Plazmaferez ve anakinra tedavileri uygulanan hastalar incelendiğinde, konjunktivit bu hastalar arasındaki en sık başvuru şikayeti olduğu görüldü (plazmaferez için n=9, %12,3 ; anakinra için n=12, %16,4).

Ekstremitte değişikliği olan 17 hastanın sadece 1 tanesine 2 mg/kg/gün' den prednol tedavisi verilmiş olduğu, geri kalan 16 hastanın tek başına IVIG tedavisi aldığı görüldü. Artrit şikayeti olan 2 hastaya ise sadece IVIG tedavisi verilmişti.

Kardiyak komplikasyonu olan hastalara (n=45) en çok, prednol (n=25, %34,2) sonrasında da pulse steroid (n=19, %26) tedavilerinin uygulandığı görüldü. Kardiyak komplikasyonu olan 45 hastadan 9 tanesine (%12,3) plazmaferez, 12 tanesine (%16,4) anakinra tedavisi uygulanmıştı. Uygulanan tedavilerin başvuru şikayetlerine göre dağılımı Tablo 31'de gösterilmiştir.

Tablo 31. Uygulanan tedavilerin başvuru şikayetlerine göre dağılımı

		Pulse Steroid n (%)		Prednol n (%)		Plazmaferez n (%)		Anakinra n (%)	
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
İshal - Kusma	Yok	37 (50,6)	16 (21,9)	29 (39,7)	24 (32,8)	46 (63,0)	7 (9,5)	44 (60,2)	9 (12,3)
	Var	10 (13,7)	10 (13,7)	7 (9,5)	13 (17,8)	17 (23,2)	3 (4,1)	16 (21,9)	4 (5,4)
Karın ağrısı	Yok	42 (57,5)	18 (24,6)	33 (45,21)	27 (36,99)	54 (73,97)	6 (8,22)	53 (72,60)	7 (9,59)
	Var	5 (6,8)	8 (10,9)	3 (4,11)	10 (13,70)	9 (12,33)	4 (5,48)	7 (9,59)	6 (8,22)
Ateş	Yok	4 (5,4)	9 (12,3)	2 (2,7)	11 (15,0)	11 (15,0)	2 (2,7)	10 (13,7)	3 (4,1)
	Var	43 (58,9)	17 (23,2)	34 (46,5)	26 (35,6)	52 (71,2)	8 (10,9)	50 (68,4)	10 (13,7)
Konjunktivit	Yok	9 (12,3)	7 (9,5)	9 (12,3)	7 (9,5)	15 (20,5)	1 (1,3)	15 (20,5)	1 (1,3)
	Var	38 (52,0)	19 (26,0)	27 (36,9)	30 (41,1)	48 (65,7)	9 (12,3)	45 (61,6)	12 (16,4)
Döküntü	Yok	20 (27,4)	10 (13,7)	14 (19,1)	16 (21,9)	27 (36,9)	3 (4,1)	26 (35,6)	4 (5,4)
	Var	27 (36,9)	16 (21,9)	22 (30,1)	21 (28,7)	36 (49,3)	7 (9,5)	34 (46,5)	9 (12,3)
Mukozit	Yok	15 (20,5)	18 (24,6)	7 (9,5)	26 (35,6)	25 (34,2)	8 (10,9)	24 (32,8)	9 (12,3)
	Var	32 (43,8)	8 (10,9)	29 (39,7)	11 (15,0)	38 (52,0)	2 (2,7)	36 (49,3)	4 (5,4)
Ekstremitte değişikliği	Yok	30 (41,1)	26 (35,6)	20 (27,4)	36 (49,3)	46 (63,0)	10 (13,7)	43 (58,9)	13 (17,8)
	Var	17 (23,2)	0 (0,0)	16 (21,9)	1 (1,3)	17 (23,2)	0 (0,0)	17 (23,2)	0 (0,0)
Lenfadenopati	Yok	25 (34,2)	23 (31,5)	20 (27,4)	28 (38,3)	41 (56,1)	7 (9,5)	38 (52,0)	10 (13,7)
	Var	22 (30,1)	3 (4,1)	16 (21,9)	9 (12,3)	22 (30,1)	3 (4,1)	22 (30,1)	3 (4,1)
Artrit	Yok	45 (61,6)	26 (35,6)	34 (46,5)	37 (50,6)	61 (83,5)	10 (13,7)	58 (79,4)	13 (17,8)
	Var	2 (2,7)	0 (0,0)	2 (2,7)	0 (0,0)	2 (2,7)	0 (0,0)	2 (2,7)	0 (0,0)
Kardiyak komplikasyon	Yok	21 (28,7)	7 (9,5)	16 (21,9)	12 (16,4)	27 (36,9)	1 (1,3)	27 (36,9)	1 (1,3)
	Var	26 (35,6)	19 (26,0)	20 (27,4)	25 (34,2)	36 (49,3)	9 (12,3)	33 (45,21)	12 (16,4)

Hastalarımız arasında en çok görülen komplikasyon mitral yetmezlik idi. Mitral yetmezliği olan hastalar arasında en çok uygulanan tedavinin prednol tedavisi olduğu görüldü. Plazmaferez ve anakinra tedavileri uygulanan hastalar arasında, en çok görülen kardiyak komplikasyonun, mitral yetmezlik (plazmaferez için n=8, %10,9; anakinra için n=10, %13,7) ardından da perikardiyal efüzyon (plazmaferez için n=6, %8,2 ; anakinra için n=8, %10,9) olduğu görüldü.

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan 16 hastadan 13'üne (%17,81) pulse steroid, 14'üne (%19,18) prednol, yedisine (%9,59) anakinra tedavisi verilirken, dört hastaya (%5,48) plazmaferez uygulandığı görüldü. Uygulanan tedavilerin kardiyak komplikasyonlara göre dağılımını Tablo 32'de gösterilmiştir.

Tablo 32. Uygulanan tedavilerin kardiyak komplikasyonlara göre dağılımı

		Pulse Steroid n (%)		Prednol n (%)		Plazmaferez n (%)		Anakinra n (%)	
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
Mitral yetmezlik	Yok	26 (35,6)	12 (16,4)	20 (27,4)	18 (24,6)	36 (49,3)	2 (2,7)	35 (47,9)	3 (4,1)
	Var	21 (28,7)	14 (19,1)	16 (21,9)	19 (26,0)	27 (36,9)	8 (10,9)	25 (34,2)	10 (13,7)
Aort yetmezliği	Yok	45 (61,6)	24 (32,8)	34 (46,5)	35 (47,9)	61 (83,5)	8 (10,9)	58 (79,4)	11 (15,0)
	Var	2 (2,7)	2 (2,7)	2 (2,7)	2 (2,7)	2 (2,7)	2 (2,7)	2 (2,7)	2 (2,7)
Triküspit yetmezlik	Yok	47 (64,3)	23 (31,5)	36 (49,3)	34 (46,5)	62 (84,9)	8 (10,9)	60 (82,1)	10 (13,7)
	Var	0 (0,0)	3 (4,1)	0 (0,0)	3 (4,1)	1 (1,3)	2 (2,7)	0 (0,0)	3 (4,1)
Bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu	Yok	44 (60,2)	13 (17,8)	34 (46,5)	23 (31,5)	53 (72,6)	6 (8,2)	53 (72,6)	9 (12,3)
	Var	3 (4,1)	13 (17,8)	2 (2,7)	14 (19,1)	10 (13,4)	4 (5,4)	7 (9,5)	4 (5,4)
Bozulmuş sol ventrikül dayastolik fonksiyonu	Yok	47 (64,3)	25 (34,2)	36 (49,3)	36 (49,3)	62 (84,9)	10 (13,7)	59 (80,8)	13 (17,8)
	Var	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Sol ventrikül dilatasyonu	Yok	43 (58,9)	23 (31,5)	33 (45,2)	33 (45,2)	58 (79,4)	8 (10,9)	56 (76,7)	10 (13,7)
	Var	4 (5,4)	3 (4,1)	3 (4,1)	4 (5,4)	5 (6,8)	2 (2,7)	4 (5,4)	3 (4,1)
Perikardiyal efüzyon	Yok	42 (57,5)	17 (23,2)	34 (46,5)	25 (34,2)	55 (75,3)	4 (5,4)	54 (73,9)	5 (6,8)
	Var	5 (6,8)	9 (12,3)	2 (2,7)	12 (16,4)	8 (10,9)	6 (8,2)	6 (8,2)	8 (10,9)
Koroner arter tutulumu	Yok	40 (54,7)	21 (28,7)	30 (41,1)	31 (42,4)	53 (72,6)	8 (10,9)	51 (69,8)	10 (13,7)
	Var	7 (9,5)	5 (6,8)	6 (8,2)	6 (8,2)	10 (13,7)	2 (2,7)	9 (12,3)	3 (4,1)

5. TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı, genellikle 5 yaş altı çocukları etkileyen, nedeni bilinmeyen, akut, kendi kendini sınırlayan bir vaskülitir. Koroner arter tutulumu ile gelişmiş ülkelerdeki en sık edinsel kalp hastalığı nedenidir. Hastalıktaki medikal tedavinin amacı, koroner arter anevrizma prevelansını azaltmak, sistemik enflamasyonu azaltmak ve koroner trombozu önlemektir. Kawasaki hastalığı tedavisi için IVIG kullanımı enflamasyonun kontrolü için kritik bir öneme sahiptir. Ayrıca, plasebo kontrollü yapılan IVIG meta-analizleri, IVIG ile tedavi edilen hastalarda, yeni gelişen koroner arter anomalilerinin daha az olduğunu göstermektedir (51–53,95).

Multisistem inflamatuvar sendrom ise, şiddetli akut solunum yolu sendromu SARS-CoV-2'nin neden olduğu bir pediatrik hiperinflamasyon bozukluğudur. MIS-C'nin bazı belirtileri kawasaki hastalığı şok sendromunu taklit etmektedir. Multisistemik bir tutulumu olmasına rağmen kardiyovasküler tutulum bulguları belirgindir. Bu sendrom yeni bir hastalık olduğu için immünopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ve KH ile örtüşüp örtüşmediği belirsizliğini korumaktadır. MIS-C hastalarında, IVIG tedavisi, birinci basamak immünmodülatör tedavi olarak kabul edilir (78,87,96).

Çalışmamızda, Mart 2018 ile Ocak 2022 tarihleri arasında kawasaki hastalığı ve kawasaki like MIS-C tanısı ile tedavi gören 73 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalarımızın yaşları 4 ila 249 ay arasında değişmekte olup ortalaması 65 ± 52 ay idi. Hasta gruplarımız arasında, KLM hastalarının yaş ortalamalarını, KH'lere göre daha fazla bulduk. Literatürde bildirilen kawasaki hastalarının, yaş ortalamaları da, çalışmamız ile benzer şekilde kawasaki like MIS-C hastalarına göre daha küçüktür (96).

Çalışma grubundaki hastalarımızın toplam %50.6'sı erkek idi ve %19,1'i KH %31.5'i KLM idi. Her iki hastalık grubunda da kız ve erkek hasta sayıları arasında fark saptanmadı. KLM hastalarında cinsiyetler arası fark olmaması literatür ile uyumlu idi (97). Oysa ki kawasaki hastalığında erkeklerin kızlara oranla daha fazla risk altında oldukları bilinmektedir (2,98). Çalışmamız toplamda 73 hasta ile yapılmış olmasına rağmen, sadece 32 hastamız kawasaki hastalığı tanısına sahipti, bu

hasta grubunda, kız erkek oranlarında anlamlı fark saptamamamız bu durum ile ilişkilendirilebilir.

Hasta gruplarının başvuru şikayetlerini incelediğimizde, ≥ 5 gün süren ateş, oral mukoza değişiklikleri, lenfadenopati ve ekstremitte değişikliklerinin, KH'de, KLM'den daha yüksek oranda olduğunu saptadık ($p \leq 0,01$). Döküntü ve konjonktivit şikayetlerinin görülme sıklıkları ise, iki hastalık grubu arasında fark göstermemekle beraber, hem KH hem de KLM için sık görülen başvuru şikayetleri arasındaydı. Komplet kawasaki hastalığının tanı kriterleri içinde bu bulguların hepsi yer almaktayken, MIS-C için CDC ve/veya WHO tanı kriterleri arasında ateşin 5 gün veya daha uzun sürmesi aranmamakta ve yine lenfadenopati ile oral mukoza değişiklikleri tanı kriterleri içinde bulunmamaktadır. Hoste L. ve ark. yaptığı (96) MIS-C hastalarının incelendiği, 68 çalışmanın dahil edildiği derleme, çalışmamız ile uyumlu olarak, MIS-C hastaların ancak dörtte birinin komplet kawasaki hastalığı kriterlerini karşıladığını bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada çalışmamızla benzer şekilde, konjonktivit ve döküntünün, KLM hastalarında sık görüldüğü söylenmektedir. Döküntü ve konjonktivit komplet kawasaki hastalığı ve WHO'nun MIS-C tanı kriterleri arasındaki ortak bulgulardır, bu durum da, döküntü ve konjonktivitin her iki hasta grubunda en sık görülen başvuru şikayetleri olmasını destekler (2,79).

Tanı anında, KLM hastalarının gastrointestinal sistem şikayetlerinin KH'lere göre fazla olması istatistiksel olarak anlamlıydı. KLM hastalarında sık görülen gastrointestinal semptomlar, literatürdeki çeşitli MIS-C çalışmaları ile benzerdir (62,66,99).

Kawasaki hastalığı ve KLM hastalık grupları arasında, tanı anındaki koroner arter tutulumu açısından fark bulunmadı. KH tanısına sahip 32 hastanın %28,12'sinde koroner arter tutulumu vardı. 210 kawasaki hastasının incelendiği retrospektif bir çalışmada (44), tanı anında koroner arter anomalisi olan hasta oranı bizim çalışmamızla benzer (%21,9) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızdaki KLM hastalarının ise %19,5'inde koroner tutulum bulunuyordu. Literatürdeki KLM vakalarının derlenip, sistematik olarak incelendiği bir çalışmada (96), KLM hastalarındaki koroner arter tutulumunun %21,9 olduğu bildirilmiştir, çalışmamızdaki KLM hastalarının koroner arter tutulumu ile benzerdir.

Çalışmamızda KLM hastalarının tanı anındaki hemogramları incelendiğinde, beyaz küre, absolü lenfosit ve platelet sayılarını KH hastalarına kıyasla, istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulduk. KLM hastalarının sistematik tarandığı bir çalışmaya (3) göre de, KLM'li hastalarda, KH'ye kıyasla daha düşük platelet sayısı ve lenfopeni hakimiyeti olduğu görülmüş, KH hastalarında ise nötrofilik lökositöz bildirilmektedir. Bu durum bizim çalışmamızdaki bulgularımızı destekler niteliktedir.

Sol ventrikül sistolik işlevi, KF veya EF ile değerlendirilir. Ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonunun bir türevidir ve kısalma fraksiyonuna göre bir üstünlüğü yoktur. Bu parametrelerdeki seri ölçümlerin tespitleri, sol ventrikül fonksiyonunun değişebileceği koşulların yönetiminde önemlidir (93). KLM ve KH hastalarının bakılan ilk EKO parametrelerini karşılaştırdığımızda, KLM hastalarının EF ve KF değerleri KH hastalarına göre daha düşük bulundu ($p<0,01$). Bozulmuş sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ise KLM hastalarında, KH hastalarına göre daha fazla idi ($p=0,02$). Literatürde çalışmamızı destekleyen çok sayıda yayın bulunmaktaydı. Örneğin; KLM hastalarının derlendiği bir literatür çalışmasında 482, EKO çekilen hastanın %32'sinde sol ventrikül EF'sinin <55 olduğu, %11'inde ise sol ventrikül EF'sinin <30 olduğu bildirilmiştir (91). ABD'den bildirilen ilk KLM vaka serilerinde, hastaların %75'inde kardiyak disfonksiyon saptanmıştır (66). Takip eden vaka serilerinde de, MIS-C'li çocukların %35-100'ünde ventriküler disfonksiyon bildirilmiştir (68). 28 MIS-C, 20 sağlıklı kontrol ve 20 komplet kawasaki hastalarının retrospektif araştırılmasını içeren bir çalışmada da, MIS-C hastalarındaki sistolik ve diyastolik fonksiyon, kawasaki hastalarına kıyasla daha kötü bulunmuştur (97).

Kawasaki like MIS-C için, literatürdeki en güncel ekokardiyografi bulguları düşük EF, KF değerleri ile perikardiyal effüzyon ve mitral yetersizlik olarak belirtilmektedir (100). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde KLM hastalarında en sık görülen kardiyak patolojiler arasında perikardiyal effüzyon (%15,07) ve mitral yetmezlik (%31,51) bulunmaktaydı. Yine literatür ile uyumlu olarak ejeksiyon fraksiyonu, kawasaki like MIS-C hastalarında, kawasaki hastalarından anlamlı oranda düşük bulundu (97).

Natriüretik peptitlerin plazma seviyeleri örneğin, (brain natriüretik peptit, BNP ve atriyal natriüretik peptit), kalp yetmezliği olan çoğu hastada yükselir.

Yenidoğan döneminde fizyolojik olarak bu peptitlerin seviyeleri yüksektir ve erken çocukluk döneminde erişkinlerdeki seviyelere düşer. Basınç veya hacim yüklenmesi olan kardiyak patolojiye sahip hastalarda BNP ve pro-BNP'nin artan seviyeleri gösterilmiştir (101). Çalışmamızda, kawasaki hastalarının tanı anındaki BNP değerlerinin ortancası 730 ng/L, troponin I değerinin ortancası 3 ng/L iken kawasaki like MIS-C hastalarındaki BNP değerlerinin ortancası 3213 ng/L, troponin I değerlerinin ortancası 23ng/L olarak bulunmasına rağmen, iki hastalık grubu arasında tanı anındaki BNP ve troponin I değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. MIS-C için yapılan sistematik literatür çalışmalarında, yüksek troponin I ve BNP değerleri raporlanmıştır (91). MIS-C hastalarında troponin I ve BNP değerlerinin yüksek olmasının, kawasaki hastalığına göre daha olası olduğunu ve bunun iki hastalığı ayırt etmede yardımcı laboratuvar bulgusu sayılabileceğini söyleyen yayınlar bulunmaktadır (73). Çalışmamızda da, KLM hastalarının başvuru anındaki BNP değerlerinin kawasaki hastalarına göre anlamlı oranda daha yüksek olması beklenmekteydi. Ancak çalışmamızda, 32 kawasaki hastasından, 23 tanesinin tanı anındaki BNP değerine ulaşamamıştır, bu nedenle KLM hastalarındaki ortalama BNP değeri yüksek olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

İntravenöz immunglobulin bir çok immün yetmezlik durumu ve otoimmün durum için kullanılan saflaştırılmış bir plazma ürünüdür. IVIG'in antienflamatuar etkisini açıklayacak bir çok mekanizma vardır. Bunlar makrofaj üzerindeki inhibitör Fc reseptörü, FcγRIIB'nin aktivasyonu, vasküler endotelyuma enflamatuar hücre geçişi için önemli olan adezyon moleküllerinin blokajı, enflamasyonu kontrol eden düzenleyici T hücrelerinin sayı ve işlevini etkilemek olarak sayılabilir (95). Kawasaki ve kawasaki like MIS-C tedavisinde, enflamasyonun kontrolü için IVIG kullanımı kritik öneme sahiptir (78,95). Çalışmamızda, IVIG tedavisi öncesi ve sonrası bakılan biyokimya parametrelerine göre IVIG tedavisi sonrasında absolü lenfosit sayısı, platelet, alanin aminotransferaz, sodyum, BNP değerlerinde istatistiksel anlamlı bir artış görürken, absolü nötrofil sayısı, CRP ve hemoglobin değerlerin de ise istatistiksel anlamlı bir azalma gördük.

CRP'nin plazma yarı ömrü yaklaşık 19 saattir ve tüm sağlık ve hastalık koşullarında sabittir, dolayısıyla dolaşımdaki CRP konsantrasyonunun tek

belirleyicisi sentez hızıdır, bu da CRP üretimini uyaran patolojik süreçlerin yoğunluğunu doğrudan yansıtır. Artan üretim için uyaran tamamen kesildiğinde, dolaşımdaki CRP konsantrasyonu, hemen hemen plazma CRP klirensi oranında hızla düşer (102). Bu bilgiler ışığında, IVIG tedavisi sonrası CRP değerlerinde azalma bulmamız, IVIG tedavisinin enflamasyonu azalttığına dair kanıt olarak gösterilebilir.

Troponin I değerlerinde ise tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel anlamlı bir azalma veya artma saptamadık. Troponin miyokartta devam eden doğrudan hücresel hasarın ve ardından miyokarditin kanıtı olarak, sıklıkla yüksek saptanır. Sitoplazmada bulunan bağlanmamış troponin, kardiyomiyositlerdeki akut iskemik yaralanmanın ardından 2-4 saat içinde kan dolaşımında görülür, 12 saatte zirve yapar ve ancak 7-14 gün içerisinde normal seviyesine döner (103). Bu durum IVIG tedavisi sonrası, troponin I seviyelerinde azalma saptamamızın nedeni olabilir. Akut dönemde, troponin değerlerinde azalma beklenmezken, troponin seviyelerindeki artış endişe vericidir (104). IVIG tedavisi sonrasında troponin I değerlerinde artış saptamamızın nedeni, IVIG ile enflamasyon artışının engellenmiş olması olabilir.

Tedavi öncesi ve sonrası bakılan BNP değerleri bizim çalışmamızda daha çok KLM hastalarına ait değerleri yansıtmakta idi. BNP hormonu, biyolojik olarak aktif C-terminal hormonuna ve biyolojik olarak inert N-terminal proBNP'ye bölünen bir prohormon (pro-BNP) olarak, duvar gerilimine ve gerilmeye yanıt olarak ventriküldeki kardiyak miyositlerden salınır. BNP ile ilgili peptitlerin önemli derecelerde yükselmeleri, miyokardiyal interstisyel ödemin kötüleştiğini ve ardından miyokarttaki kapiller sızıntıya bağlı vaskülopatiyi düşündürür. KLM hastalarındaki sistemik enflamasyonun çözülmesine bağlı olarak, BNP genellikle 2 gün içinde düzelir (104). IVIG tedavisi sonrası enflamasyonun çözülmesi ile BNP değerlerinde azalma beklenirken biz çalışmamızda IVIG tedavisi sonrası artmış BNP değerleri olduğunu saptadık. Matsubara D. ve ark. yaptığı bir çalışmada (97), kawasaki like MIS-C hastalığında görülen kardiyojenik şok insidansının (%85), kawasaki hastalığında görülen kardiyojenik şok insidansına (%5) göre belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir. KLM hastalığında görülen kardiyovasküler tutulumun, kawasaki hastalığında görülen kardiyovasküler tutulumuna göre daha şiddetli olduğu söylenebilir. Çalışmamızdaki, IVIG tedavisi öncesi ve sonrası bakılan BNP değerleri daha çok KLM hastalarını yansıtmakta idi. Bu nedenle, IVIG tedavisi sonrası yükselen BNP

değerlerini, kawasaki like MIS-C hastalığı üzerinden açıklamak daha doğru bir yaklaşım olacaktır. IVIG tedavisi sonrası BNP değerlerindeki artış, KLM hastalarındaki, şiddetli kardiyovasküler sistem enflamasyonun tek başına IVIG tedavisi ile kontrol altına alınamamış olması ile açıklanabilir. Nitekim çalışmamızdaki 41 kawasaki like MIS-C hastasından sadece 6 tanesi tek başına IVIG tedavisi alırken geri kalan 35 hastanın enflamasyon kontrolü için ek tedavi ihtiyacı olmuştur.

IVIG tedavisi sonrasında görülen platelet sayısındaki artış literatür ile uyumlu idi (105). IVIG tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirmede tedavi sonrası absolü nötrofil sayısı değerlerinde düşüş bulmamızı, literatürde Okada ve ark. (106) yaptığı çalışma desteklemekteydi. Okada ve ark., kawasaki hastalarındaki, intravenöz immünglobulin tedavisinin, nötrofiller üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma yapmış ve çalışmada, tedavi sonrası nötrofil sayılarında azalma gördüklerini bildirmiştir.

Intravenöz immünglobülin tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası bakılan EKG parametrelerinden QTC ve PR süreleri arasında fark bulunmazken kalp hızları arasında tedavi sonrası azalma olduğunu saptadık. Bu durum, tedavi sonrası, kontrol altına alınan ateşe sekonder olabileceği gibi tedavi sonrası düzelmiş sol ventrikül fonksiyonlarına da bağlanabilir.

Kawasaki Hastalığı'nın tedavisi için önerilen tedavi başlangıçta IVIG ardından da yüksek ve düşük dozlardaki aspirin tedavileridir (51). Kawasaki like MIS-C için ise birinci basamak tedavide IVIG verilmesi önerilmekte, şok veya yaşamı tehdit eden hastalık durumunda yüksek veya orta doz steroid tedavisi eklenmesi, özellikle yüksek doz inotrop desteği alan hastalar için ise yüksek doz glukokortikosteroid tedavisi önerilmektedir. Dolayısı ile çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi IVIG tedavisi alan hastalardan oluşmaktaydı ve 2 mg/kg/gün'den steroid ve pulse steroid tedavileri IVIG tedavisine ek olarak uygulanan tedaviler arasında en sık görülenlerdi. Hastaların tedavi sonrası EKO bulguları incelendiğinde, sadece IVIG tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası bakılan EF ve KF değerlerinde anlamlı bir fark bulunamadı. IVIG +2 mg/kg/gün steroid ve IVIG + pulse steroid alan grupların tedavi öncesi sonrası bakılan EKO'larında EF değerleri arasında fark bulunmazken, KF değerlerinde tedavi sonrası istatistiksel anlamlı bir

artış olduğu görüldü. Son ve ark. (107) 518 KLM hastası ile yaptığı çalışmada, IVIG ve glukokortikosteroid ile başlangıç tedavisi alan hastaların, tek başına IVIG tedavisi alan hastalara göre daha düşük kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu riskine sahip olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, IVIG ve glukokortikosteroid alan hastalardaki ek tedavi ihtiyacının, tek başına IVIG alan hastalara göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu durum çalışmamızdaki bulguları destekler niteliktedir.

Kawasaki ve KLM hastalık gruplarının her biri için, sadece IVIG, IVIG +2 mg/kg/gün prednol ve IVIG +pulse steroid tedavileri öncesi ve sonrasında hem EF hem de KF değerleri için fark saptanmadı. Hastalık gruplarında ayırım yapılmaksızın tüm hastalar incelendiğinde, IVIG +2 mg/kg/gün prednol ve IVIG +pulse steroid tedavileri öncesi ve sonrası KF değerleri arasında anlamlı artış saptanırken ($p<0,05$), hastalık grupları arasında bu sonuca ulaşamaması, çalışma grubundaki hasta sayısı toplamda yeterli iken, hastaların tanılarına göre ayrılması sonrasında, gruplardaki sayının yetersiz kalması ile açıklanabilir. Bu durum da çalışmamız kısıtlılıkları arasında gösterilebilir.

Çalışmamızda iki hasta grubunda da en çok görülen kardiyak komplikasyon mitral yetmezlik idi. Dolayısı ile, kardiyak komplikasyonlar ile uygulanan tedavilerin ilişkisini araştırdığımızda, mitral yetmezlik, IVIG tedavisine ek uygulanan tüm tedavi protokollerinde en sık görülen kardiyak komplikasyondur. Mitral yetmezlikten sonra ise en çok ek tedavi gerektiren kardiyak komplikasyon sol ventrikül sistolik disfonksiyonu oldu. Bozulmuş sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan 16 hastadan 13'üne (%17,81) pulse steroid, 14'üne (%19,18) prednol, 7'sine (%9,59) anakinra tedavisi verilirken, 4 hastaya (%5,48) plazmaferez uygulandığı görüldü ve bu hastalar Kawasaki Like MIS-C tanısına sahip hasta grubu içindeydiler. Çalışmamızla benzer şekilde, 31 çalışmanın derlenerek, toplamda 1415 MIS-C hastasının incelendiği sistematik bir derlemede (108), kayıtlı tedaviler içinde Kawasaki Like MIS-C hastalarına en çok IVIG ve sonrasında da glukokortikosteroid tedavisinin uygulandığını bildirmiştir.

Çalışmamızdaki 32 Kawasaki hastasından 28 (%87,5) tanesi sadece IVIG tedavisi alırken dört hasta (%12,5) IVIG direnci olarak değerlendirilmiş ve bir hastaya pulse steroid ve sonrasında 2 mg/kg/gün'den prednol tedavisi verilirken, üç hasta IVIG sonrası 2 mg/kg/gün'den prednol tedavisi almıştır. Literatürde, Kawasaki

hastalarının %10-20'sinde IVIG direnci olduğu bildirilmektedir (2). Bu durum çalışmamızdaki kawasaki hastalarının IVIG direnci ile uyumlu idi. IVIG direncinin öngörülebilmesi için yapılan çalışmalarda semptom başlangıcından sonraki ≤ 4 günde IVIG verilen hastalarda, IVIG direnci görülme riski yüksek bulunmuştur (109). Bu durumun nedeni olarak, hastalığın, 4. günden önce tanı alıp tedavisinin başlanacak kadar ağır seyretmesi gösterilmiştir. Hastalığın en şiddetli olduğu dönemde, IVIG tedavisi verilmesi sonucunda tedavi sonrasında da enfamasyon devam etmektedir. İntravenöz immünglobulin tedavisinin erken verilmesi farklı nedenlerle dirençli hastalarda daha sık görülmekle beraber, tanının geç konularak tedavinin geç başlanması da başlı başına bir risk faktörü olarak belirtilmektedir (110).

Kawasaki like MIS-C hastalığındaki, enflamasyonun şiddeti kawasaki hastalığından daha fazladır (96). KLM'de görülen kardiyojenik şok insidansının kawasaki hastalığına göre daha yüksek olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır (97,108). Bu bilgiler ışığında kawasaki like MIS-C hastalarına IVIG ve steroid tedavisinin beraber başlanması veya steroid tedavisinin daha erken eklenmesi gibi bir eğilim vardır. Bu durum, kawasaki like MIS-C hastalarındaki IVIG direncinden bahsetmemizi zorlaştırır.

Çalışmamızda, kawasaki ve kawasaki like MIS-C hastalarının benzer ve farklı yönlerinin saptanması, kardiyovasküler sistem tutulum özelliklerinin belirlenmesi, iki hastalık grubu için de birincil tedavi olan IVIG tedavisine yanıtın değerlendirilmesi ve uygulanan ek tedavilerin belirlenmesi amaçlanmış idi. Kawasaki ve henüz çok yeni tanımlanmış olan kawasaki like MIS-C hastalığı arasındaki ilişkiyi tanımlamak sistemler üzerindeki etkilerini araştırmak ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek için daha fazla hasta sayısı ile yapılan çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Mart 2018 ile Ocak 2022 tarihleri arasında kawasaki hastalığı, ve kawasaki like MIS-C tanısı ile takip ve tedavisi yapılan, 0-18 yaş arasındaki 73 hastanın dosyası incelendi.
2. Hastaların yaşları 4 ile 249 ay arasında değişmekte olup ortalaması 65 ± 52 ay idi. Çalışma grubundakilerin % 49,3'ü (n=36) kadın, %50,7'si (n=37) erkekti.
3. Katılımcıların % 43,8'inin (n=32) tanısı kawasaki hastalığı iken, %56,2'sinin (n=41) tanısı kawasaki like MIS-C idi
4. Yaş arttıkça kawasaki like MIS-C (KLM) tanısı alma oranı artıyordu ($p < 0,01$).
5. Tanı anında, KLM hastalarının ishal-kusma ve karın ağrısı şikayetleri, KH'lere göre istatistiksel anlamlı oranda fazlaydı ($p < 0,05$). Tanı anındaki kawasaki hastalarında ise oral mukoza değişiklikleri, ekstremitte değişiklikleri, lenfadenopati bulgusu ve ≥ 5 gün süren ateş şikayeti KLM hastalarına göre istatistiksel anlamlı oranda fazla bulundu ($p < 0,01$).
6. Kardiyak tutulum açısından iki hastalık grubu arasında fark bulunmadı ($p=0,55$). Tanı anında KH'larındaki kardiyak komplikasyon %24,6 (n=18) iken KLM hastalarında %36,9 (n=27) idi.
7. Kawasaki Hastalığında başvuru anındaki beyaz küre sayısı (WBC), absolü nötrofil (ANS), absolü lenfosit (ALS) ve platelet (PLT) sayıları KLM tanılı hastalara göre daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).
8. Hastalar başvuru şikayetlerinde göre sınıflandırıldığında başvuru şikayeti ve kardiyak komplikasyon görülme durumu arasında bir ilişki kurulamadı ($p > 0,05$).
9. KH ve KLM'de görülen en sık kardiyak patoloji mitral yetmezlik (KH'de n=12, %16,44 ; KLM'de n=23, %31,51) olarak bulundu. İki hastalık grubu arasında koroner arter tutulumu açısından fark bulunmadı ($p=0,56$)
10. Bakılan EKO parametrelerinde KLM hastalarında görülen, bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu, KH hastalarına göre daha fazlaydı ($p < 0,01$).

KLM hastalarının EF ve KF değerleri KH grubundaki hastalardan daha düşüktü ($p<0,01$) ve sol ventrikül end diastolik çapları (LVDd) daha yüksek idi ($p<0,01$).

11. Sadece IVIG tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası bakılan EF ve KF değerlerinde anlamlı bir fark bulunamadı.
12. IVIG +2 mg/kg/gün steroid ve IVIG + pulse steroid alan grupların tedavi öncesi ve sonrası bakılan EKO'larında EF değerleri arasında fark bulunmazken, KF değerlerinde tedavi sonrası artış olduğu görüldü ($p<0,05$).
13. Hastaların başvuru anındaki şikayetleri ve tedavi seçimleri arasındaki ilişkiler araştırıldı. Kardiyak komplikasyonu olan hastalara ($n=45$) en çok , prenodal ($n=25$, %34,25) sonrasında da pulse steroid ($n=19$, %26,03) tedavilerinin uygulandığı görüldü.
14. Kawasaki ve kawasaki like MIS-C, hiperinflamasyon ile giden hastalıklardır. Kawasaki like MIS-C'deki inflamasyonun, kawasaki hastalığına kıyasla daha şiddetli seyrettiği söylenebilir.
15. Kawasaki like MIS-C, bir çok sistemi etkileyebilen bir hastalıkken, kardiyovasküler sistem üzerindeki belirtileri daha belirgindir. Bu nedenle, hastalık tanındıktan hemen sonra tedaviye başlamak gerekmektedir. İki hastalık grubunda da IVIG birincil tedavi olmakla beraber, kardiyovasküler sistem üzerine etkiler değerlendirildiğinde IVIG tedavisi ile berebar verilen steroid tedavisinin daha etkili olduğu söylenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki disease. *Pediatr Rev.* 2018;39:78–90.
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. 2017. 1–74 p.
3. 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;41:19–32.
4. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:247–58.
5. Newburger JW, Burns JC. Kawasaki disease. *Vasc Med.* 1999;4:187–202.
6. Yeung RSM. Pathogenesis and treatment of Kawasaki's disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:617–23.
7. Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, Takechi T, Matsunaga S, Suzuki K, et al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: Serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol.* 1982;49:1758–66.
8. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, Kohata T, Takahashi O, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: Cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol.* 1986;7:3–9.
9. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Pediatrics.* 2004;114:1708–33.
10. Kim DS. Kawasaki disease. *Yonsei Med J.* 2006;47:759–72.
11. Singh S, Jindal AK. Fifty years of Kawasaki disease - A tribute to Dr Tomisaku Kawasaki. *Indian Pediatr.* 2017;54:1037–9.
12. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease : a global update.

Arch Dis Child. 2015;100:1084–8.

13. Belay ED, Holman RC, Maddox RA, Foster DA, Lawrence B. Syndrome Kawasaki in Costs Associated and Hospitalizations the States. Public Health Rep. 2003;118:464–9.
14. Harnden A, Takahashi M, Burgner D. Kawasaki disease. BMJ. 2009;338:1133–8.
15. Fujimaru T, Ito S, Masuda H, Oana S, Kamei K, Ishiguro A. Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange. Cytokine. 2014;70:156–60.
16. Rowley AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder ? Int J Rheum Dis. 2017;1–6.
17. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8:197–203.
18. Nagata S. Causes of Kawasaki disease-From past to present. Front Pediatr. 2019;7:1–25.
19. Yoshioka T, Matsutani T, Toyosaki-Maeda T, Suzuki H, Uemura S, Suzuki R, et al. Relation of streptococcal pyrogenic exotoxin C as a causative superantigen for Kawasaki disease. Pediatr Res. 2003;53:403–10.
20. Nomura Y, Yoshinaga M, Masuda K, Takei S, Miyata K. Maternal antibody against toxic shock syndrome toxin-1 may protect infants younger than 6 months of age from developing Kawasaki syndrome. J Infect Dis. 2002;185:1677–80.
21. Nomura Y, Masuda K, Yoshinaga M, Takei S, Miyata K. Possible relationship between streptococcal pyrogenic exotoxin A and Kawasaki syndrome in patients older than six months of age. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:794–8.
22. Greco A, Virgilio A De, Ida M, Tombolini M, Gallo A, Fusconi M, et al. Kawasaki disease : An evolving paradigm. Autoimmun Rev. 2015;14:703–9.
23. Wang Y, Wang W, Gong F, Fu S, Zhang Q, Hu J. Evaluation of Intravenous Immunoglobulin Resistance and Coronary Artery Lesions In Relation to Th1 / Th2 Cytokine Profiles in Patients With Kawasaki Disease. 2013;65:805–14.
24. 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;7:1–25.
25. Kanegaye JT, Van Cott E, Tremoulet AH, Salgado A, Shimizu C, Kruk P, et al. Lymph-node-first presentation of kawasaki disease compared with bacterial cervical adenitis and typical

- kawasaki disease. *J Pediatr*. 2013;162:1259–63.
26. Gong GWK, McCrindle BW, Ching JC, Yeung RSM. Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006;148:800–5.
 27. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the bacille calmette-guérin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:430–3.
 28. Wang CL, Wu YT, Liu CA, Kuo HC, Yang KD. Kawasaki disease: Infection, immunity and genetics. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:998–1004.
 29. Kocabaş A, Kardelen F, Aldemir-Kocabaş B, Akçurin G, Ertuğ H. Facial nerve palsy and Kawasaki disease. *Indian J Pediatr*. 2014;81:186–8.
 30. Knott PD, Orloff LA, Harris JP, Novak RE, Burns JC. Sensorineural hearing loss and kawasaki disease: A prospective study. *Am J Otolaryngol*. 2001;22:343–8.
 31. Baker AL, Lu M, Minich LLA, Atz AM, Klein GL, Korsin R, et al. Associated Symptoms in the Ten Days Before Diagnosis of Kawasaki Disease. *J Pediatr*. 2009;154:592–5.
 32. Latino GA, Manlhiot C, Yeung RSM, Chahal N, Mccrindle BW. Macrophage Activation Syndrome in the Acute Phase of Kawasaki Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32:527–31.
 33. Burns JC, Mary PG, Clarke SH, Wiggins J, Hathaway WE, Denver MD. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome . " Identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. *J Pediatr*. 1984;105:206–11.
 34. Kao CH, Hsieh KS, Wang YL. The detection of ventricular dysfunction and carditis in children with Kawasaki disease using equilibrium multigated blood pooling ventriculography and 99Tcm-HMPAO-labelled WBC heart scans. *Nucl Med Commun*. 1993;14:539–43.
 35. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, et al. Noncoronary Cardiac Abnormalities Are Associated With Coronary Artery Dilation and With Laboratory Inflammatory Markers in Acute Kawasaki Disease. *J Am Collage Cardiol*. 2011;57:86–92.
 36. Harada M, Yokouchi Y, Oharaseki T, Matsui K, Tobayama H, Tanaka N, et al. Histopathological characteristics of myocarditis in acute-phase Kawasaki disease. 2012;61:1156–67.
 37. 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;38:872–8.
38. 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;72:274–80.
 39. Fujino M, Hata T, Kuriki M, Horio K, Uchida H, Eryu Y, et al. Inflammation aggravates heterogeneity of ventricular repolarization in children with kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2014;35:1268–72.
 40. Crystal MA, Syan SK, Yeung RSM, Dipchand AI, McCrindle BW. Echocardiographic and electrocardiographic trends in children with acute Kawasaki disease. *Can J Cardiol.* 2008;24:776–80.
 41. Dominguez SR, Friedman K, Seewald R, Anderson MS, Willis L, Glode MP. Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: A case-control study. *Pediatrics.* 2008;122:786–90.
 42. Newburger J, Takahashi M, Burns J, Beiser A, Chung K, Duffy C, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med.* 1986;294:1259.
 43. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A Single Intravenous Infusion of Gamma Globulin as Compared with Four Infusions in the Treatment of Acute Kawasaki Syndrome. *N Engl J Med.* 1991;324:1633–9.
 44. Dominguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glodé MP. Preventing coronary artery abnormalities: A need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:1217–20.
 45. Dallaire F, Fournier A, Breton J, Nguyen TD, Spiegelblatt L, Dahdah N. Marked variations in serial coronary artery diameter measures in Kawasaki disease: A new indicator of coronary involvement. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:859–65.
 46. Muniz JCG, Dummer K, Gauvreau K, Colan SD, Fulton DR, Newburger JW. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:239–44.
 47. Crystal MA, Manlhiot C, Yeung RSM, Smallhorn JF, McCrindle BW. Coronary artery dilation after Kawasaki disease for children within the normal range. *Int J Cardiol.* 2009;136:27–32.

48. Bratincsak A, Reddy VD, Purohit PJ, Tremoulet AH, Molkara DP, Frazer JR, et al. Coronary artery dilation in acute kawasaki disease and acute illnesses associated with fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:924–6.
49. Mccrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, et al. Coronary Artery Involvement in Children With Kawasaki Disease Risk Factors From Analysis of Serial Normalized Measurements. *Circulation*. 2007;116:174–9.
50. Binstadt BA, Levine JC, Nigrovic PA, Gauvreau K, Dedeoglu F, Fuhlbrigge RC, et al. Coronary Artery Dilation Among Patients Presenting With Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics*. 2005;116:89–93.
51. Newburger JW. Kawasaki disease: Medical therapies. *Congenit Heart Dis*. 2017;12:641–3.
52. Mori M, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kimura K, Yokota S. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. 2004;14:361–6.
53. Oates-Whitehead R, Baumer J, Haines L, Love S, Maconochie I, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;1–54.
54. Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:819–25.
55. Shendre A, Wiener HW, Zhi D, Vazquez AI, Portman MA, Shrestha S. High-density genotyping of immune loci in Kawasaki disease and IVIG treatment response in European-American case-parent trio study. *Genes Immun*. 2014;15:534–42.
56. Shrestha S, Wiener HW, Olson AK, Edberg JC, Bowles NE, Patel H, et al. Functional FCGR2B gene variants influence intravenous immunoglobulin response in patients with Kawasaki disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:677–81.
57. Chan H, Chi H, You H, Wang M, Zhang G, Yang H, et al. Indirect-comparison meta-analysis of treatment options for patients with refractory Kawasaki disease. *BMC Pediatr*. 2019;19:1–15.
58. Dallaire F, Fortier-Morissette Z, Blais S, Dhanrajani A, Basodan D, Renaud C, et al. Aspirin dose and prevention of coronary abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2017;139:1–4.
59. Miyata K, Kaneko T, Morikawa Y, Sakakibara H, Matsushima T, Misawa M, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with

- Kawasaki disease (Post RAISE): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2018;2:855–62.
60. Yang TJ, Lin MT, Lu CY, Chen JM, Lee PI, Huang LM, et al. The prevention of coronary arterial abnormalities in Kawasaki disease: A meta-analysis of the corticosteroid effectiveness. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51:321–31.
 61. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, et al. Coronary artery complication in kawasaki disease and the importance of early intervention a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2016;170:1156–63.
 62. 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;395:1771–8.
 63. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:533–4.
 64. Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;58:1–10.
 65. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179:1079–87.
 66. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1607–8.
 67. Deza Leon M, Redzepi A, McGrath E, Abdel-Haq N, Shawaqfeh A, Sethuraman U, et al. COVID-19 Associated Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9:407–8.
 68. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021;180:307–22.
 69. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemi. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 2020;142:429–36.
 70. 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;369:1–7.

71. 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. *J Am Med Assoc*. 2020;324:259–69.
72. 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.
73. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne ; Audrey, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Running title: Alsaied et. al; The Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2020;143:78–88.
74. Mahase E. Covid-19: Cases of inflammatory syndrome in children surge after urgent alert. *BMJ*. 2020;369:1–2.
75. Rowley AH et al. A Protein Epitope Targeted by the Antibody Response to Kawasaki Disease Anne. *J Infect Dis*. 2020;222:1–26.
76. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:453–4.
77. Blumfield E, Levin TL, Kurian J, Lee EY, Liszewski MC. Imaging findings in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease (COVID-19). *Am J Roentgenol*. 2021;216:507–18.
78. Törün SH, Çiftdoğan DY, Kara A. Multisystem inflammatory syndrome in children. *Turkish J Med Sci*. 2021;51:3273–83.
79. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:276–88.
80. Cirks BT, Rowe SJ, Jiang SY, Brooks RM, Mulreany MP, Hoffner W, et al. Sixteen Weeks Later: Expanding the Risk Period for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10:686–90.
81. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334–46.

82. Webinar May 19, 2020 - Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. [cited 2022 Apr 17]. Available from: https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp
83. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
84. Lin KH, Chang SS, Yu CW, Lin SC, Liu SC, Chao HY, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5:1–10.
85. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020;10:1–6.
86. Cheung E, Zachariah P, Gorelik M. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *J Am Med Assoc*. 2020;8–10.
87. States U, July M, Godfred-cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, et al. COVID-19 - Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1074–80.
88. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1791–805.
89. 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 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:13–29.
90. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2020;76:31–5.
91. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:340–6.

92. Son M, Newburger J. Kawasaki disease. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 2016. p. 1209–14.
93. Park MK. Noninvasive Imaging Tools. In: *Park's Pediatric Cardiology For Practitioners*. 7th ed. Elsevier; 2014. p. 58–73.
94. M R. Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Elsevier Inc.; 2016. p. 3466–7.
95. Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21:64–9.
96. Hoste L. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19 : a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180:2019–34.
97. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias MD, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1947–61.
98. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112:495–501.
99. 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;383:347–58.
100. Vukomanovic V, Krasic S, Prijic S, Petrovic G, Ninic S, Popovic S. Myocardial damage in multisystem inflammatory syndrome associated with COVID - 19 in children and adolescents. *J Res Med Sci*. 2021;26:113–21.
101. Park MK. Congestive Heart Failure. In: *Park's Pediatric Cardiology For Practitioners*. 7th ed. Elsevier; 2014. p. 346–56.
102. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805–12.
103. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: Review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:691–9.
104. McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis—A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*. 2020;8:11–23.

105. Inagaki M, Yamada K. γ -Globulin on Platelet Interaction with the Vessel. *Acta Paediatr Jpn.* 1991;33:791–8.
106. Okada M, Satoh T, Hayashi T. Effect of Intravenous γ -Globulin on Neutrophil Function in Kawasaki Disease. *Acta Paediatr Jpn.* 1991;33:785–90.
107. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med.* 2021;385:23–34.
108. Guimar D, Pissarra R. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MISC): a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021;75:14450.
109. Li X, Chen Y, Tang Y, Ding Y, Xu Q, Sun L, et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases. *Eur J Pediatr.* 2018;177:1279–92.
110. Berdej-Szczot E, Małecka-Tendera E, Gawlik T, Firek-Pędras M, Szydlowski L, Gawlik A. Risk factors of immunoglobulin resistance and coronary complications in children with Kawasaki disease. *Kardiologia Polska.* 2017;75:261–6.

EKLER

EK-1. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAM FORM



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-21-370 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği’nden “Kawasaki ve Kawasaki Like MIS-C Tanılı Hastalarda Troponin-BNP ve Ekokardiyografi (EKO) parametrelerinin Karşılaştırılması” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

05/01/2022

PROF. DR. RUAT EMRE CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kawasaki ve Kawasaki Like MIS-C Tanılı Hastalarda Troponin-BNP ve Ekokardiyografi (EKO) parametrelerinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@sağlık.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hazım Alper GÜRSU			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Kardiyoloji Kliniği			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza: Doç. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kawasaki ve Kawasaki Like MIS-C Tanılı Hastalarda Troponin-BNP ve Ekokardiyografi (EKO) parametrelerinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-21-370	Tarih: 05/01/2022		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza: Doç. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kawasaki ve Kawasaki Like MIS-C Tanılı Hastalarda Troponin-BNP ve Ekokardiyografi (EKO) parametrelerinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		
Doç. Dr. Bedi DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒		
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐		
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒		
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒		

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:

İmza: Doç. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Eren Birinci Özcan

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu:

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Ankara Şehir Hastanesi (2019-Halen devam etmekte)

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM (2018-2019)

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi (2011-2014)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2014-2017)

Dr.Binnaz Ege Dr. Rıdvan Ege Anadolu Lisesi (2007-2011)

Avni Akyol İlköğretim Okulu (2000-2007)

III- Unvanları

Doktor – 2017

IV- Mesleki deneyim

Ankara Şehir Hastanesi (2019-Halen devam etmekte)

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM (2018-2019)

Akçakoca Devlet Hastanesi / Pratisyen Hekim (2017-2018)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikler

1. Eylül 2019 Ankara, NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Kursu, Katılımcı
2. Aralık 2020 Ankara, Ankara Şehir Hastanesi-Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Derneği, “Ankara Çocuk İleri Yaşam Desteği Eğitimleri” Katılımcı
3. Ocak 2022 Ankara, Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Eğitimi, Katılımcı