



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KAWASAKİ HASTALARINDA KLİNİK,
LABORATUVAR BULGULARIN VE PROGNOZUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Maveria UŞAKLIOĞLU EROL

TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. Aygün DİNDAR

İSTANBUL
2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tüm içtenliğiyle her daim destek ve yardımlarını gördüğüm, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol olmak üzere İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Aygün Dindar'a,

Tüm çalışmam boyunca bana destek veren Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı uzmanlarına ve çalışanlarına,

Bu yoğun ve zorlu süreçte hep yanımda olan birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, sevgili uzmanlarıma,

Varlığıyla huzur bulduğum, desteğini her zaman arkamda hissettiğim, hakkını asla ödeyemeceğim sevgili annem Hatice Uşaklıoğlu'na,

Değerli fikirleriyle yol gösteren, başarılı ve merhamet dolu bir doktor olarak bana örnek olan sevgili babam Semih Uşaklıoğlu'na,

Beraber büyümekten mutluluk duyduğum, şimdi gururla başarılarını izlediğim sevgili kardeşim Ahmet Yavuz'a,

Hayatıma girdiği andan beri mutluluk veren, bu zor asistanlık ve tez sürecinde beni her daim destekleyen, anlayışlı ve sevgi dolu eşim Abdullah Erol'a,

Mutluluk kaynağım, sevgisinden güç aldığım, bu süreçte vaktinden çaldığım canım kızım Ahsen Hüma'ma,

Sonsuz teşekkürler...

Dr.Mâverâ Uşaklıoğlu Erol

İSTANBUL, 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	iv
RESİMLER LİSTESİ.....	iv
GRAFİKLER LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
A. KAWASAKİ HASTALIĞI.....	2
1. Tarihçe.....	2
2. Tanım.....	3
3. Epidemiyoloji.....	3
4. Etiyoloji ve Patogenez.....	4
5. Patoloji.....	6
6. Klinik.....	7
7. Laboratuvar.....	11
8. Ekokardiyografi.....	12
9. Tanı.....	16
10. İnkomplet Kawasaki Hastalığı.....	18
11. Ayırıcı Tanı.....	21
12. Tedavi.....	22
a. Birincil Tedaviler.....	23
b. Primer Ek Tedaviler.....	25
c. IVIG Direnci.....	26
d. Koroner arter trombozu tedavisi.....	28
13. Uzun süreli izlem.....	28
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
IV. ETİK KURUL ONAYI.....	35
V. BULGULAR.....	36
VI. TARTIŞMA.....	46
VII. SONUÇLAR.....	58
VIII. KAYNAKLAR.....	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: 18 Yaş altı çocukların vücut yüzey alanına göre koroner arter boyutları, ± 2 ve ± 3 standart deviasyonları.....	15
Şekil 2: İnkomplet Kawasaki Hastalığına Yaklaşım	20
Şekil 3: Kawasaki hastalarının cinsiyete göre dağılımı.....	36
Şekil 4: Hastaların yaşa göre dağılımı grafiği	36

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Kawasaki Hastalarında Laboratuvar Bulguları	12
Tablo 2: Kawasaki hastalığının tanı kriterleri	16
Tablo 3: Kawasaki hastalığında diğer klinik bulgular.....	18
Tablo 4: Kawasaki hastalığının ayırıcı tanısı	22
Tablo 5: Uzun Süreli İzlem Algoritması	30
Tablo 6: Uzun Dönem Tromboprofilaksi ve Medikal Tedavi Algoritması.....	32
Tablo 7: Başvuru ve kontroldeki lökosit ve trombosit değerlerinin karşılaştırılması ..	39
Tablo 8: Komplet ve İnkomplet Kawasaki Hastalarının Karşılaştırılması-1	40
Tablo 9: Komplet ve İnkomplet Kawasaki Hastalarının Karşılaştırılması-2	41
Tablo 10: Koroner arter tutulumuna göre hastaların karşılaştırılması.....	45
Tablo 11: Koroner Arter Tutulumlarına Göre Çalışmalar.....	53

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Kawasaki hastalığında klinik bulgular	10
Resim 2: Dev anevrizmalı olgumuzun ekokardiyografi görüntüsü.....	44

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Komplet ve inkomplet vakaların yaşa göre dağılımı	37
Grafik 2: Kawasaki vakalarının mevsime göre dağılımı.....	37
Grafik 3: Kawasaki hastalarında tanı koydurucu bulguların dağılımı.....	38
Grafik 4: Başvurudaki ekokardiyografi bulguları anormal olan vakaların dağılımı	42
Grafik 5: Kontrol ekokardiyografi bulguları anormal olan vakaların dağılımı	42
Grafik 6: Hastaların başvuru ekokardiyografi bulguları	43
Grafik 7: Hastaların kontrol ekokardiyografi bulguları.....	43
Grafik 8: Geliş ve kontrol ekokardiyografi bulguları arasındaki ilişki	43

KISALTMALAR LİSTESİ

AHA	:	Amerikan Kalp Birliği
Alb	:	Albümin
ALP	:	Alkalen fosfataz
ALT	:	Alanin aminotransferaz
ark.	:	Arkadaşları
ASA	:	Asetil salisilik asit
ASD	:	Atrial sekundum defekt
AST	:	Aspartat aminotransferaz
AV	:	Atriyovenriküler
BCG	:	Bacille Calmette-Guérin
BERA(ABR)	:	İşitsel Beyinsapı Cevabı
BLK	:	B-lenfosit kinaz
BNP	:	B tipi natriüretik peptid
CASP3	:	Kaspaz-3
CRP	:	C-reaktif protein
EKG	:	Elektrokardiyografi
EKO	:	Ekokardiyografi
ESH	:	Eritrosit sedimentasyon hızı
FcγR2a	:	İgG düşük affiniteli fc 2a reseptör geni
Hb	:	Hemoglobin
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
ICAM-1	:	İntrasellüler adezyon molekülü 1
IFN-γ	:	İnterferon gama
IL-1	:	İnterlökin 1
IL-2	:	İnterlökin 2
IL-6	:	İnterlökin 6
IPN	:	İnfantil Poliarteritis Nodosa
ITPKC	:	İnositol 1, 4, 5- trifosfat kinaz
IVIG	:	İntravenöz immünglobulin
KH	:	Kawasaki hastalığı
KTA	:	Kalp tepe atımı

LAD	:	Sol ön inen koroner arter
LCX	:	Sol sirkumfleks koroner arter
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
LMCA	:	Sol ana koroner arter
LV	:	Sol ventrikül
MCOS	:	Mukokutanöz oküler sendrom
Na	:	Sodyum
NT-ProBNP	:	B tipi natriüretik peptidin N-terminal kısmı
°C	:	Santigrad
PDGF	:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PDW	:	Trombosit dağılım genişliği
PLT	:	Trombosit sayısı
RCA	:	Sağ koroner arter
ss	:	Standart sapma
TNF-α	:	Tümör nekrozis faktör alfa
VEGF	:	Vasküler Endotelyal büyüme faktörü
VLDL	:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WBC	:	Lökosit sayısı

ÖZET

Kawasaki Hastalarında Klinik, Laboratuvar Bulguların Ve Prognozun Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Kawasaki hastalığı çocuklarda akut ateş ile giden bir vaskülitir. Ateşin yanında konjunktivit, döküntü, dudaklarda ve oral mukozada eritem, ekstremitelerde ödem, kızarıklık, soyulma ve servikal lenfadenopati görülür. Vaskülit sıklıkla koroner arterleri etkilemektedir. Koroner arter tutulumu prognozu belirleyen en önemli faktördür. Bu çalışmada Kawasaki hastalığı tanısı almış olan vakaların klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulguları ile prognozları değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2004-2019 yılları arasında hastanemize başvurup Kawasaki hastalığı tanısı alan yaşları 6 ay ile 91 ay arasında değişen 66 hastanın klinik, laboratuvar özellikleri, tedavi ve izlem sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %38'i kız, %62'si erkek olup E/K oranı 1.64 idi. Tanı anındaki ortalama yaş 32 ± 21 aydı. Bu hastaların %38,5' inin tanı anındaki yaşı 1 yaş ve altı, %52,3'ü 1-5 yaş aralığındaydı. 27 hasta (%40,9) inkomplet Kawasaki, 39 hasta ise (%59,1) ise komplet Kawasaki kriterlerine uymakta idi. İnkomplet vakaların 1 yaş altında daha sık olduğu gözlemlendi. ($p=0,002$) Ateşten sonra en sık görülen klinik bulgu dudak ve oral mukoza değişikliği idi (%84,8). Hastaların % 72,7'sinde yaşına göre anemi tespit edildi. Başvuru ve kontroldeki trombosit ve lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup kontrol trombosit değerlerinin daha yüksek, kontrol lökosit değerlerinin ise daha düşük olduğu görüldü. ($p<0,001$). Koroner tutulumu olan hastalarda koroner tutulumu olmayan hastalara göre tanı yaşı, Hb, sodyum, albümin düşük; ESH, CRP, başvuru sırasındaki lökosit, kontrolde bakılan trombosit, HDL, LDL, VLDL, total kolesterol, ALT, AST, IVIG öncesi ve sonrası proBNP değerleri yüksek saptandı. Hastaların %54,6'sında başvurduğunda koroner arterlerde dilatasyon ve 1 hastada anevrizma mevcuttu. Başvurusunda koroner anormalliği olan 43 vakanın %79'unun normaleştiği, 7'sinde koroner arterde dilatasyonun devam ettiği, 2'sinde ise koroner arter anevrizması geliştiği saptandı. Hastaların hepsine IVIG ve asetil salisilik asit verilmişti. 8 hastaya 2. doz IVIG verildi. IVIG tedavisine dirençli 2 olguya steroid uygulandı. Koroner arterlerde infarktı, dev ve orta anevrizması olan 3 vakaya ise primer ek tedaviler uygulandı. Ölüm gözlenmedi.

Sonuç: Kawasaki hastalığının erken tanınarak akut dönemde tedavi edilmesiyle ciddi ve yaşam boyu sürececek komplikasyonları engellemek mümkündür. Kawasaki hastalığının prognostik bir bulgu ve belirteci olmaması nedeniyle yeni belirteçlerin keşfi önemli bir araştırma alanıdır.



ABSTRACT

Evaluation of Clinical, Laboratory Findings and Prognosis in Kawasaki Patients

Introduction and Aim: Kawasaki disease is a vasculitis associated with acute fever in children. Conjunctivitis, rash, erythema of the lips and oral mucosa, edema of the extremities, redness, peeling and cervical lymphadenopathy are seen along with fever. Vasculitis frequently affects the coronary arteries. Coronary artery involvement is the most important predictor of prognosis. In this study, we aimed to evaluate the clinical, laboratory and echocardiographic findings and prognosis of patients diagnosed with Kawasaki disease.

Materials and Methods: The clinical, laboratory characteristics, treatment and follow-up results of 66 patients aged between 6 months and 91 months admitted to our hospital between 2004-2019 and diagnosed as Kawasaki disease were evaluated retrospectively.

Results: 38% of the patients were female and 62% were male. The I / F ratio was 1.64. The mean age at diagnosis was 32 ± 21 months. 38.5% of these patients were at the age of 1 year or less and 52.3% were between 1 and 5 years of age. 27 patients (40.9%) were diagnosed as incomplete Kawasaki and 39 patients (59.1%) were complete Kawasaki. Incomplete cases were more frequent under the age of 1 year ($p = 0.002$). The most common clinical finding after fever was lip and oral mucosal changes (84.8%). 72.7% of the patients had anemia. There was a statistically significant difference between thrombocyte and leukocyte values at admission and control. ($P < 0.001$). The age at diagnosis, Hb, sodium, albumin was lower in patients with coronary involvement than in patients without coronary involvement; ESR, CRP, leukocyte at admission, thrombocyte in second week, HDL, LDL, VLDL, total cholesterol, ALT, AST, proBNP levels before and after IVIG were found to be high. In 54.6% of the patients, there was dilatation of the coronary arteries and aneurysm in one patient. On admission, 79% of 43 cases with coronary abnormality had normalized, 7 had dilatation of the coronary artery, and 2 had coronary artery aneurysm. All patients were given IVIG and acetyl salicylic acid. Eight patients received the second dose of IVIG. Steroid was administered to 2 patients who were resistant to IVIG treatment. Primary additional therapies were applied to 3 cases with infarction of coronary arteries, giant and middle aneurysm. No death was observed.

Conclusion: Early diagnosis and treatment of Kawasaki disease can prevent serious and lifelong complications. Since Kawasaki disease is not a prognostic finding and a marker, the discovery of new markers is an important research area.



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kawasaki hastalığı çocuklarda akut ateş ile giden ve komplikasyon olarak vaskülit gözlenen bir hastalıktır. Vaskülit genellikle koroner arterleri etkilemektedir (1).

Gelişmiş ülkelerdeki edinilmiş kalp hastalıkları arasında en sık görülen hastalıktır. Koroner arter anevrizmasına bağlı mortalite ve morbidite, tedavi edilmeyen olguların %20-25'inde görülebilir (2).

Kawasaki hastalığının erken dönemdeki tanısı klinisyenler için bazen zor olabilir. Kawasaki hastalığının tanısı için patognomonik klinik bir bulgu ya da spesifik bir test bulunmamaktadır. Tanım olarak en az 5 gün süren ateş ve şu beş bulgudan dördünün olması ile tanı konur: a) ekstremitte değişiklikleri (Akut fazda avuç içi ve ayak tabanında kızarıklık, eller ve ayaklarda ödem; subakut fazda el ve ayak parmaklarında periungual cilt soyulmaları), b) daha çok makülopapüler karakterde olmakla birlikte morbiliform ya da skarlatiniform da olabilen veyahut eritema multiformeyi andırabilen, yaygın, eritemli döküntü, c) eksuda olmaksızın iki taraflı bulber konjunktival hiperemi, d) dudaklarda ve ağız içinde eritem, dudaklarda çatlama, oral ve faringeal mukozada yaygın kızarıklık ve çilek dili gibi değişiklikler, e) servikal lenfadenopati (genellikle tek taraflı, >1,5 cm). Bazen hastalar tanı kriterlerini dolduramayabilirler ancak koroner arterler etkilenmiştir. Bu tip hastalar “atipik ya da inkomplet” Kawasaki Hastalığı tanısı alır. Bu hastalar çoğunlukla küçük bebeklerdir ve tüm kriterleri sağlayan diğer Kawasaki hastaları ile aynı koroner arter anevrizma gelişimi riskine sahiptir. Bu hastaların tanısının gecikmesi artmış mortalite riski taşır. Bu çalışmamızda komplet ve inkomplet vakaların klinik, laboratuvar bulgularını ve hastalığın erken dönemde fark edilmesi için yeni ortaya çıkan belirteçlerin kullanımını da inceleyerek prognozlar değerlendirilecektir. Böylelikle; farkındalık oluşturularak hastalığın komplikasyonlarının azaltılması amaçlanmaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

A. KAWASAKİ HASTALIĞI

1. Tarihçe

Tomisaku Kawasaki 1961’de Japonya’da ilk vakasını tanımladı (3). Bu hasta iki haftadır ateşi, bilateral konjunktival hiperemisi, dudaklarında çatlak ve kanaması, diffüz eritematöz ağız mukozası ve çilek dili olan dört yaşında erkekti. Hastanın sol servikal lenfadenopatisi ve tüm vücutta yaygın polimorföz eritemi mevcuttu. Kırmızı avuç içi ve tabanı, el ve ayaklarda ödemi vardı. 10-14 gün sonra el ve ayaklarda membranöz deskuamasyon oluşmuştu. O zaman bu vakaya tanı koyamayan Kawasaki, hastayı hastaneden taburcu ederken “bilinmeyen tanı” olarak taburcu etmek zorunda kaldı. Başlangıçta Kawasaki, klinik sendromun sekelsiz, kendiliğinden sınırlı bir süreç olduğuna inanıyordu. İlk 7 vakayı Chiba'daki Japon Çocuk Cerrahisi Derneği'nin Chiba İlçesi Pediatrik Grubunun 1962'deki toplantısında “deskuamasyonla birlikte olmayan kızıl ateş sendromu” olarak rapor etmiştir. 1964'te 22 vaka topladı ve bunları Doğu Japonya/Çubu Pediatrik Grubu'nun yıllık toplantısında mukokutanöz oküler sendrom (MCOS) olarak tanıttı. 1965 yılında Kızılhaç Hastanesinde Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Dr. Noboru Tanaka, daha önce Kawasaki tanısı yerine MCOS tanısı alan bir çocukta otopsi yaptı. Çocuk aniden ve beklenmedik bir şekilde öldü ve otopside Tanaka koroner arter trombozunu keşfetti. Bu nedenle Tanaka, hastalığın ciddi ve bazen ölümcül kalp komplikasyonlarını tanıyan ilk patolog oldu. Otopsi kanıtlarına rağmen, çoğu klinisyen Tanaka'nın iddiasını reddederek MCOS olarak adlandırılan hastalığın ölümcül kardiyak komplikasyonlarla ilişkili olabileceğini reddetmiştir. Tomisaku Kawasaki, bu hastalığın önceden bilinmeyen ve benzersiz bir hastalık olduğunu gösteren ayrıntılı 50 vakalık serisini 1966'nın sonunda “Japon Allerji Dergisi” nde yayınladı. 1974’de ise ilk İngilizce makalesi yayınlandı. Daha sonraki yıllarda Kawasaki hastalığı tanısı alan çok sayıda otopside “İnfanıl Poliarteritis Nodosa” (IPN)’ye benzer bulgular görülmesiyle Kawasaki hastalığı ile IPN’ nin benzer hastalıklar olduğu ve fatal seyreden kardiyak komplikasyonları olduğu düşünüldü. 19. yüzyıldan itibaren Batı Avrupa’da IPN’li vakalar görülürken, Japonya’da II. Dünya Savaşı’na kadar IPN’nin keşfedilmemiş olması Kawasaki Hastalığı’ndan sorumlu etmenin II. Dünya Savaşı’ndan sonra Japonya’ya gelmiş olduğunu ve daha sonra sanayileşmiş Batı dünyasına daha virülen bir biçimde yayılarak yeniden ortaya çıktığını düşündürdü (4).

2. Tanım

Kawasaki hastalığı, ilk tanımlandığı adı “mukokütanöz lenf nodu sendromu” olarak bilinen; ateş, ellerde ve ayaklarda endürasyon, el ayaları ve ayak tabanlarında eritem, ödem, deskuamasyon, servikal lenfadenopati, döküntü, orofarenks mukozası değişiklikleri (eritem, soyulmuş dudak, çilek dili), bilateral eksüdatif olmayan konjunktival konjesyon ile karakterize etiyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Çoğunlukla 5 yaş altındaki çocuklarda görülen akut febril bir vaskülitir. Başlangıçta benign bir hastalık olduğu düşünülen ancak yapılan otopsielerde kardiyovasküler komplikasyonların gösterilmesiyle ölümcül olabileceği ortaya çıkan hastalığın prognozunu kardiyovasküler sistem tutulumu belirlemektedir. Tedavi edilmeyen hastalarda %20-25 oranında, tedavi edilenlerin ise %4’ünde vaskülit sekeli olarak koroner arterlerde tromboz, stenoz ve anevrizma geliştiği gösterilmiştir(1,2). Bu sebeple miyokard infarktüsüne neden olarak ani ölüm veya iskemik kalp hastalığı görülme riskini artırabilmektedir.

Koroner arter tutulumu riskinin erken dönemde konulan tanı ve tedavi ile azaldığı bilinmektedir. Kawasaki hastalığı dünyanın her yerinde tanımlanmakla birlikte en sık Japonya ve diğer Uzakdoğu ülkelerinde görülmektedir. Tüm dünyada insidansının artarak günümüzde Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya gibi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki akut romatizmal ateşin sıklığının azalmasıyla çocuklarda edinsel kalp hastalıklarının en sık görülen nedeni olmuştur (5-15).

3. Epidemiyoloji

Kawasaki hastalığı erkek çocuklarda kızlara oranla (erkek/kız oranı 1.5/1 ile 1,7/1) daha sık görülmektedir (13,16-18). Hastalığın rekürrensi ve aile öyküsü ile ilgili en geniş bilgiler Japonya’da dökümanite edilmiştir. Japonya’ da hastalığın rekürrens oranı %3 olarak bildirilirken pozitif aile öyküsü %1 olarak bildirilmiştir (13,19). Kawasaki tanılı vakanın kardeşlerinde genel popülasyona göre görülme sıklığı daha fazladır. Japonya’da, kardeşlerin hastalığa yakalanma riski on kat daha fazla izlenirken, ikiz kardeşlerden biri hastalandığında topluma göre yakalanma riskinin 100 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (2,19). Hastalığın; hasta çocukların ebeveynlerinde rapor edilmesi ve kardeşlerde artmış sıklıkta görülmesi, etiyolojik ajanlar ile tetiklenen genetik yatkınlığın varlığını düşündürmektedir.

Hastalığın %76’sı beş yaş altındaki çocuklarda görülür (16, 20, 21). Üç aydan küçük ve beş yaşın üstündeki çocuklarda daha az sıklıkta rastlanılmaktadır ancak bu

çocuklarda koroner arter anevrizma gelişme riski daha fazla olmaktadır (2,5). Beş yaşından küçük çocuklarda yıllık olgu sayısı Japonya’da 100.000’de 309, Tayvan’da 100.000’de 60, Kanada’da 26, Çin’de 100.000’de 51, Amerika Birleşik Devletleri’nde 100.000’de 6.3, İngiltere’de 100.000’de 8, İsrail’de ise 100.000’de 7 olarak bulunmuştur (13, 16, 19, 22-26). Ülkemizde insidans bilinmemektedir.

Kawasaki hastalığının görülme sıklığı mevsime bağlı olarak da değişkenlik gösterir. Amerika Birleşik Devletleri’nde kış ve erken ilkbahar aylarında görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızda Kawasaki hastalığının kış mevsiminde daha sık olduğu görüldü. Japonya’da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde hastalığın en sık kış aylarında, ikinci sıklıkta ise yaz mevsiminde görüldüğü bildirilmektedir (27).

Kawasaki hastalığında mortalite oranı Japonya’da 2019’da çıkan çalışmada 2015 ile 2016 yılları arasında %0,01 saptanmıştır. Farklı çalışmalarda mortalite %0,5 ile 0,7 olarak bildirilmektedir (28). Amerika’daki 2016 yılında yapılan çalışmada ölüm oranları %0,6 olarak tespit edilmiştir (29). Kawasaki hastalığına bağlı ölüm nedeni kardiyovasküler tutulum nedeniyledir. Ölüm en sık ateşin başlangıcından sonraki 15 ile 45 gün arası görülmekte olup bu sırada koroner arter vaskülit ve trombositoza bağlı hiperkoagulabilite eş zamanlı görülmektedir. Bununla birlikte Kawasaki hastalığı geçirenlerde oluşmuş olan koroner arter anevrizma ve stenozuna bağlı olarak yıllar sonra ani miyokardiyal enfarktüsü ve ölümler görülebilmektedir (13). Bu nedenle genç erişkinlerde görülen ölümcül ya da ölümcül olmayan miyokard infarktüslerinin çocukluk çağında tanı almadan geçirilen Kawasaki hastalığına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

4. Etiyoloji ve Patogenez

Bugüne kadar birçok etmen Kawasaki hastalığında etiyolojide öne sürülmesine karşın hala tam olarak sebebi açıklanamamıştır. Hastalık gelişiminde bakteri, virüs ve riketsiyalar sebepli enfeksiyonlar, ağır metal kaynaklı bazı kimyasallar, deterjanlar gibi allerjenler, ev tozu akarları neden olarak ileri sürülmüştür. Epidemiyolojik verilerle Kawasaki patogenezinde enfeksiyöz ajanlar suçlanmaktadır. Ayrıca Japonya ve Amerika gibi ülkelerde kış ve ilkbahar mevsimlerinde belirgin artış gösterilmesi, belirli periyodlarda epidemilerin saptanması enfeksiyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (6,13). Yetişkinlerde asemptomatik seyreden enfeksiyöz etmenler, genetik yatkınlığı olan çocuklarda Kawasaki hastalığına neden olabileceği için genetik

alışmalara ağırlık verilmiştir (30). Ancak yapılan serolojik testlerde, alınan kùltùrlerde bakteriyel ve viral sorumlu bir etmene rastlanılmamıştır.

Hastalığın yaşamın ilk aylarında nadir olması, anneden transplasental yolla geçen pasif antikorlara bağlı olabilir (6). Ayrıca, atopik çocuklarda 10 kat fazla gùrùldùėu bildirilmiştir. (7).

Kawasaki hastalığının tùm etnik gruplarda gùrùlmesine rağmen özellikle Asya ùlkelerinde daha yùksek oranlarda saptanması genetik etmenlerin de etiyolojide önemli bir faktùr olduğunu gùstermektedir (20). Genetik çalışmalarda 6 adet gen veya gen bølgesinde tek nùkleotid polimorfizm gùsterilmiřtir. Bunlar İnositol 1, 4, 5-trifosfat kinaz (ITPKC), Kaspaz-3 (CASP3), B-lenfosit kinaz (BLK), CD40, İgG dùřük affiniteli fc 2a reseptùr geni (FcγR2a,) ve HLA class 2 olarak kayda geçmiştir (31-34). İnositol 1, 4, 5- trifosfat 3 kinaz koroner arter tutulumunda artış ve immùnglobulin tedavisine direnç ile ilişkili bulunmuştur (1).

Aile øykùsù ùzerine de çalışmalar bulunmaktadır. Pozitif aile øykùsù olguların %1' ini oluşturmaktadır (19,35). Ailede ilk olgu gùrùldùkten sonra kardeşlerde oran ilk bir yıl içinde %2,1' dir (36). İkiizlerde bu oran %13 bulunmuştur (36-38). İndekslerin ve ikiizlerin kardeşlerinde daha yùksek Kawasaki hastalığı (KH) oranları, ortamdaki patojenik maddeye maruz kalma ve genetik yatkınlıkla ilgilidir. Matsubara ve ark., bir ailede 6 yıl içinde 3 kardeşte toplamda 5 defa Kawasaki hastalığının ortaya çıktığını bildirmiştir (39).

Kawasaki hastalığının etiyolojisine yùnelik bazı hipotezler òne sùrùlmùřtur. Bunlardan biri olan Toksik şok Sendromu Toksin-1 Teorisi'ne gùre akut Kawasaki hastalığında; streptokokal veya stafilokokal toksin gibi bir bakteriyel sùperantijenin stimulasyonu sonucu dolaşımda bulunan lenfositlerde belirli selektif T hùcre reseptùr ailelerinin (V) oluştuğu gùsterilmiřtir (40-42). Sùperantijenlerin sitokin kaskadını uyarması sonucu endotel hùcre aktivasyonu oluşarak immùnolojik bir yanıt gùstermektedir. Ayrıca sùperantijenler koroner arter hastalığının oluşmasından da sorumludurlar. Bu etkilerini koroner damar duvarlarında TNF-α ve IFN-γ (Tùmùr nekrozis faktùr alfa ve interferon gama)' nın lokalize ùretimi ile yaparlar. TNF-α kalpte hastalığa yol açan kritik proinflamatuvar bir mediatùrdùr. TNF-α kalpte hastalığı, tek başına elastin yıkımına yol açarak Kawasaki hastalığında gùrùlen tipik damar lezyonlarına yol açan matriks metalloproteinaz ùretimini artırarak yapar (22,43). Bunlar dışında aktive vaskùler endotelden intrasellùler adhezyon molekulù (ICAM-1) gibi inflamatuvar antijenlerin eksprese edildiği akut ve subakut evrede vaskùler

endothelial growth factor (VEGF) ile platelet derived growth factors (PDGFs) gibi mitojenik faktörlerin eksprese oldukları kabul edilmektedir (13, 18, 44). Bu immün aktivasyon sonucu salınan proinflamatuvar sitokinler ile büyüme faktörlerinin endotel hücrelerinde aktivasyona yol açıp makrofaj infiltrasyonu ve matrix metalloproteinazların salınımıyla arteriyel duvarın bütünlüğünün bozularak hasar geliştiği ileri sürülmektedir (45).

Hastalığın etiyojisine yönelik bir diğer hipotez de Kawasaki hastalığının IgA cevabıyla ilgilidir. Kawasaki hastalığında periferik kanda daha çok nötrofiller bulunmasına rağmen, etkilenen dokularda geniş mononükleer hücreler, makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri hâkimdir. Normalde inflamasyona uğramış damar duvarında IgG ve IgM olması gerekirken bu hastalıkta predominant olarak IgA antijenleri olduğunu tespit edilmiştir (46,47). Predominant IgA cevabının non-lenfoid ve non-mukozal bir alanda görülmesi oldukça sıradışı bir durumdur. Özellikle de koroner arter duvarında IgA plazma hücreleri bulunur. IgA plazma hücreleri solunum yollarında, böbreklerde ve pankreas gibi dokularda da fazla bulunur (48). Benzer şekilde respiratuvar sinsityal virüs ve influenza virüsü gibi solunum yolu hastalığına neden olan patojenlerle de etkilelenen dokularda IgA plazma hücresi artar (22, 43, 49). Bu durum hastalığın oluşmasında mukozal girişin rol oynayabileceğini akla getirmektedir. İnflame dokularda CD8 T lenfositler ve IgA plazma hücrelerinin artması, bu olayın solunum yolları aracılığıyla giren hücre içi bir patojenin immün cevabı sonucu oluştuğunu gösterir (18,48).

5. Patoloji

KH başlıca koroner arterleri tutan multisistemik bir vaskülit neden olmaktadır. Tüm vücutta yaygın mikrovaskülit ateşten sonraki on gün içerisinde gözlenir (14). En sık koroner arterler; nadiren iliyak, femoral, aksiler ve renal arterler tutulur. Akut dönemde koroner arterlerin tutulumu %15-20 oranında gelişir. Tutulum majör koroner arterlerin proksimal kısımlarında daha sık görülür ve fuziform, sakküler, silendirik veya tespih tanesi şeklinde olabilir. Hastalığın akut evresinde kalbin tüm katmanlarını tutarak pankardit görülebilir. AV iletim sistemini etkileyerek AV bloğa, miyokardın fonksiyonlarının bozulmasına sebep olarak kalp yetersizliğine ve endokardit sonucu kapaklarda yetersizliğe yol açabilir. Kawasaki hastalarında mortalitenin nedeni daha çok konjestif kalp yetersizliği veya miyokard infarktüsü

olmasına rağmen bu akut dönemdeki hastaların ölüm nedeni genellikle aritmilere dayanmaktadır (44,50).

Ateş görüldükten sonraki 10.-40. günler arasında ise inflamasyondaki polimorfonükleer hücre baskınlığı mononükleer hücrelere kaymaktadır. Koroner arterlerin internal elastik laminasındaki parçalanma ve media tabakasındaki hasar, koroner arterlerde anevrizmaya neden olmaktadır. Bu dönemde endokard, miyokard ve perikarddaki inflamasyon azalır. Geç değişiklikler ise 40. günden sonra başlar. Koroner arterlerin iyileşmesi ve fibrozisi görülür. Bununla birlikte postanevrizmal segmentte trombüs oluşumu, stenoz gelişmesi ve eski miyokard infarktüsüne bağlı fibrozis izlenir. Kawasaki hastalığına bağlı miyokard enfarktüslerinin %70'inden fazlasının ilk yıl içinde ve genellikle uyarıcı hiçbir semptom vermeden, birden oluştuğu bildirilmektedir. Literatürde çocukluk çağında Kawasaki hastalığı tanısı almayan ancak geçirilmiş hastalığa bağlı genç yaşlarda miyokard infarktüsü olguları artan şekilde bildirilmektedir (13,14).

6. Klinik

Kawasaki hastalığının klinik seyri akut, subakut ve konvelesan olmak üzere üç evreye ayrılır. Hastalığın her bir evresi kendine özgü belirti ve bulgulara sahiptir.

1. Akut Evre: Hastalığın ilk 10-14 günlük dönemini kapsar. Bu dönemde tanı kriterlerinden olan yüksek ateş, döküntü, konjunktivit, çilek dili, el ve ayaklarda eritem ve ödem, lenfadenopati gibi bulgular ve bazen de aseptik menenjit ve karaciğer tutulumu, miyokardit görülür. Gastrointestinal etkilenme de bu dönemde görülerek karın ağrısı ve safra kesesinde hidrops gözlelenebilir.

Ateş, hastalığın genellikle ilk ortaya çıkan bulgusudur ve biranda başlar. Antipiretik ve antibiyotiklere yanıt vermeyen, remittan karakterde ve çoğunlukla 39 °C'den yüksektir. Ateşin 7. günden sonra kendiliğinden düşmesi Kawasaki Hastalığı tanısını ekarte ettirmez. İntravenöz immünglobulin (IVIG) infüzyonu sonrası genellikle 36 saat içinde ateş düşer. Ateşin düşmemesi IVIG direncini düşündürmeli ve ileri tedavi gerektirmektedir (51).

Tedavi edilmeyen vakalarda ateş genellikle 2 hafta sürmekte, bazen 3-4 haftaya kadar uzamaktadır. İki taraflı bulbar konjunktivit ise ateşin başlamasından kısa süre sonra ortaya çıkar. Kawasaki hastalığını kızamıktaki ve Steven-Johnson sendromundaki konjunktivitten veya viral konjunktivitten ayıran özelliklerden biri de konjunktivitin eksudasız olup ülserasyon görülmemesi ve kısa sürede iyileşmesidir

(12,50). Bazı olgularda anterior üveit konjunktivite eşlik edebilir ve buna bağlı olarak ağrı ve fotofobi gelişir (13).

Dudaklarda ve ağız içinde meydana gelen değişiklikler ise dudaklarda kızarıklık, kuruluk, çatlama ve kanama, kızıl ile ayırıcı tanıya girmesine neden olan çilek dili görünümü, orofarenks mukozasında yaygın eritem şeklindedir. Oral ülserler ve faringeal eksuda görülmez (14,51).

El ve ayaklardaki değişiklikler akut fazda avuç içi ve ayak tabanında eritem, ödem ve bazen ağrılı endurasyon olmasıdır. El ve ayaklarda soyulma 2-3 hafta içinde oluşur ve önce parmakların ucundan, tırnak kenarından başlar ve avuç içlerine ve ayak tabanına doğru yayılır (13).

Ateşin başlangıcından 3-5 gün sonra sıklıkla makülopapüler karakterde olmakla birlikte polimorfik ya da kızıla benzer veyahut eritema multiformeyi andırabilen, yaygın, eritemli döküntü görülür. Vezikül veya büller görülmezken nadiren peteşilere rastlanabilir. Döküntüler genellikle gövdede yerleşmekle birlikte yüz, ekstremiteler ve perineye yayılabilir. Soyulmalar çoğunlukla 5-7. günler arasında ortaya çıkar fakat perinede daha erken soyulmalar da gözlemlenmektedir. Akut Kawasaki hastalığı sırasında veya sonrasında nadiren psöriyazisin ciddi bir formu olan plak ve püstüller görülebilir. Hastalar ayrıca subakut fazda yeni başlayan atopik dermatit atağı yaşayabilir (13,51).

Servikal lenf nodu büyümesi temel klinik bulgular arasında literatürde en az sıklıkta rastlanılanıdır ve hastaların yaklaşık yarısında mevcuttur. Genellikle tek taraflıdır. Sert olup 1,5 cm çapından büyüktür ve çoğunlukla ön servikal üçgende yer alır (50). Bazı küçük hasta gruplarında lenf nodu bulguları en belirgin ve tek temel kriter olabilir ve bu bakteriyel lenfadenit tanısı koyulmasına sebep olarak Kawasaki Hastalığı teşhisini geciktirir (51). Ancak Kawasaki hastalığındaki lenfadenit nonsüpüratif özellikle olup histopatolojisinde yoğun mononükleer hücrelerin infiltrasyonu görülür ve şişlik ateşle birlikte kendiliğinden kaybolur (52).

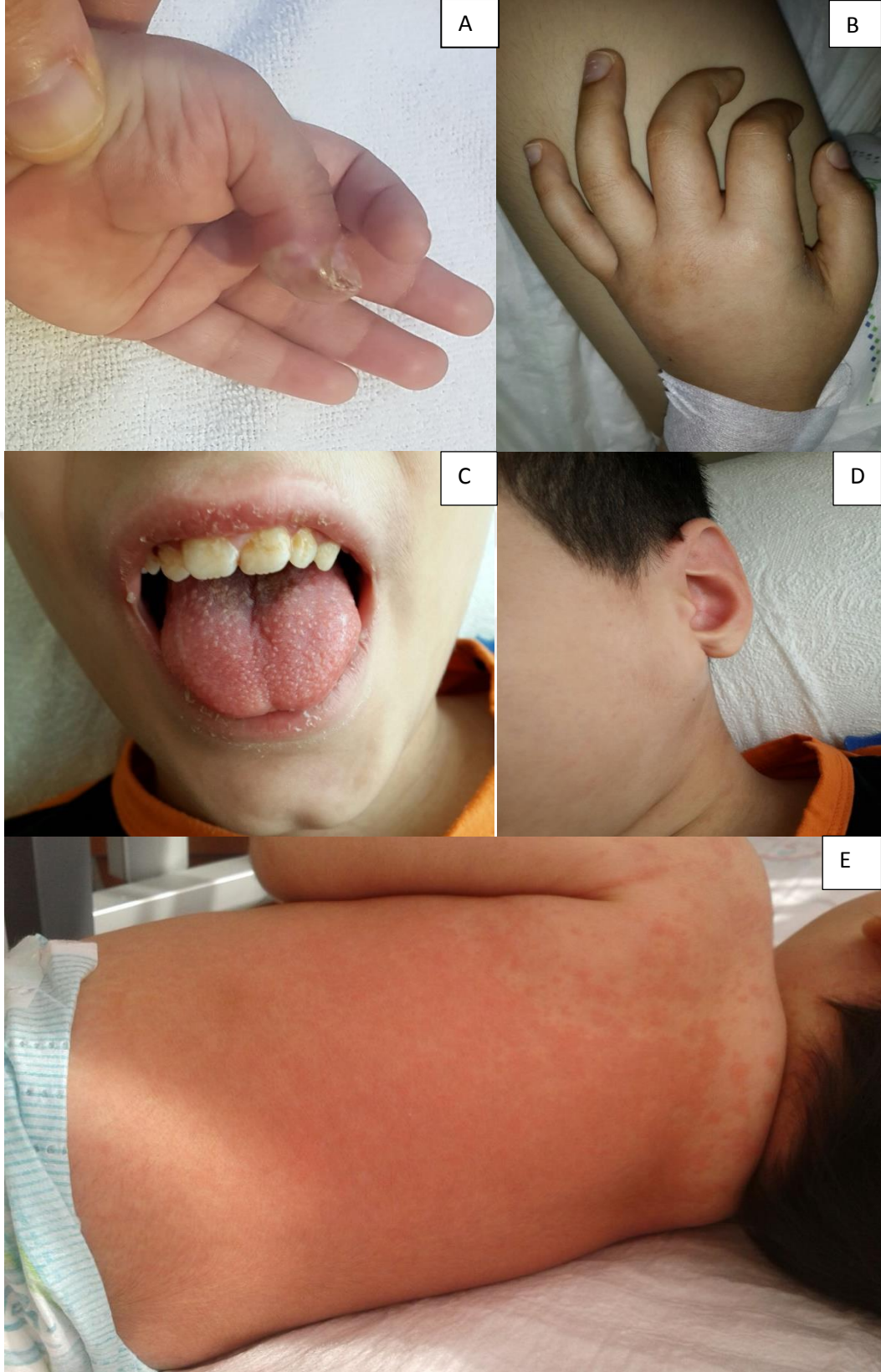
Koroner arter tutulumu ilk haftanın sonu ile 14. güne kadar ortaya çıkabilir. Elektrokardiyogram (EKG)'de nonspesifik ST ve T dalga değişiklikleri, PR uzaması ve aritmi gözlemlenebilir (13,51). Ateş ortaya çıktıktan sonraki ilk 10 gün koroner arter anormalliği gelişmesi açısından kritik zamandır. Bu süreç içinde verilen yüksek doz IVIG tedavisi ile koroner arter anormalliği gelişme ihtimali düşmektedir. Bazı olgular miyokardite bağlı düşük kalp atım hacmi ve şok tablosu ile gelebilir. Taşikardi, gallop

ritmi ve kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, akut mitral kapak yetmezliği, miyokard infarktüsü, perikardiyal efüzyon görölebilir (14,51).

Bu dönemde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), plazma beyaz küre sayısı, C-reaktif protein (CRP) gibi nonspesifik akut faz mediyatörleri artar (51).

2. Subakut evre: Hastalığın 11-25. günleri arasındaki dönemdir. Akut hastalık belirtilerinin azalması ile birlikte, iştahsızlık, huzursuzluk, konjesyon devamlılık gösterebilir. Bu evrede, perineal bölgede, el ve ayak parmak uçlarında soyulmalar vardır ve bu klinik bulgu hekim için uyarıcı niteliktedir. Trombositoz bu evrede ortaya çıkan laboratuvar bulgusudur. Koroner arter anevrizması ve koroner arter trombozuna bağlı miyokard infarktüsü ve ani ölüm riski fazladır. Mortalite çoğunlukla ateşin başlangıcından 15-45 gün sonra izlenir. Bu durum koroner bütünlüğü bozan vaskülide bağlı olup trombositoz ve hiperkoagülabilitate ile ilişkilidir. Mortalite birinci yıldan sonra azalır ancak ileri yaşta koroner arter anevrizması ve stenoza bağlı ani kardiyak ölüm ve erken yaşta miyokard enfarktüsü görölebilir (50).

3. Konvelesan evre: Klinik bulguların kaybolmasından eritrosit sedimentasyon hızının ve trombosit sayısının normal değere inmesine kadar süren, sıklıkla hastalık başlangıcından 6-8 hafta sonra görölen dönemdir. Hastalığın bu geç döneminde 4-6 hafta sonra el ve ayak tırnaklarında derin enine çizgiler (Beau çizgileri) görölebilir (50). Koroner arter tutulumu mevcutsa bu dönemde skar dokusu meydana gelebilir ve koroner arterlerde tekrar yapılanma (remodeling) oluştüğü kabul edilmektedir (53).



Resim 1: Kawasaki hastalığında klinik bulgular

A- El ve ayak parmaklarında periungual soyulma B- El ve ayaklarda ödem C- Dudaklarda eritem,çatlama, çilek dili D- Servikal lenfadenopati E- Makülopapüler döküntü (Hastalardan izin alınmıştır.)

7. Laboratuvar

Kawasaki hastalığında laboratuvar, tanıya özgün değil yardımcıdır. Hastalığın akut döneminde lökositoz ve formülde sola kayma sıktır. Hastaların %50'sinde beyaz küre $>15.000/\text{mm}^3$ 'tür. Lökopeni ve nötropeni nadir olarak görülür. Anemi, aktif inflamasyon sürecinin uzaması nedeniyle oluşur ve genelde normositerdir. Nadiren, intravenöz immünglobulin (IVIG) infüzyonuna bağlı geliştiği düşünülen, kan transfüzyonu ihtiyacı doğuran ağır hemolitik anemi görülebilir (51,54).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarında artış görülebilir ve hastalığın başlamasından 6-10 hafta sonra normal değerlere düşer. ESH, intravenöz immünglobulin tedavisinin ardından artabileceğinden, IVIG verilen hastalarda akut inflamasyon sürecini yansıtan bir belirteç olarak görülmemelidir. Hastalığın 7. gününde CRP ve ESH düzeyleri normal saptanırsa Kawasaki hastalığı dışındaki hastalıklar düşünülmelidir.

Trombositlerde artış çoğunlukla ilk haftadan sonra ortaya çıkar ve genellikle $450.000/\text{mm}^3$ 'ünden fazladır. Akut evreden sonraki dönemde ise, trombosit sayısı $500.000-1.000.000/\text{mm}^3$ arasında değişkenlik gösterebilir. Komplike olmayan olgularda hastalığın 4-8. haftalarında normale dönmesi beklenir. Akut dönemde saptanan trombositopeni; koroner arter anevrizması gelişmesi açısından risk faktörüdür ve dissemine intravasküler koagülasyona bağlı olabilir (51).

Serum transaminazları ve gamaglutamil transpeptidaz hastaların %40-60'ında hafif-orta derecede yüksek bulunur. Yaklaşık %10 hastada ise hafif bilirubin yüksekliği izlenebilir (51).

Ağır seyreden ve uzamış hastalıkta hipoalbuminemi görülür.

Safra kesesi hidropsu gelişen vakalarda alkalen fosfataz (ALP) düzeyi artar.

Kawasaki hastalığına spesifik olmayan piyüri hastaların %80'ine yakın görülebilir.

Lomber ponksiyon yapıp beyin omurilik sıvısı incelenen olguların %30'u aseptik menenjit ile uyumlu bulunmuştur (51).

Kawasaki hastalığı akut döneminde plazma kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein ve apolipoprotein A1 değerlerinde azalma, trigliserit düzeyinde yükselme saptanabilir. HDL kolesterol değerlerindeki düşüklük yıllarca sürerken, total kolesterol ve trigliserit haftalar veya aylar içinde normal değere gelir. Anormal lipit profili olan olgularda yıllık ölçümlerin tekrarlanması önerilir (50-51).

Kawasaki hastalığının hiçbir tanı koydurucu testi olmamasından ötürü, serum veya idrar biyobelirteçleri aktif bir araştırma alanıdır, ancak şu anda yüksek CRP veya ESH'den daha üstün olduğu belirtilen bir biyobelirteç bulunamamıştır. B tipi natriüretik peptidin N-terminal kısmı (NT-proBNP) miyokard tutulumunun olası göstergesi olabilir ve bazı Kawasaki hastalarında akut dönemde NT-proBNP ve proBNP değerleri yükselebilir. Ancak bu biyobelirteçler KH'nın ayırıcı tanısında yeterli olmayabilir ve ne yazık ki pozitif değerler için cut-off değerleri henüz belirlenememiştir. Bu çalışmamızda da hastalığın akut döneminde diğer klinik, laboratuvar bulgularıyla birlikte proBNP düzeyleri ile hastalığın klinik seyri ve prognozu hakkında değerlendirmede bulunulacaktır.

Tablo 1: Kawasaki Hastalarında Laboratuvar Bulguları

Nötrofil hakimiyeti ve immatür formların eşlik ettiği lökositoz
Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksekliği
CRP yüksekliği
Anemi
Kan lipit düzeylerinde anormallik
Hipoalbuminemi
Hiponatremi
Bir haftadan sonra ortaya çıkan trombositoz
Steril piyüri
Serum transaminazlarında artış (özellikle ALT)
Serum gama glutamil transpeptidaz düzeyinde artış
Serebrospinal sıvıda pleositoz
Sinovyal sıvıda lökositoz

8. Ekokardiyografi

Kawasaki hastalığında perikard, miyokard, kapakçıklar dâhil endokard ve koroner arterler inflame olabilir. Bu sebeple kardiyak görüntüleme Kawasaki hastalığı şüphesi taşıyan tüm vakaların değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir. Non-invaziv olması, proksimal sol ana koroner arter (LMCA) ve sağ koroner arter (RCA) anormalliklerinin tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle

ekokardiyografi; kardiyak değerlendirme yöntemi olarak ideal görüntülemedir. Hastalıktan şüphelenilmesi durumunda ilk ekokardiyografi en kısa sürede yapılmalı ve koroner arterlerin vücut yüzey alanına göre z skorları belirlenmelidir. Kawasaki hastalığı şüphesi duyulan olguların iki boyutlu ekokardiyografik değerlendirilmesinde; LMCA, sol ön inen koroner arter (LAD), sol sirkumfleks koroner arter (LCX), proksimal, orta, distal segmentleri ile sağ koroner arter (RCA) ve arka inen koroner arterlerin görüntülenmesine odaklanılmalıdır. (48) Tüm ana koroner segmentlerin görüntülenmesi için çaba gösterilmelidir. Koroner anevrizmaların bulunduğu bölgelerin sıklığı sırasıyla şu şekildedir; proksimal LAD ve proksimal sol koroner arter (LCA), bunları sırasıyla LMCA, LCX ve son olarak da distal RCA ve RCA ile arka inen koroner arter arasındaki kavşak takip eder (51). Anevrizmanın sayısı, bölgesi ve intraluminal trombus olup olmadığı da değerlendirilmelidir. Koroner arter anevrizması hastalığın 10. gününden sonra gelişir. Anevrizma belirmeden önce koroner arteriti gösteren bulgular şunlardır; perivasküler ekojenite artışı, parlaklık, ektazi ve koroner arter seyrinde normal incelenmenin olmaması. Sol ventrikül (LV) boyutlarında artma ile birlikte sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalma miyokardit neticesinde görülebilir. Bunlara ek olarak hafif mitral kapak yetersizliği (%25) ve perikardiyal effüzyon gözlemlenebilir.

Komplike olmayan vakalarda 1 ile 2 hafta içerisinde ve tedaviden 4-6 hafta sonra ekokardiyografi tekrarlanmalıdır. Koroner arter anormallliği olan (z skoru>2.5) vakalarda tromboz riski olmaması için daha sık ekokardiyografi ile görüntülenmesi önerilir (haftada en az 2 kez). Koroner arter trombozunu saptamak için genişleyen büyük ya da dev anevrizmaları olan vakalara, hastalığın ilk 45 gününde haftada en az bir kez ekokardiyografi yapılması makul olabilir. Ardından hastalığın başlangıcından 3. ayna kadar aylık ekokardiyografi görüntülenmesi yapılmalıdır (51). Çünkü anevrizmaların hızlı bir şekilde genişlemesiyle zaman içinde tromboprofilaksinin yükselmemesi morbidite ve mortalitenin temel nedenidir.

Koroner damarlarda belirgin tutulum, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu veya kapak yetmezliği varsa 6-12 ay aralarla ekokardiyografi tekrarlanmalıdır.

Koroner arter anevrizması geliştirme riski bakımından yüksek risk grubunda olan çocukları belirlemek için birçok skorlama sistemi yapılmıştır. Ateşin devam etmesi vaskülitin ciddiyetini belirlemede önemlidir. Koroner arterlerin tutulumu için Japon Sağlık Bakanlığı'nın belirlediği kriterler:

- a. Koroner arter çapının 5 yaşından kk olan çocuklarda 3 mm, 5 yaş ve daha byk çocuklarda 4 mm'nin üzerinde olması,
- b. Bir koroner arter segmentinin i çapının komşu segmentin 1,5 katı olması,
- c. Koroner arter lümeninin düzensiz olmasıdır.

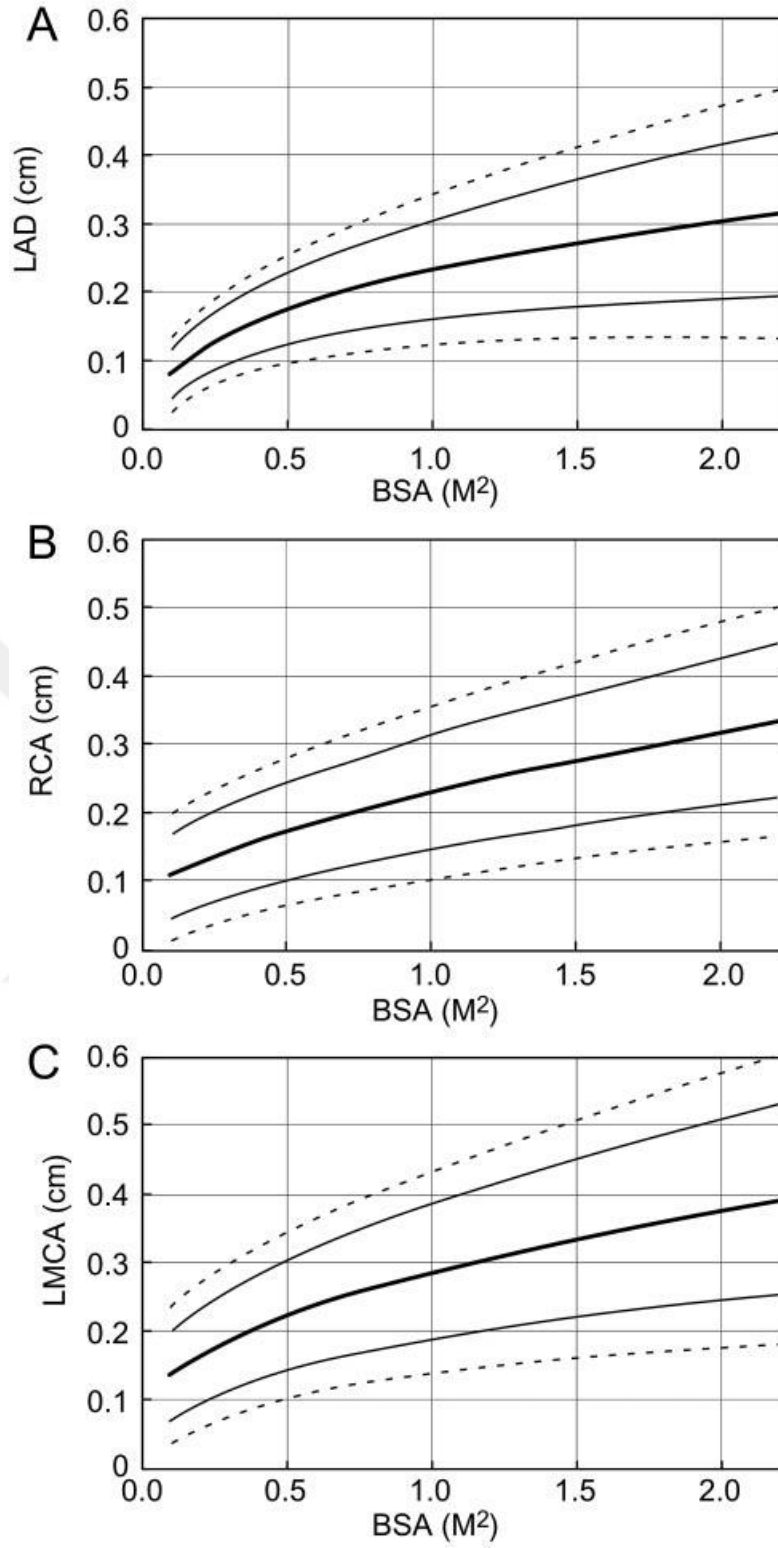
Ancak bu kriterlerle koroner arter tutulumlarının gösterilmesinde eksiklikler olduğu için Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından kabul edilen vct yüzey alanına göre hesaplanmış proksimal koroner arter segment çapları kullanılmaktadır. (şekil 1)

Koroner arter anevrizması gelişme riskini gösteren Harada ve arkadaşlarının oluşturduğu Harada skorlaması Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından da kabul edilmektedir.

Harada skorlamasına göre:

- 1) lökosit sayısı $>12.000/mm^3$,
- 2) trombosit sayısı $<350.000/mm^3$,
- 3) CRP $>3+$,
- 4) hematokrit $<35\%$,
- 5) albumin $<3,5$ g/dl
- 6) hasta yaşının 12 ay veya altında olması
- 7) erkek cinsiyet olmasıdır.

Hastalığın ilk dokuz gününde bu kriterlerden dördünün bulunması koroner arter anevrizması gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterir ve bu hastalara IVIG tedavisi verilmesi önerilmektedir. Eğer dörtten az sayıda kriter mevcutsa ve semptomlar devam ediyorsa skorlama günlük olarak tekrarlanır (13,14,44).



Şekil 1: 18 Yaş altı çocukların vücut yüzey alanına göre koroner arter boyutları, ± 2 ve ± 3 standart deviasyonları (LCMA: Sol ana koroner arter, RCA. Sağ ana koroner arter, LAD:sol anterior inen koroner arter)

9. Tanı

Kawasaki hastalığının tanısı, özgül klinik bulgu ya da laboratuvar testi olmadığından klinik kriterlere göre konulur. Çocukluk çağı vaskülitlerini sınıflayan EULAR/PreS konsensus kriterlerine göre Kawasaki hastalığı tanısı, beş günden uzun süren ateş ile birlikte ekstremitte değişikliklikleri (Akut fazda el, ayakta eritem ve ödem; subakut fazda el ve ayak parmaklarında periungual cilt soyulmaları), polimorfik ekzantem, bilateral eksüdatif olmayan konjonktivit, dudak ve ağız boşluğunda eritem, dudaklarda çatlama, çilek dili, oral ve faringeal mukozada kızarıklık ve lenfadenopati varlığında konulur. Beş günden uzun süren ateşe bu bulgulardan dördü eşlik ediyorsa komplet Kawasaki hastalığı, daha az bulgu eşlik ediyorsa inkomplet Kawasaki hastalığı olarak tanımlanır. Ateş ve ekokardiyografide koroner arter tutulumu varlığında dört kriterden daha az bulgu olması da tanı için yeterlidir. Tablo 2’ de Kawasaki hastalığının klasik tanı kriterleri gösterilmektedir.

Tablo 2: Kawasaki hastalığının tanı kriterleri

1. En az beş gün devam eden sebebi bulunamayan antipiretik ve antibiyotiklere yanıt vermeyen ateş
2. Aşağıdaki kriterlerden en az dördü; • Belirgin eksüdasız iki taraflı bulber konjunktival hiperemi • Ağız ve farenkste eritem, çilek görünümlü dil ve çiğ et görünümünde kırmızı, çatlamış dudaklar • Morbiliiform, makülopapüler ya da skarlatiniform olabilen ya da eritema multiformeyi andırabilen, polimorf, yaygın, eritemli döküntü • Ekstremitte değişikliklikleri (Akut fazda avuç içi ve ayak tabanında eritem, eller ve ayaklarda ödem; subakut fazda el ve ayak parmaklarında periungual cilt soyulmaları • Tek taraflı, en az 1.5 cm çapında bir veya daha büyük servikal lenfadenopati
3. Benzer bulgulara neden olabilecek diğer durumların dışlanması
Beş gün veya daha uzun devam eden ateşle birlikte yukarıda sayılan beş temel bulgudan en az dördü mevcutsa Kawasaki hastalığı tanısı konulur. Beş gün veya daha uzun devam eden ateşle birlikte dörtten az temel bulgu yanında iki boyutlu eko veya anjiyografi ile saptanan koroner arter tutulumu varsa Kawasaki hastalığı tanısı konulur. Dört veya daha fazla temel kriterle birlikte ateş varsa hastalığın 4. gününde de tanı konulabilir.

Diğer klinik bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir. Bu bulgular kardiyak ve ekstrakardiyak olarak ayrılır.

Kardiyak bulgular:

Kawasaki hastalığının akut fazında kardiyovasküler bulgular öne çıkabilir. Bunlar uzun süreli morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. Akut fazda, perikardiyum, miyokardiyum, endokardiyum, kapakçıklar ve koroner arterler etkilenebilir. Bazen Kawasaki hastalığı olup miyokardiyal fonksiyonu zayıf olan hastalar, düşük kardiyak output sendromu veya şok ile ortaya çıkabilir. Elektrokardiyografi aritmi, uzamış PR intervali veya nonspesifik ST ve T dalga değişikliklerini gösterebilir.

Ekstrakardiyak bulgular:

Kawasaki hastalığı olan hastalarda birçok ekstrakardiyak klinik bulgu görülebilir. Artrit veya artralji, hastalığın ilk haftasında meydana gelebilir ve daha çok küçük eklemleri tutar. Kawasaki hastalığı olan çocuklar, diğer ateşli hastalıkları olan çocuklardan daha fazla huzursuzdurlar. Geçici tek taraflı periferik fasiyal sinir felci nadiren görülür. Akut Kawasaki hastalığı sırasında geçici yüksek frekanslı sensorinöral işitme kaybı oluşabilir. İshal, kusma ve karın ağrısı dâhil olmak üzere gastrointestinal şikâyetler yaklaşık üçte birinde meydana gelir. Nadiren, Kawasaki hastalığı akut batın olarak ortaya çıkabilir. Hepatomegali ve sarılık oluşabilir. Akut safra kesesi hidropsu hastalığın ilk 2 haftası boyunca hastaların %15'inde görülür ve abdominal ultrason ile tanımlanabilir. Bacille Calmette-Guérin (BCG) ile daha önce yapılan bir aşılamada yerinde eritem görülebilir. Nadir bulgular olarak testislerde ödem, pulmoner nodüller ve infiltratlar, plevral efüzyon ve hemofagositik sendrom görülebilir (51).

Tablo 3: Kawasaki hastalığında diğer klinik bulgular

<i>Kardiyovasküler sistem</i>	• EKG’de uzamış PR intervali veya nonspesifik ST ve T dalga değişiklikleri • Konjestif kalp yetmezliği, miyokardit, perikardit, kalp kapak regürjitasyonu • Aritmi • Koroner arter dışı orta boy arterlerde anevrizma • Reynaud fenomeni • Periferik gangren
<i>Genitoüriner sistem</i>	• Üretrit
<i>Santral sinir sistemi</i>	• Aşırı huzursuzluk • Aseptik menenjit • Sensörinöral işitme kaybı
<i>Kas-iskelet sistemi</i>	• Artrit, artralji
<i>Gastrointestinal sistem</i>	• Diyare, kusma, karın ağrısı • Hepatik disfonksiyon, tıkanma sarılığı • Safra kesesi hidropsu
<i>Diğer bulgular</i>	• Hafif anterior üveit • BCG aşısı yerinde hiperemi ve endürasyon

10. İnkomplet Kawasaki Hastalığı

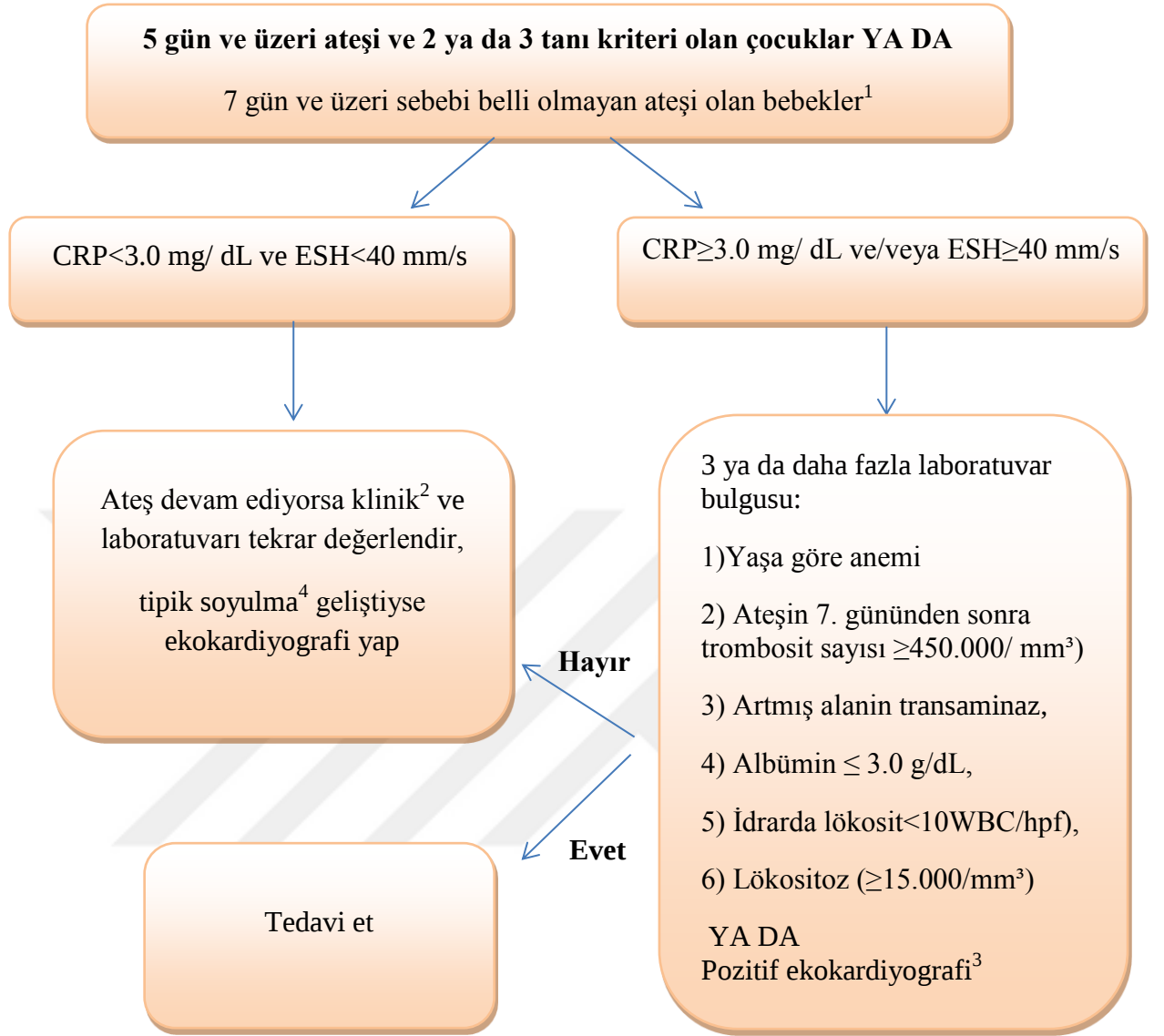
Beş günden uzun süren ateşe, dört klinik kriterden az sayıda kriter eşlik ediyorsa bu vakalar İnkomplet Kawasaki hastalığı olarak tanımlanır. İnkomplet Kawasaki hastalığı süt çocukları ve küçük çocuklarda büyük çocuklara göre daha sık görülür. Özellikle altı ay ve daha küçük süt çocuklarında Kawasaki hastalığının diğer bulguları olmadan sadece uzun süreli ateş görülme ihtimali yüksektir. Bu hastalar koroner arter anevrizması gelişimi açısından oldukça risklidir.

Son kılavuzlara göre, özellikle Kawasaki Hastalığı düşünülmesi gereken şu bebekler ve çocuklara dikkat edilmelidir (51):

- Uzun süren ateş ve huzursuzluğu olan 6 aydan küçük bebekler,
- Uzun süreli ateş ve açıklanamayan aseptik menenjitisi olan bebekler,
- Uzun süreli ateş ve açıklanamayan veya kültür negatif şoktaki bebekler veya çocuklar,
- Antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ateşi ve servikal lenfadeniti olan bebekler veya çocuklar,
- Uzun süreli ateşi ve antibiyotik tedavisine cevap vermeyen retrofarengeal veya parafarengeal flegmonu olan bebekler veya çocuklar.

Kawasaki hastalığının yönetiminde erken tanı koyma oldukça etkilidir. Bu sebeple inkomplet formların ortaya çıkarılmasının önemi büyüktür. Temel klinik belirtilerin eksik olması nedeniyle Kawasaki hastalığının tanısının atlanması veya gecikmesi halinde ortaya çıkabilecek özellikle kardiyak komplikasyonlar ve erken dönemde verilen IVIG tedavisinin faydası hesaba katılarak, hastalığın bütün kriterlerinin tamamlanması beklenmemelidir. Diğer klinik ve laboratuvar bulguları göz önünde bulundurularak tedavinin hemen başlanması hususunda karara varılmalıdır. İnkomplet Kawasaki hastalığına yaklaşım için AHA (Amerikan Kalp Birliği)'nin oluşturduğu algoritma Şekil 2'de verilmiştir. Buna göre İnkomplet Kawasaki hastalığı düşünüldüğünde bazı laboratuvar testleri tanıda yardımcıdır. Akut faz reaktanlarında artışın (CRP >3 mg/dl, ESH >40mm/saat) olması anlamlıdır. Lökosit sayısının >15.000/mm³, anemi, trombosit sayısının 7. günden sonra >450.000/mm³, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, albümin $\leq$ 3gr/dL ve idrarda >10 lökosit/hpf bulunması inkomplet vakalar açısından anlamlı laboratuvar bulgularıdır. Akut faz reaktanları pozitif ve birlikte 3 veya daha fazla anormal laboratuvar testi bulunan hastalara ekokokardiyografi sonuçlarına göre tedavi uygulanabilir. Bir veya iki anormal laboratuvar testi pozitif olsa bile anormal ekokokardiyografi bulguları olan hastalara tedavi verilmelidir. Özellikle 6 ay ve daha küçük süt çocuklarında Kawasaki hastalığının diğer bulguları olmadan sadece uzun süreli ateş görülme ihtimali yüksektir. Bu hastalar koroner arter anevrizma gelişmesi açısından oldukça risklidir. Bu sebeple küçük çocuklarda yedi günü aşan ateş bulunuyorsa gerekli laboratuvar testleri ve ekokokardiyografi yapılmalıdır.

İnkomplet Kawasaki Hastalığına Yaklaşım Algoritması



Şekil 2: İnkomplet Kawasaki Hastalığına Yaklaşım

1. 6 aylık ve ya daha küçük süt çocuklarında 7 gün ve üzeri ateş durumunda klinik kriterler bulunmasa bile laboratuvar analizleri yapılmalı ve inflamasyonu gösteriyorsa ekokardiyografi çekilmelidir.
2. Hastanın klinik değerlendirmesi Kawasaki kriterlerine göre yapılmalıdır.(Tablo 2.2) Kawasaki hastalığını düşündürmeyen bulgular arasında eksüdatif konjunktivit, eksüdatif farenjit, büllöz veziküler döküntüler ve jeneralize lenfadenopati vardır.
3. Ekokardiyografi şu üç durumun birinin varlığında pozitif kabul edilir: a)LAD veya RCA'nın z skorlamasının ≥ 2.5 olması b) Japon sağlık Bakanlığının kriterlerine göre anevrizma ile uyumlu lezyon tespit edilmesi c)Perivasküler parlaklık, damarın incelmesinin gözlenmemesi, sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, mitral yetersizlik, perikardiyal efüzyon ve LAD veya RCA z skorunun 2-2.5 olması durumlarının üçü gözlenmişse
4. Tipik soyulma tırnak yataklarından başlamaktadır.

11. Ayırıcı Tanı

Kawasaki hastalığına benzer klinik bulguların görüldüğü hastalıklar kızamık, enterovirüs, adenovirüs gibi viral enfeksiyonlar, kızıl, stafilokoksik soyulmuş deri sendromu, toksik şok sendromu, bakteriyel servikal lenfadenopati, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları, Steven-Johnson sendromu, kayalık dağlar lekeli humması, leptospiroz, sistemik juvenil idiyopatik artrit, civaya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak sayılabilir. (Tablo 4)

Hastalığın başlangıcından yedi gün sonra akut faz reaktanları ve trombosit sayısı normal ise virüs nedenli enfeksiyon olma ihtimali artmıştır (51). Adenovirus enfeksiyonları; eksudatif farenjit ve eksudatif konjunktivit görülmesi ile Kawasaki hastalığından farklılık gösterir. Kızamıkta eksudatif konjunktivit, koplik lekeleri görülmesi, döküntünün yüz ve kulak arkasından başlaması, sedimentasyon ve CRP'nin normal olması Kawasaki hastalığından ayırımında önemlidir. Kızıl, Kawasaki hastalığına çok benzer klinik bulgular göstermesine rağmen Kawasaki tanılı hastalar çok daha huzursuzdurlar. Ayrıca kızılta göz bulguları daha nadirdir ve hastalarda antibiyotik tedavisine 24-48 saat içinde hızlı bir yanıt söz konusudur. Ancak Kawasaki hastalığında bu hızlı yanıt oluşmaz. Kızamıkta eksudatif konjunktivit, koplik lekeleri görülmesi, döküntünün yüz ve kulak arkasından başlaması, sedimentasyon ve CRP'nin normal olması Kawasaki hastalığından ayırımında önemlidir. Toksik şok sendromunda ise hipotansiyon, böbrek ve karaciğer yetersizliği, koagülopati miyozit, pansitopeni ve fokal Staphylococcus aureus enfeksiyonları görülür. Sistemik juvenil idiyopatik artritte ateş ve döküntü ile beraber yaygın lenfadenopati ve hepatosplenomegali tabloya eşlik eder. Kayalık dağlar ateşli hummasında baş ağrısı, kas ağrısı, ekstremitelerde peteşiler ve döküntü vardır. Leptospirozda; ateş ve baş ağrısı görülmesinin ardından asemptomatik bir dönem mevcuttur, hastalığın geç döneminde ise karaciğer ve böbrek yetersizliği gelişebilir. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında Kawasaki hastalığında görülmeyen ağızda ülserasyonlar ve periorbital ödem gözlenir. Ayrıca Kawasaki hastalığında yaygın lenfadenopati, veziküler veya büllöz erüpsiyonlar ve faringeal eksuda beklenmez.

Tablo 4: Kawasaki hastalığının ayırıcı tanısı

<i>İnfeksiyöz</i>
• Kızıl, Kızamık, Kızamıkçık, Adenovirus, Enterovirus, Epstein-Barr virüs, Sitomegalovirüs • Roseola infantum (6.hastalık) • Meningokoksemi • Kayalık dağlar lekeli humması • Toksoplazmozis, Leptospirozis • Stafilokoksik soyulmuş deri sendromu • Toksik şok sendromu • Bakteriyal servikal lenfadenopati
<i>İnflamatuvar</i>
• Juvenil idiyopatik artrit • Poliarteritis nodosa • Behçet hastalığı
<i>Hipersensitivite reaksiyonları</i>
• Steven-Johnson sendromu • İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları • Civaya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu (acrodynia)

12. Tedavi

Akut fazda tedavi hedefi, inflamasyonu ve arteriyel hasarı azaltmak ve koroner arter anormallikleri olanlarda trombozu önlemek içindir.

Kawasaki hastalığının temel tedavisi, klinik çalışmalarla kanıtlanan asetilsalisilik asit (ASA) ile birlikte tek yüksek dozlu IVIG tedavisidir (14, 15, 44). Tek başına ASA tedavisinin koroner arter anormalliklerini önlemediği bilinmektedir (50).

Ateşi ve dört kriterden az tanı kriteri olan inkomplet Kawasaki hastalığı şüphesi olan çocuklarda hangi hastaların tedavi alması gerektiği ile ilgili AHA (Amerikan Kalp Birliği) tarafından oluşturmuş bir algoritma mevcuttur. (Şekil 2.)

IVIG ateşin başlamasından sonraki ilk 10 gün, verilebilirse 7 gün içinde verilmelidir. Ateşin 10. Gününden sonra Kawasaki hastalığı tanısı alan geç tanı

Kawasaki hastaları halen enflamasyon bulguları ve akut faz reaktanları artmış seyrediyorsa tedavi almaları gerekmektedir. Tekrarlayan Kawasaki hastalığında da IVIG ve ASA ile standart tedavi uygulanmalıdır (51).

a. Birincil Tedaviler

(1) İntravenöz immünglobulin (IVIG) :

Koroner arter anormalliklerinin prevalansını azaltmak için Kawasaki hastalığının akut fazında uygulanan IVIG'in etkinliği oldukça iyidir. Plasebo ile yapılan çalışmalar IVIG ile tedavi edilen hastalarda yeni koroner arter anormalliklerinde belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir. Bu hastalığın tedavisinde IVIG'in etki mekanizması bilinmemektedir. IVIG'in genel bir antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu görülmektedir. Olası etki mekanizmaları arasında sitokin üretiminin modülasyonu, toksinlerin etkisizleştirilmesi, düzenleyici T hücre aktivitesinin güçlendirilmesi, antikor sentezinin baskılanması ve anti-idiotipik antikorların sağlanması sayılabilir (55).

Hastalar, asetilsalisilik asit ile birlikte genellikle 10 ila 12 saat arasında tek bir infüzyon olarak 2 g/kg IVIG ile tedavi edilmelidir.

IVIG havuzlanmış donör plazmasından üretilen biyolojik bir üründür. Son zamanlarda, özellikle AB kanı olan bireylerde IVIG uygulamasının komplikasyonu olarak Coombs pozitif hemolitik anemi bildirilmiştir (54, 56-58). Aseptik menenjit bir diğer nadir görülen yan etkidir, ancak nörolojik sekel olmaksızın hızla düzelir (59).

Kızamık, kabakulak ve suçiçeği bağışıklamalarının, yüksek doz IVIG aldıktan sonra 11 ay boyunca ertelenmesi gerekir. Ancak, kızamığa maruz kalma riski yüksek olan çocuklara, daha önce aşılama yapabilir ve yetersiz serolojik yanıtı olanlar daha sonra IVIG uygulamasından en az 11 ay sonra tekrar aşılanabilirler (13).

Hastalığın ilk 10 günü içinde yüksek doz IVIG rejimleri ile tedavi edildiğinde bile, çocukların %20'si proksimal LAD veya proksimal RCA'da Z-skoru ölçütlerinde geçici koroner arter dilatasyonu geliştirecek, %5'i koroner arter anevrizması geliştirecektir ($Z > 2,5$), ve %1 Japon Sağlık Bakanlığı Kriterleri'ne göre dev anevrizmalar geliştirecektir. Hastaların daha büyük bir yüzdesi (%30), Z skoru 2.0 kesme noktası kullanıldığında koroner arter dilatasyonu olarak sınıflandırılacaktır (51).

IVIG infüzyonunun tamamlanmasından sonra hastaların üçte ikisi 24 saat, %90'ı 48 saat içerisinde ateşi düşer (50).

Eritrosit sedimentasyon hızı IVIG tedavisi ile artmaktadır ve bu nedenle IVIG tedavisine yanıtı değerlendirmek için kullanılmamalıdır. Tek başına sürekli yüksek ESH, IVIG direncinin bir işareti olarak yorumlanmamalıdır (Sınıf III; Kanıt C Düzeyi).

(2) Asetilsalisilik asit (ASA):

ASA uzun yıllardır Kawasaki hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır. ASA önemli antiinflamatuvar aktiviteye (yüksek dozlarda) ve antiplatelet aktiviteye (düşük dozlarda) sahip olmasına rağmen, koroner anormalliklerin gelişme sıklığını azaltmamaktadır (50) (60). Hastalığın akut fazında, her 6 saatte bir ASA verilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde toplam günlük 80 ila 100 mg/kg, Japonya ve Batı Avrupa'da 30 ila 50 mg /kg verilir. Hastanın ateşi normale döndükten 48-72 saat sonra aspirin dozu antiagregan tedavi olan günde 3-5 mg/kg, tek doza geçilir. Bazı merkezler yüksek doz aspirini hastalığın 14. gününe kadar vermeyi tercih etmektedir. Antiagregan dozda aspirin tedavisine hastada koroner arter değişikliği olmadığı kanıtlanana kadar 6-8 hafta süreyle devam edilir. Koroner arter tutulumu olanlarda aspirin süresiz olarak antiagregan dozda verilmelidir (51).

Yüksek doz aspirin alanlarda kanda salisilat düzeyi kontrolleri yapılması önerilmektedir.

İbuprofen ASA tarafından indüklenen trombosit inhibisyonunu geri dönüşümsüz olarak antagonize eder; Bu nedenle, antiplatelet etkileri nedeniyle ASA kullanan koroner arter anevrizmalı çocuklarda ibuprofen kullanılmamalıdır (51).

Reye Sendromu:

Reye sendromu akut noninflamatuvar ensefalopati ve yağlı dejeneratif karaciğer yetmezliği ile giden nadir fakat ciddi bir hastalıktır. Yüksek dozda aspirin kullanılan çocuklarda suçiçeği ve influenza enfeksiyonuyla birlikte Reye sendromu görülme riski fazladır. Düşük dozda aspirin kullananlarda Reye sendromu geçirme riski bilinmemektedir. Bu nedenle uzun süreli aspirin almakta olan 6 ay ile 18 yaş arasındaki çocuklarda yıllık inaktif influenza aşısı olmalıdır. Kawasaki hastalarında suçiçeği ya da influenza olması olası ateşli bir hastalık geçirme ya da bu hastalıkları geçiren kişilerle karşılaşma durumunda, aspirin kesilerek yerine dipiridamol (2-6 mg/kg/gün, üç eşit doza bölünerek) veya klopidoğrel (1 mg/kg/gün, en çok 75 mg/gün) gibi başka bir antiagregan ilaç verilmelidir.

b. Primer Ek Tedaviler

Koroner arter anevrizmalarının gelişmesi için yüksek risk altında olan hastaların primer yardımcı tedaviden faydalanabileceği düşünülmektedir.

(1) Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler, diğer vaskülit şekillerinde tercih edilen tedavi olmasına rağmen, Kawasaki hastalığında kullanımı tartışmalıdır (61). Kortikosteroidler ilk kez 1984'de IVIG'in etkinliğinin yayınlanmasından önce kullanılmaktaydı. Ancak çalışmalarda hiç bir kötü etki ya da olası yarar gösterilememiştir (62). Tek başına heparin ile karşılaştırıldığında yüksek doz intravenöz metilprednizolon ve heparin ile yapılan randomize bir çalışmada Kijima ve ark. steroid tedavisinin koroner arter anormalliklerinde daha fazla iyileşme ile ilişkili olduğunu bulmuştur (63). Retrospektif bir derlemede Shinohara ve arkadaşları, prednizolon içeren tedavi rejimlerinin, daha kısa ateş süresi ve daha düşük koroner arter anevrizması prevalansı ile ilişkili olduğunu bulmuştur (64). IVIG (ardışık 2 gün boyunca 1 g / kg) ve ASA (30 mg/kg/g) artı intravenöz prednizolon (2 mg/kg/g) ile tedavi edilen 178 çocukta yapılan prospektif randomize bir çalışmada Inoue ve arkadaşları steroid alan grupta koroner arter anormalliklerinde azalma, ateş süresinin kısalması ve CRP düzeylerinde daha hızlı düşüş bildirmiştir (65).

IVIG ve ASA tedavisine kortikosteroid tedavisi eklenmesinin yüksek IVIG direnci olan Japon çocuklarında koroner arter anormalliklerini, ateşin süresini ve inflamasyonu azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (66). Ancak IVIG direncini gösteren Japon skorlama sistemi Kuzey Amerika toplumu açısından sensitivitesi düşük bulunmuştur (67). Bu sebeple daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

(2) İnfliximab:

Japonya'daki çalışmalar, akut Kawasaki hastalarının plazmasında proinflamatuvar sitokin TNF- α düzeylerinin yüksek olduğunu belgelemiştir (68). Koroner arter anormallikleri olan hastalarda seviyeler en yüksek seviyede saptanmıştır. TNF-a'ya yüksek afinite ile bağlanan kimerik bir monoklonal antikor olan infliksimab, pediatrik hastalar için onaylanan ilk anti-TNF-a monoklonal antikor tedavisi olmuştur. Çok sayıda vaka bildirimi ve küçük bir seri infliximab'ın yüksek dirençli KH'da inflamasyonu durdurmak için başarılı bir şekilde kullanıldığını tanımlamıştır (69),

(70). Çalışmalarda IVIG tedavisine infliximab eklenmesinin güvenilir olduğu ancak ateşin tekrarlamasını azaltmadığı gösterilmiştir (71).

(3) Etanercept:

Etanercept ile yapılan çalışmalar halen sürmektedir. Etanerceptin kullanılması ile ilgili öneriler klinik çalışmanın sonuçlarının yayınlanmasını beklemektedir. Etanerceptin potansiyel avantajı, sekonder enfeksiyonlar söz konusu olduğunda daha kısa yarı ömürlü olması olabilir (72).

c. IVIG Direnci

IVIG direnci; IVIG infüzyonu bitiminden 36 saat sonra ateşin devam etmesi anlamına gelir. Bu oran %10 ila 20 arasındadır. IVIG'in etki mekanizması tam bilinmediğinden IVIG direncinin immünolojik temeli de çözülememiştir. Fc gamma reseptör polimorfizmi gibi genetik sebepler IVIG direncinde rol oynamaktadır (31, 73, 74).

(1) IVIG Direnci Tedavisi:

(a) İkinci doz IVIG verilmesi

IVIG'in doza bağlı etkisinden ötürü çoğu uzman 2. doz 2g/kg IVIG ile tedaviyi önermektedir. Bununla ilgili retrospektif çalışmalar mevcut olsa da yeterli randomize çalışma yoktur (75,76).

(b) Kortikosteroidler

Kortikosteroidler de KH'nın standart tedavisine yanıt vermeyen hastalarda kullanılırlar. Furukawa ve ark.ları 63 IVIG dirençli hastanın 44'üne intravenöz metilprednizolon (30 mg/kg/g 3 gün) ardından 7 güne tamamlanan oral metilprednizolon vermiş, 19 hastaya da 2. doz IVIG vermiştir. Bu hastalar arasında koroner arter anormalliği ve tedavi başarısızlığı oranı benzer bulunmuştur. Ogata ve ark.nın yaptığı çalışmada steroid alan grupta daha kısa ateş süresi ve maliyet ortaya çıkmıştır. Japon çalışmalarında daha uzun süreli steroid kullanımı seyrine bağlı iyileşmiş sonuçların, IVIG'e yanıt vermeyen hastalar için farklı steroid rejimlerini karşılaştıran klinik çalışmalar olmamasına rağmen, kalıcı vasküler inflamasyonun baskılanmasına atfedilebileceği varsayılmaktadır. Bu nedenle en uygun steroid tedavi

yöntemi bilinmemektedir ve hem pulse hem de uzun süreli steroid tedavisi seçenek olarak kalmaya devam etmektedir (51).

(c) İnfliximab

Retrospektif yapılan verilere dayanarak, İnfliximab dirençli hastalar için ikinci bir IVIG infüzyonuna alternatif olarak düşünülebilir (77,78).

(d) Diğer tedaviler

İkinci doz IVIG, steroid veya infliksimab infüzyonuna cevap veremeyen yüksek derecede enflamasyonlu hastalar, enflamasyonu kontrol etmek için ek tedavi gerektirir.

i. Siklosporin

Siklosporin spesifik bir kalsinörin inhibitörüdür. Japonya’da az sayıda hasta gruplarında kullanılmıştır ancak bu küçük çalışmalar siklosporinin birkaç ciddi yan etkiye sahip olduğunu göstermiştir (58, 79, 80). Hamada ve ark. yaptığı “KAICA” çalışmasında; IVIG’e karşı direnç gelişmesi beklenen vakalarda IVIG ve siklosporinin kombine kullanımı koroner arter sonuçları açısından güvenli ve yararlı bulunmuştur (81). Siklosporin veya takrolimus gibi kalsinörin inhibitörlerinin koroner arter anevrizması oranını düşürüp düşürmediğini belirlemek için daha fazla randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

ii. Diğer monoklonal antikor tedavisi

İki olgu sunumunda, yüksek dirençli KH tedavisi için insan IL-1 reseptör antagonistinin rekombinant, non-oksidatlanmış bir formu olan anakinranın başarılı bir şekilde kullanıldığı gösterilmiştir (82, 83).

iii. Plazma Değişimi Tedavisi

KontROLSÜZ klinik çalışmalarda plazma değişiminin IVIG'e dirençli hastalarda etkin bir tedavi olduğu ve koroner arter anevrizmalarının görülme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (84, 85). Ancak riskleri nedeniyle, tüm tıbbi tedavileri başarısız olan hastalar için plazma değişimi yapılmalıdır.

iv. Sitotoksik Ajanlar

Oral steroidlerle birlikte siklofosfamid gibi sitotoksik ajanlar, özellikle refrakter akut KH'li istisnai hastalar için kullanılmıştır (86). Bu tedavi, diğer ciddi vaskülitleri tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır. KH'de kullanımıyla ilgili yeterli miktarda siklofosfamid çalışması yoktur, ancak sitotoksik ajanların riskleri nedeniyle, kullanımının sadece diğer ajanlara dirençli olan en ağır vakalarda olması gerektiği şeklindedir.

d. Koroner arter trombozu tedavisi

Arteriyel lümeni tam veya kısmi tıkanmış olan koroner arter trombozlarında, trombolitik tedavi veya kardiyak kateterizasyon yapılmalıdır. Trombolitik ajanlar düşük doz heparin ve düşük doz ASA ile birlikte uygulanırken kanama açısından dikkatle takip edilmelidir. Yüksek tıkanma riski olan hastalarda düşük doz trombolitik tedavi ve abciximab kombinasyonu düşünülebilir (51).

13. Uzun süreli izlem

Kawasaki hastalığında prognozu kardiyak tutulum belirlediğinden düzenli kardiyoloji poliklinik kontrolleri oldukça önemlidir. Uzun süreli izlemde Amerikan Kalp Birliği önerileri tüm dünyada kabul görmektedir. (Tablo 2.5)

Koroner tutulumu olmayan veya geçici tutulumu olan hastalarda 6-8 hafta sonra aspirin kesilir. Takipte herhangi bir tanısal teste gerek yoktur. Bu olgulara periyodik izlem önerilir. Eğer koroner arter anevrizması varsa, düşük doz aspirin sürekli kullanılır. Geniş bir anevrizma varsa aspirin ve warfarin birlikte kullanılmalıdır. Amerikan Kalp Birliği uzun süreli tromboprofilaksi kullanımı rehberi Tablo 2.6' da belirtilmiştir.

Koroner arter anevrizması bulunan hastalarda değişik derecelerde aktivite kısıtlaması gerekir. Bu hastalarda 1-2 yıl aralarla egzersiz testi veya miyokard perfüzyon değerlendirilmesi yapılmalıdır. İlk 6-8 hafta koroner arter tutulumu yoksa ekokardiyografi takibine gerek yoktur. Eğer koroner damarlarda belirgin tutulum, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu veya kapak yetersizliği bulunuyorsa 6-12 ay aralarla ekokardiyografi tekrarlanmalıdır. Koroner arterlerde geniş anevrizması ve darlığı olup iskekiye işaret eden semptomları olan olgular, miyokard infarktüsüne ait kanıtları olanlar ve talyum sintigrafisi veya egzersiz testi pozitif olanlarda koroner anjiyo

yapılması gerekebilir. Nadiren koroner arter darlığına bağılı geri dönüşümlü iskemi bulguları olan hastalarda balon anjiyoplasti, rotasyonel atherektomi, stent veya bu girişimlerin kombinasyonu şeklinde perkütan girişimler gerekebilir. Ancak uzun süreli izlemde yeni darlık ve anevrizma oluşumu gözlenebilir. Nadiren koroner bypass cerrahisi gerekebilir, bunun için internal mammarial arter kullanılır. Çok küçük bir hasta grubunda ağır miyokardial disfonksiyon, ağır ventriküler aritmiler, ağır koroner arter lezyonu olanlarda kalp transplantasyonu gerekebilir (51).



Tablo 5: Uzun Süreli İzlem Algoritması

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 değerlendir	Her ziyarette danışmanlık	Değişiklik olmadan yaşa uygun danışma
2: sadece dilatasyon	Normalse 1 yıl sonra taburcu olabilir, devam ediyorsa her 2-5 yılda bir değerlendir	Hiçbir zaman	Hiçbir zaman	1.Yılda değerlendir	Her ziyarette danışmanlık	Değişiklik olmadan yaşa uygun danışma
3.1: küçük anevrizma yeni oluşmuş ya da kalıcı	6. ayda değerlendir sonrasında senelik takip	2-3 yılda bir	3-5 yılda bir düşün	1.Yılda değerlendir	Her ziyarette danışmanlık, teması sınırla	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler
3.2:küçük anevrizma, normale gerilemiş veya sadece dilatasyon	1-3 yılda bir değerlendir (ekokardiyografi ihmal edilebilir)	3-5 yılda bir	Uyarılabilir iskemi varsa düşünülebilir	1.Yılda değerlendir, 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 değerlendir sonra yıllık takip	1-3 yılda bir	2-5 yılda bir düşün	1.Yılda değerlendir	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtla,kendi kendini sınırlama	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler

Risk derecesi	İzlem sıklığı*	Efor testi**	Ek kardiyolojik değerlendirme sıklığı	Kardiyovasküler Risk faktörü Değerlendirme +	Fiziksel aktivite &	Gebelik danışmanlığı
4.2: Orta anevrizma, küçültülmüş anevrizma	Yıllık değerlendir	2-3 yılda bir	3-5 yılda bir düşün	Yıllık	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtla,kendi kendini sınırlama	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler
4.3:Orta anevrizma, normale gerilemiş veya sadece dilatasyon	1–2 yılda bir değerlendir (ekokardiyografi ihmal edilebilir.)	2-4 yılda bir	Uyarılabilir iskemi varsa düşünülebilir	Her iki yılda bir	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtla,kendi kendini sınırlama	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler
5.1: Büyük veya dev anevrizma, güncel veya kalıcı	3, 6, 9 ve 12. Ayda değerlendir,sonra 3-6 ayda bir	6-12 ayda bir	2-6 ay içinde bazal; her 1-5 yılda bir düşünebilir	Her 6-12 ayda bir	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtla,kendi kendini sınırlama	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler
5.2: Büyük veya dev anevrizmalar, gerilemiş orta anevrizma	Her 6-12 ayda bir değerlendir	Yıllık	2-5 yılda bir düşün	Yıllık	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtla,kendi kendini sınırlama	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler
5.3: Büyük veya dev anevrizma, küçültülmüş anevrizma	Her 6-12 ayda bir değerlendir	1-2 yılda bir	2-5 yılda bir düşün	Yıllık	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtla,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 değerlendir	2-3 yılda bir	2-5 yılda bir düşün	Her iki yılda bir	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtla,kendi kendini sınırlama	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler

Sarı renk sınıf IIA(yapılması uygun), turuncu renk sınıf IIB (yapılabilir) öneriyi temsil etmektedir.

*Öykü, fizik muayene, ekokardiyografi ve elektrokardiyografiyi içerir.

**Stres ekokardiyografi, stres elektrokardiyografisi, stres ile manyetik rezonans perfüzyon görüntüleme ve stres ile nükleer tıp perfüzyon görüntülemeyi içerebilir.

+ Her ziyarette genel sağlıklı yaşam danışmanlığı verilmelidir.

&Temas kısıtlamaları; antikoagülan veya çift antiplatelet tedavi alan hastalar için geçerlidir. Kendi kendini sınırlama; zorlama ya da baskı olmadan kendi makul aktivitelerine devam edebileceğini belirtmektedir.

Tablo 6: Uzun Dönem Tromboprofilaksi ve Medikal Tedavi Algoritması

Risk Derecesi	Düşük Doz ASA	Antikoagülan (warfarin/ LMWF)	İkili antitrombosit (ASA+ klopidoğrel)	Beta-bloker	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 şimdiki 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, LMWF; düşük moleküler ağırlıklı heparini göstermektedir. Yeşil renk sınıf I öneriyi (yapılması gerekli), sarı renk sınıf IIA öneriyi (yapılması uygun), turuncu renk sınıf IIB öneriyi (yapılabilir), kırmızı renk sınıf III öneriyi (yapılmamalı) belirtmektedir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif, tanımlayıcı ve gözlemsel olarak yapılan bu çalışmaya, 1 Ocak 2004 ile 1 Nisan 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Çocuk Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından Kawasaki hastalığı tanısı konulan ve yatırılarak tedavi edilen, yaşları 6 ay ile 8 yaş arasında değişen 66 hasta dâhil edildi. Dosyalardan ve bilgisayar sistemindeki epikrizlerden anamnez, fizik muayene, laboratuvar, ekokardiyografi bilgileri, hastalığın komplikasyonları, uygulanan tedavi, hastalığın prognozu, mortalitesi ve morbiditesi kaydedildi. Komplet Kawasaki hastalığı tanısı Amerikan Kalp Birliği tanı kriterleri olan beş günlük ateş ile birlikte en az dört (bilateral eksüdatif olmayan konjonktivit, lenfadenopati, polimorfik ekzantem, orofaringeal mukoza ve dudak değişiklikleri, ekstremitelerde eritem, ödem ve soyulma gibi değişiklikler) kriterin varlığına dayanılarak konuldu. Klasik tanı kriterlerin hastalarda görülme sıklığı değerlendirildi. Bu kriterlerin koroner arter tutulumu olan ve olmayan hastalardaki sıklığı karşılaştırıldı. Ateşli ve 4'den az klinik bulgusu ve koroner arter dilatasyonu veya anevrizması olan veya laboratuvar olarak sistemik enflamasyon bulgusunun (C-reaktif protein ≥ 3.0 mg/dL ve/veya ESH ≥ 40 mm/s) 3 yardımcı laboratuvar bulgusu ile birlikte olduğu vakalar (bunlar : (1) artmış alanin transaminaz, (2) albümin < 3.0 g / dL, (3) lökositüri (< 10 WBC/hpf), (4) yaş için anemi, (5) lökositoz ($\geq 15.000/\text{mm}^3$) ve (6) 7. günden sonra trombositoz ($\geq 450.000/\text{mm}^3$)) “İnkomplet” ya da “atipik” olarak değerlendirildi. Mevsim, yaş, cinsiyet özellikleri, ateş süreleri ile izlem süreleri kaydedildi. Klasik tanı kriterleri dışında hastalarda görülen diğer klinik bulgular da belirlendi. İnkomplet ve komplet vakalar laboratuvar, görülme sıklığı, yaş cinsiyet, klinik bulgular, ekokardiyografi bulguları koroner arter tutulumu açısından karşılaştırıldı.

Yüksek frekanslı problemlerle iki boyutlu ekokardiyografik inceleme, o dönemdeki Çocuk Kardiyoloji yandalı yapmakta olan uzman doktorlar ve öğretim üyeleri tarafından yapılmıştı. Başvuru, hastanın taburculuğuna kadar gūnaşırı, taburculuk sonrası birinci ay, altıncı ay ve onikinci aylarda ve bazı olgularda daha sık ve uzun süreli yapılan ekokardiyografik incelemeler koroner arter tutulumu ve diğer kardiyolojik patolojiler açısından değerlendirildi. Koroner arter tutulumu için Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından kabul edilen vūcūt yüzey alanına göre hesaplanmış proksimal koroner arter segment çapları kullanıldı. (Şekil 1) Bu tabloya

göre; koroner arter iç çapı 3-5 mm olması küçük anevrizma, 5-8 mm olması orta boy anevrizma, 8 mm'den büyük olması dev anevrizma olarak isimlendirilmiştir.

Hastalığın tanı ve izleminde önemli bulunan laboratuvar verilerden özellikle Hb, ALT, WBC, ESH, CRP, Na, Albümin, HDL, LDL, VLDL, TG, T.Kolesterol, tam idrar tetkiki, bazı olgularda Pro-BNP değerleri karşılaştırıldı. Tam kan sayımı, lazer ve reaktif empedans 29 yöntemlerine dayanan Cell-Dyn 3700 isimli cihazda çalışılmış idi. Tam kan sayımından elde edilen Hb yaşa göre olan alt sınır, WBC için 15.000/mm³'ün üstü, PLT için 450000/ mm³ üstü patolojik olarak kabul edildi. ESH için infrared barrier yöntemine dayanan SDM-60 cihazı kullanılmış idi. CRP ise turbidimetrik yöntem ile çalışılmış idi. ESH için 10 mm/saat'in üstü, CRP için 5 mg/L'nin üstü patolojik kabul edildi. CRP, ESH, Hb, ALT, Na, Alb, HDL, LDL, VLDL, trigliserid, total kolesterol, tam idrar tetkiki için başvurdaki değerler kaydedilirken trombosit ve lökosit için hem başvuru sırasındaki hem de ikinci haftadaki değerler, Pro-BNP için IVIG öncesi ve IVIG sonrası 3. gün değerleri kaydedildi. Koroner arter tutulumu ile Hb, WBC, PLT, ESH, CRP, Na, Alb, Pro-BNP değerleri arasındaki ilişki araştırıldı. Steril piyüri; tam idrar tetkikinde lökosit artışına rağmen idrar kültüründe üreme olmaması olarak tanımlandı. Hiponatremi; serum sodyum konsantrasyonunun 135 mmol/L'nin altında olması kabul edildi.

Standart tedavi uygulamaları ve komplike vakalardaki ek tedaviler belirtildi. Tedavi ile hastalık bulgularının kaybolması ancak izlemde tekrar ateş ve hastalık bulgularının ortaya çıkması rekürrens olarak kabul edildi.

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 21.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerinde sürekli değişkenler için ortalama değer, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler; kesikli değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmalarda, nonparametrik verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Non parametrik bağımlı gruplarda Wilcoxon ve Mcnemar testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

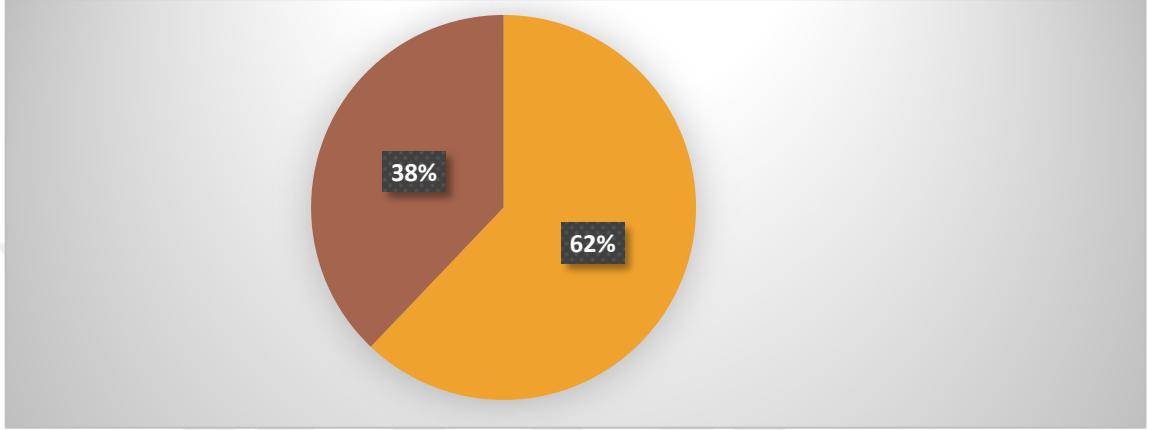
IV.ETİK KURUL ONAYI

Araştırma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.02.2019 tarihinde onaylandı. Etik Kurul dosya no: 2019/231



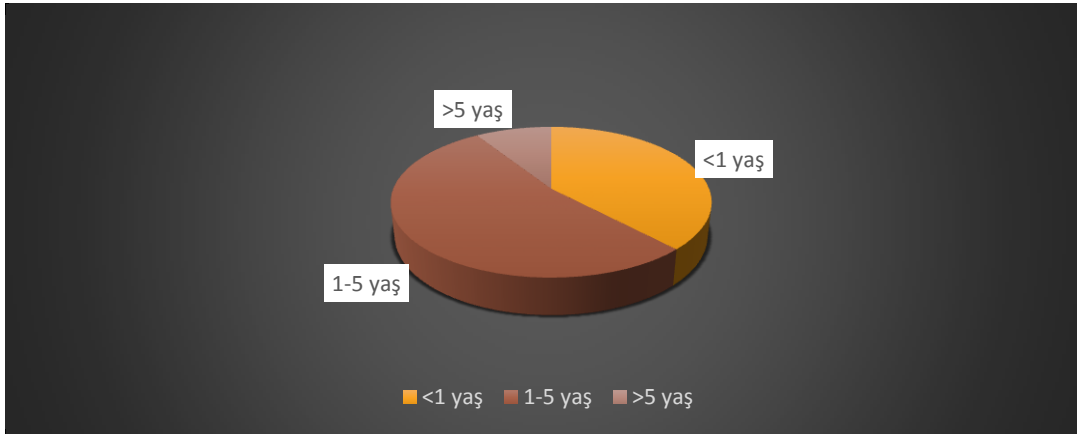
V. BULGULAR

2004-2019 yılları arasında Kawasaki hastalığı tanısıyla yatırılarak tedavi edilen 66 hasta geriye dönük olarak dosya ve bilgisayar sistemindeki epikrizlerinden değerlendirildi. Bu hastaların 41' i erkek, 25'i kız cinsiyette, erkek-kız oranı 1.64 idi. (Şekil 3.)



Şekil 3: Kawasaki hastalarının cinsiyete göre dağılımı

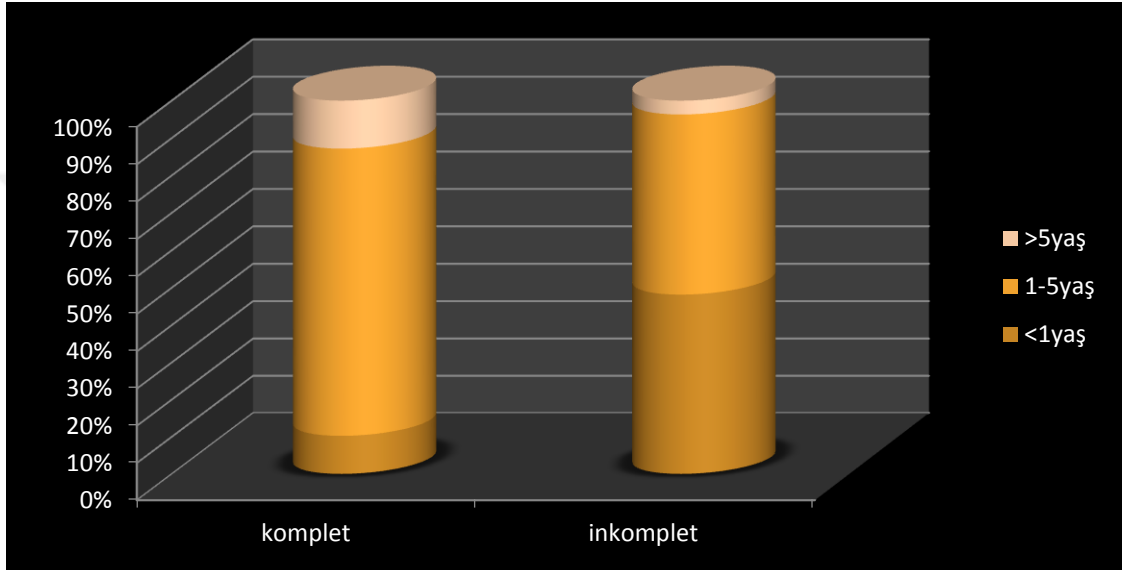
Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı $32,06 \pm 21$ ay, yaş aralığı 6-91 ay saptanmıştır. Bu hastaların %38,5' inin (n=25) tanı anındaki yaşı 1 yaş ve altı, %52,3' ü (n=34) 1-5 yaş aralığındaydı. (Şekil 4.)



Şekil 4: Hastaların yaşa göre dağılımı grafiği

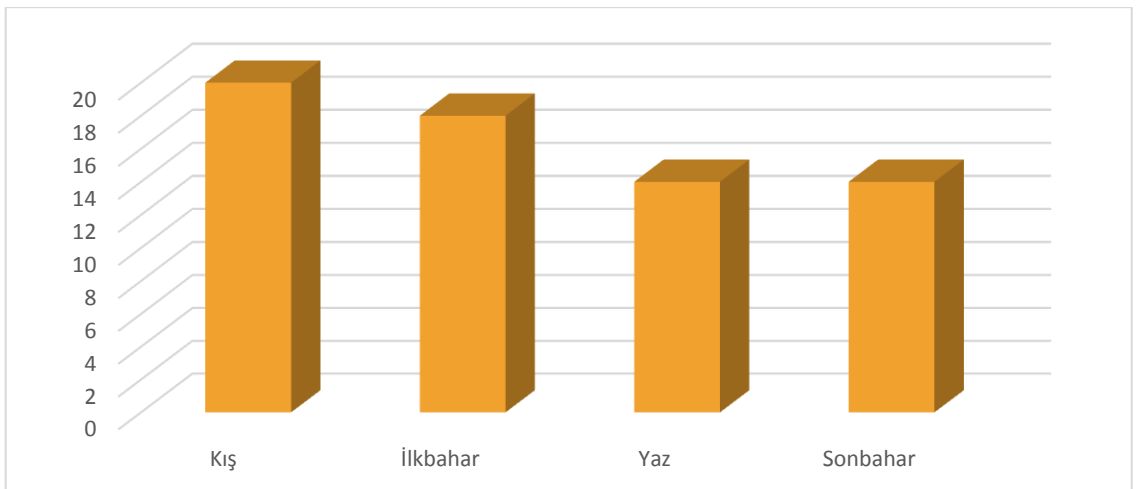
Şikayetlerin başlangıcından sonra hastanemize başvuru günü 4-15 gün, ortanca 6 gün, ortalama $7,07 \pm 3,06$ gün arasında idi. % 87,9'u (n=58) akut, % 12'si (n=8) subakut dönemde tanı aldı.

Yirmi yedi hasta (%40,9) inkomplet Kawasaki, otuz dokuz hasta ise (%59,1) ise komplet Kawasaki kriterlerine uymakta idi. (inkomplet/komplet oranı 0.6). İnkomplet Kawasaki tanısı alan 27 hastanın 13'ü (%48,1) 1 yaş altı ve 1 tanesi (%3,7) 5 yaş üstü iken komplet Kawasaki grubundaki 39 hastanın sadece 9'u (%23) bu yaşlardaydı. İnkomplet olguların 20'si (%74) erkekti. Komplet KH ile inkomplet KH yaş grubuna göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, yapılan post-hoc analizler sonucunda inkomplet vakaların <1 yaş grubunda daha sık olduğu gözlenmiştir. (p=0,002)



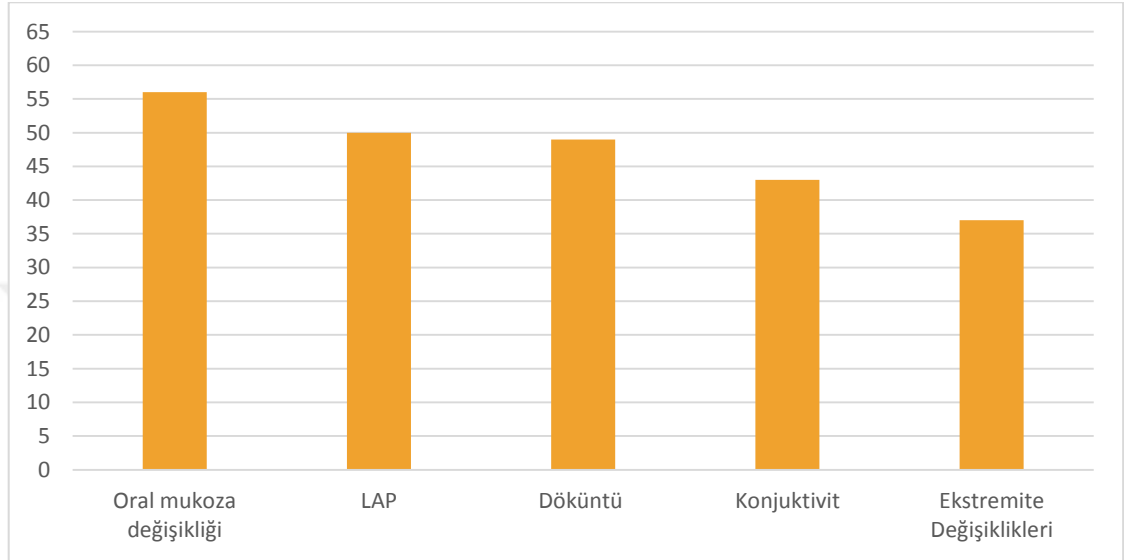
Grafik 1: Komplet ve inkomplet vakaların yaşa göre dağılımı

2004- 2019 yılları arasında hastanemize başvuran toplam 66 vakanın 11'i (%16,7) 2013, 9 (%13,6) tanesi ise 2018 yılında tarafımıza başvurmuştur. Hastaların %30'u (n=20) kış, %27'si (n=18) ilkbahar, %21,2'si (n=14) yaz ve yine %21,2'si (n=14) sonbahar mevsiminde Kawasaki hastalığı tanısı aldı (Grafik 1).



Grafik 2: Kawasaki vakalarının mevsime göre dağılımı

Beş günden uzun süren ateş öyküsü tüm vakalarda vardı. Ateşten sonra en sık görülen klinik bulgu 56 vakada görülen dudak ve oral mukoza değişikliği idi (%84,8). Hastaların 50'sinde (%75,8) lenfadenopati, 49'unda (%74,2) döküntü, 43'ünde (%65,2) konjunktivit ve en az görülen bulgu olarak 37'sinde (%56,1) ekstremitte değişiklikleri (deskuamasyon, eritem, ödem) tespit edildi. (Grafik 2)



Grafik 3: Kawasaki hastalarında tanı koydurucu bulguların dağılımı

Tanı kriterleri dışında kalan ancak ek klinik bulgu olarak görülebilen steril piyüri 6 hastamızda (% 9,1), artrit üç hastamızda (% 4,5), aseptik menenjit iki hastamızda (%3), perineal deskuamasyon 15 hastamızda (%22,7), hepatosplenomegali 7 hastamızda (%10,6) mevcuttu. Ayrıca çalışmamızda 7 hastada (%10,6) BCG aşı yerinde eritem rastlanmıştır.

Hastaların tam kan sayımları ve biyokimyasal değerleri incelendiğinde başvuru esnasında hemoglobin değeri 8.1-12.5 gr/dl, ortanca 10.1, ortalama $10,13 \pm 1,08$ gr/dl olup 48'inde (% 72,7) yaşına göre anemi tespit edildi. 2 hastada IVIG sonrası hemolitik anemi gelişmiştir. Koroner arter tutulumu olanların 33'ü (% 78,6) anemik saptandı. Trombosit sayısı 104.500-1.028.000/mm³, ortanca 413.000, ortalama 417.179 ± 178.131 /mm³ olup, 22 (%36,1) hastada ise trombositoz (>450.000/mm³) vardı. İkinci haftada bakılan trombosit sayısı ortalama 603.662 ± 275.946 /mm³ iken, 39 hastada (%73,6) trombositoz olduğu izlendi. Başvuru anındaki trombosit değerleri ve kontrol trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup kontrol trombosit değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. ($p < 0,001$) İlk ekokardiyografisinde anormallik olan hastaların başvuru ortalaması trombosit sayısı

istatistiksel olarak anlamlı yüksek olup $449.305/\text{mm}^3$ iken, ekokardiyografisi normal saptanan hastaların ortalama trombosit değerleri $364.100/\text{mm}^3$ olarak izlenmiştir. ($p<0,05$) (Tablo 7)

Başvuru sırasındaki lökosit sayısı $4.100\text{-}213.000/\text{mm}^3$, ortanca $14.650/\text{mm}^3$, ortalama $18.326\pm 25.719/\text{mm}^3$ olup, 30 (%48,4) hastada lökositoz ($>15.000/\text{mm}^3$) tespit edildi. 7. gün bakılan kontrol lökosit sayısı ortalaması $13.988\pm 13.210/\text{mm}^3$ olup başvuru sırasındakine göre azalmıştır. Başvuru anındaki lökosit ve kontrol lökosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup kontrol lökosit değerinin daha düşük olduğu görülmektedir. ($p<0,001$)

Tablo 7: Başvuru ve kontroldeki lökosit ve trombosit değerlerinin karşılaştırılması

	Ortalama	Standart. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
Başvuru WBC (n=62)	18.326	25.719	14.650	4.100	213.000	<0,001
Kontrol WBC (n=54)	13.988	13.210	12.550	4.000	104.000	*
Başvuru PLT (n=61)	417.179	178.131	413.000	104.500	1.028.000	<0,001
Kontrol PLT (n=53)	603.662	275.946	584.000	141.000	1.306.000	*

*** $p<0,05$**

Eritrosit sedimentasyon hızı 12-163 mm/saat, ortanca 95,0 ortalama $91,26\pm 31,17$ mm/saat olup hastaların sadece 2'sinde (% 3,4) 40 mm/saatin altında saptanmıştır. C-reaktif protein 1,6-582 mg/dl, ortanca 80,5 mg/dl, ortalama $124,27\pm 113,9$ mg/dl arasında bulunmuştur. Komplet vakalar inkomplet vakalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ESH ve CRP değerleri komplet vakalarda daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 3.)

Hastaların 23'ünde (%36,5) ALT 40 U/L'nin üzerinde saptanmıştır. Hastalarımızın albümin değerleri 1.9-4.2 gr/dL, ortanca 3.5 gr/dL, ortalama 3.3 ± 0.49 gr/dL arasındaydı. Çalışmamızda 9 (%15,2) hastada albümin 3 gr/dL'in altında görülmüştür.

21 hastada (%31) hiponatremi mevcuttu. IVIG direnci olan 8 vakamızın 5'inde (%62,5) hiponatremi saptandı.

Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı tanısı alan vakalar aşağıdaki tablolarda karşılaştırılmıştır.

Tablo 8: Komplet ve İnkomplet Kawasaki Hastalarının Karşılaştırılması-1

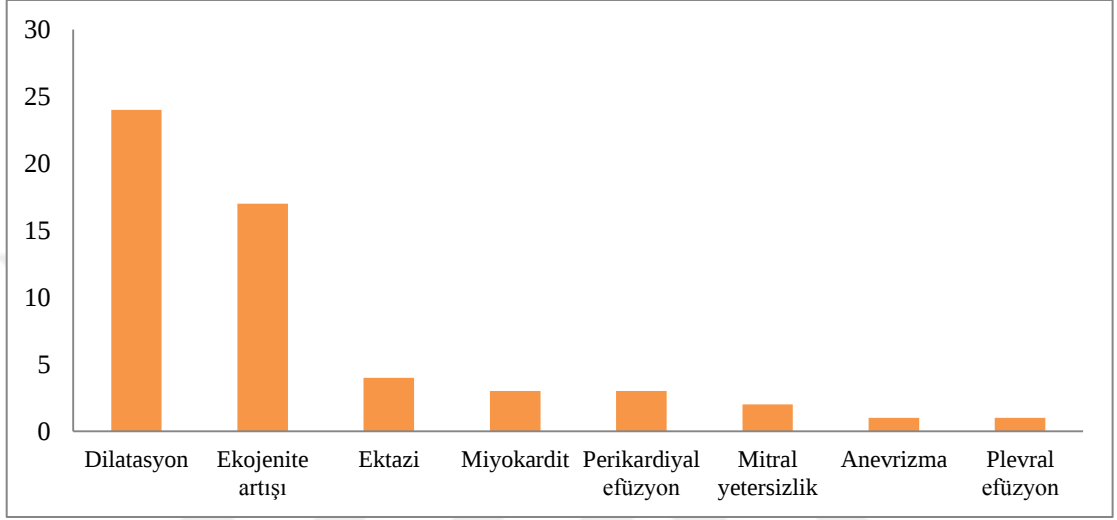
	Komplet KH N=39 (%59,1)	İnkomplet KH N=27 (%40,9)	p değeri
CİNSİYET			
Kız	17(%43,6)	7(%26,9)	0,173
Erkek	22(%56,4)	19 (%73,1)	
YAŞ			
<1 yaş	4(%10,3)	13(%48,1)	
1-5 yaş	30(%76,9)	13(%48,1)	0,002
>5 yaş	5(%12,8)	1(%3,7)	
TEMEL KLİNİK BULGULAR			
Döküntü	33(%84,6)	16(%61,5)	0,034*
Lenfadenopati	35(%89,7)	15(%57,7)	0,003*
Ekstremitte değişiklikleri	28(%71,8)	9(%34,6)	0,003*
Oral mukoza değişiklikleri	38(%97,4)	18(%69,2)	0,001*
Konjuktival injeksiyon	37(%94,9)	6(%23,1)	<0,001*

* p<0,05

Tablo 9: Komplet ve İnkompset Kawasaki Hastalarının Karşılaştırılması-2

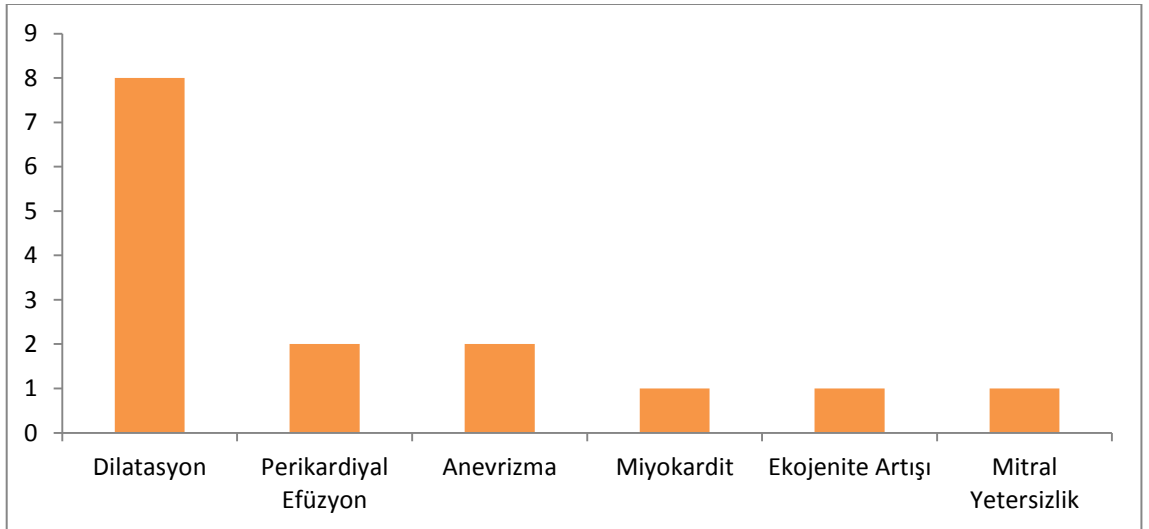
LABORATUVAR BULGULAR (ortalama değerler)	Komplet KH	İnkompset KH	p değeri
ESH (mm/saat)	92 (n=35)	87 (n=22)	0,731
CRP (mg/dl)	133 (n=39)	108 (n=26)	0,763
IVIG öncesi proBNP (pg/ml)	1287 (n=9)	1980 (n=4)	0,217
IVIG sonrası proBNP (pg/ml)	258 (n=10)	406 (n=3)	0,735
Başvuru WBC (mm ³)	15423 (n=38)	22933 (n=23)	0,841
Kontrol WBC (mm ³)	14839 (n=31)	12766 (n=31)	0,438
Başvuru PLT (mm ³)	413471 (n=38)	407864(n=22)	0,623
Kontrol PLT (mm ³)	583813 (n=31)	608805 (n=21)	0,874
Hemoglobin (g/dl)	10,22 (n=38)	10,05 (n=22)	0,394
ALT (U/L)	46,36 (n=39)	49,22 (n=23)	0,448
AST (U/L)	46,68 (n=38)	41,74 (n=23)	0,592
Albumin (g/dl)	3,35 (n=36)	3,47 (n=22)	0,389
Sodyum (mEq/L)	134,95 (n=37)	135,09 (n=22)	0,729

66 hastanın 43 tanesinde (%65,1) başvurdaki ekokardiyografi bulgularında koroner arter tutulumu ve miyokardit, mitral yetmezlik, plevral efüzyon gibi anormallikler görülmüş olup bunların 24 tanesinde dilatasyon (%54,6), 4 tanesinde ektazi (%9,1), 17 tanesinde ekojenite artışı (%38,6), 3 tanesinde miyokardit (%6,8), 1 tanesinde anevrizma (%2,3), 1 tanesinde plevral efüzyon (%2,3), 3 tanesinde perikardiyal efüzyon (%6,8), 2 tanesinde mitral yetersizlik (%4,5) saptanmıştır.



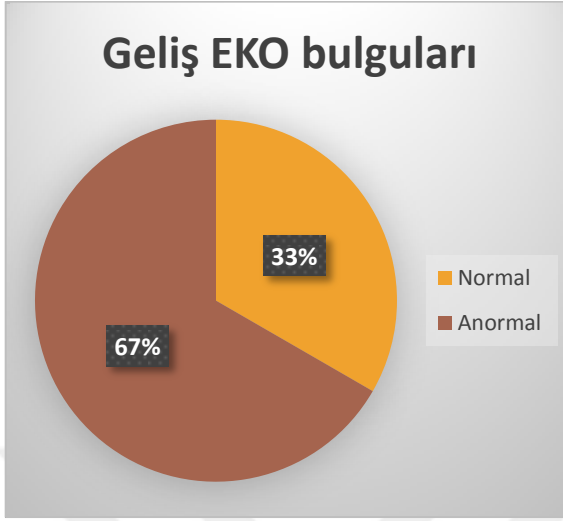
Grafik 4: Başvurudaki ekokardiyografi bulguları anormal olan vakaların dağılımı

12 hastamızın (%18,1) birinci ay kontrol ekokardiyografi bulgularının normal olmadığı saptanmış olup, 8 tanesinde dilatasyon (%61,5), 2 tanesinde perikardiyal efüzyon (%15,4), 2 tanesinde anevrizma (%15,4), 1 tanesinde miyokardit (%7,7), 1 tanesinde ekojenite artışı (%7,7), 1 tanesinde mitral yetersizlik (%7,7) saptanmıştır.

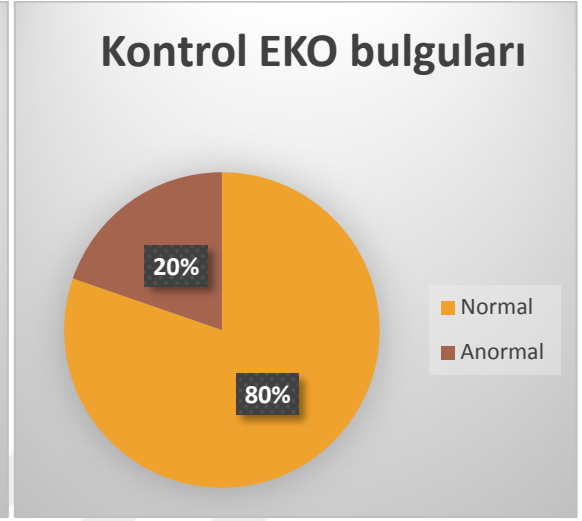


Grafik 5: Kontrol ekokardiyografi bulguları anormal olan vakaların dağılımı

Geliş EKO bulguları ve kontrol EKO bulguları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, kontrol EKO bulgularının normalleştiği görülmektedir. ($p<0,001$)



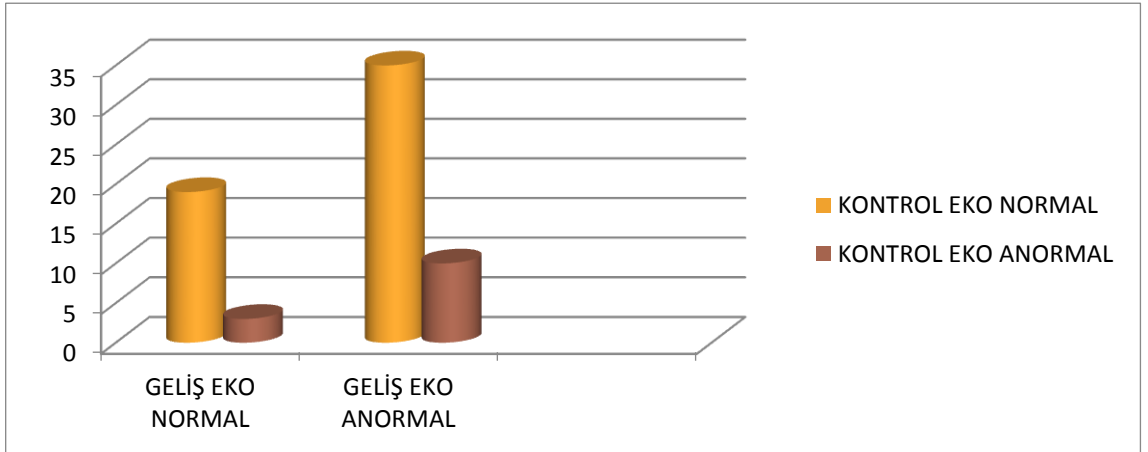
Grafik 6: Hastaların başvuru ekokardiyografi bulguları



Grafik 7: Hastaların kontrol ekokardiyografi bulguları

İlk EKO bulguları normal olan 22 vakanın 19'unun kontrol EKO bulguları da normal saptanmış (%86,4), 1 tanesinde dilatasyon (%4,6), 1 tanesinde mitral yetersizlik (%4,6), 1 tanesinde ekojenite artışı (%4,6) geliştiği görülmüştür.

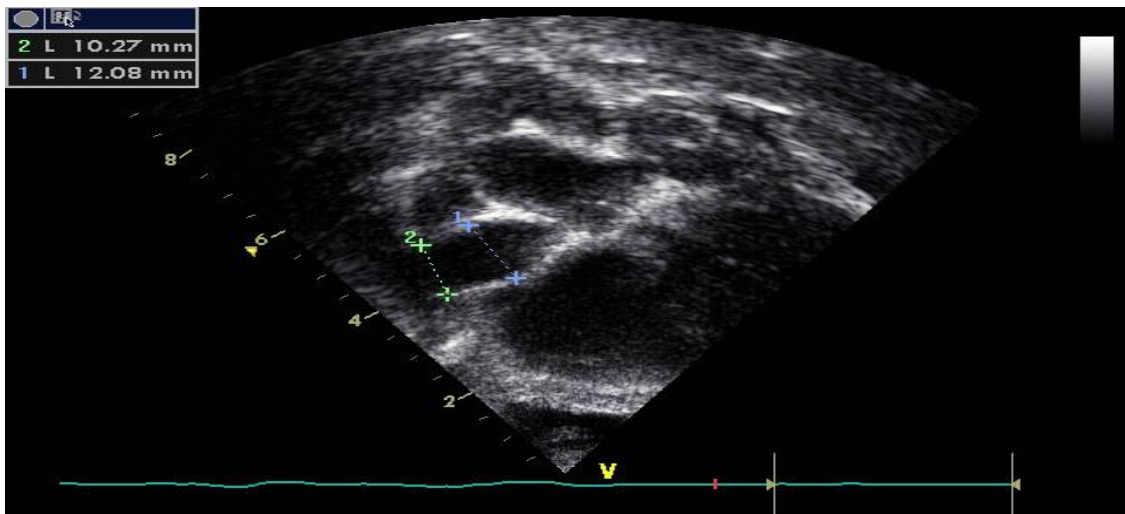
Geliş EKO bulguları anormal olan 43 vakanın 34'ünün (%79) ise kontrol EKO'su normal saptanmıştır. 7 tanesinde koroner arterde dilatasyonun devam ettiği, 2 tanesinde koroner arter anevrizması geliştiği saptanmıştır. Bunlardan birinde LCA' da dev ve RCA' da hafif anevrizma, diğerinde ise LAD' da ve RCA' da hafif anevrizma saptanmıştır. 7 tanesinde koroner arterde dilatasyon ve 2 tanesinde koroner arter anevrizması görülen vakaların 2 senelik izleminde koroner arterlerin normalleştiği görülmüştür.



Grafik 8: Geliş ve kontrol ekokardiyografi bulguları arasındaki ilişki

Koroner arter tutulumu açısından vakalar incelendiğinde koroner arter tutulumu olan vakalarımızın en küçüğü 6 aylıkken, en büyüğü ise 84 aylık idi. Ortalama ay $32,14 \pm 21,49$ idi. Cinsiyete göre dağılımına baktığımızda koroner arter tutulumu olan 42 hastanın 27'si (%64,3) erkek ve 15'i (%35,7) kızken; koroner arter tutulumu olmayan 24 hastanın 14'ü (%58,3) erkek, 10'u (%41,7) kızdır. Koroner arter tutulumu olanlarda erkek cinsiyetin daha fazla olduğu görülmüştür. IVIG öncesi proBNP değeri koroner arter tutulumu olanlarda ortalama 1848 ± 2015 pg/ml iken, olmayanlarda 944 ± 851 pg/ml idi. Özetle; koroner tutulumu olan grupta tanı yaşı, Hb, sodyum, albümin düşük; ESH, CRP, başvuru sırasındaki lökosit, kontrolde bakılan trombosit, HDL, LDL, VLDL, total kolesterol, ALT, AST, IVIG öncesi ve sonrası proBNP değerleri yüksek saptanmıştır. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Başvuru sırasında bakılan trombosit değeri ise ilk ekokardiyografisinde koroner tutulumu olan hastalarda patoloji olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p < 0,05$) (Tablo 5.4)

Tanı konulan tüm hastalara 2 g/kg dan 12 saatlik infüzyon şeklinde tek doz IVIG verildi. 58 hastaya ilk 10 gün içerisinde IVIG verilirken, 8 hastaya subakut dönemde verildi. 8 hastada (%12,1) ateş tekrarlamış ya da tedaviye rağmen düşmemiş olması nedeniyle 2.doz IVIG verilmiştir. Asetilsalisilik asit tanı anından itibaren bir veya iki hafta süreyle 80-100 mg/kg/gün dozunda dörde bölünerek uygulandı ve 5 mg/kg/gün olarak antiagregan dozdan sekiz haftaya tamamlandı. İkinci doz IVIG tedavisine dirençli 2 olguya steroid uygulandı. Koroner arterlerde ektazi ve infarktı olan bir olgumuza dipiridamol; dev ve orta anevrizması olan iki olgumuza da enoksaparin, heparin ve warfarin tedavisi verildi. Ölüm gözlenmedi.



Resim 2: Dev anevrizmalı olgumuzun ekokardiyografi görüntüsü

Koroner arter tutulumu olan ve olmayan vakalar Tablo 10'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 10: Koroner arter tutulumuna göre hastaların karşılaştırılması

	Koroner arter tutulumu yok		Koroner arter tutulumu var		
	ortalama	ss	ortalama	ss	p
Yaş (ay)	37,91	22,57	32,14	21,49	0,233
Tanı Konma Süresi	6,46	3,32	7,38	2,92	0,092
Başvurduğu WBC	15986	6492	19525	31358	0,484
Kontrol WBC	16352	22320	12806	4236	0,267
Başvurduğu Plt	364100	143347	449305	190856	0,049*
Kontrol Plt	526341	155388	640175	312759	0,153
Hgb	10,42	1,15	9,99	1,03	0,102
Na	135,24	3,53	134,82	3,13	0,702
Alb	3,39	0,51	3,37	0,49	0,579
HDL	15,89	13,88	26,90	23,01	0,218
LDL	85,88	27,36	94,69	50,80	0,717
VLDL	41,57	24,54	43,67	23,17	0,943
Trigliserid	235,00	122,57	183,08	98,66	0,261
T.Kolesterol	145,44	28,15	154,39	60,92	0,867
ESH	91,14	32,94	91,32	30,59	0,423
CRP	122,52	115,56	125,14	114,49	0,876
ALT	42,69	51,58	49,49	46,10	0,624
AST	38,00	20,26	48,43	57,46	0,686
IVIG öncesi proBNP	944,60	851,62	1848,00	2045,15	0,306
IVIG sonrası proBNP	177,60	127,19	364,875	285,73	0,242

* p<0,05

VI. TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen, daha çok beş yaş altı çocukları etkileyen; en az beş gün süren ateş, akut fazda avuç içi ve ayak tabanında eritem, eller ve ayaklarda ödem; subakut fazda el ve ayak parmaklarında periungual cilt soyulmaları ile karakterize ekstremitte değişiklikleri, polimorfik ekzantem, iki taraflı eksuda olmaksızın bulber konjonktival hiperemi, dudaklarda ve ağız içinde eritem, dudaklarda çatlama, çilek dili, oral ve faringeal mukozada yaygın kızarıklık gibi bulgularla seyreden akut febril bir vaskülitir.

Kawasaki hastalığı Asya kökenlilerde, özellikle de Japonlarda daha sık olmak üzere tüm dünyada gözlenmektedir. 2016 yılında Japonya’da yıllık insidansı 5 yaş altı çocuklarda 100.000’de 309, ABD’de 2019’da 6.3, Kanada’da 26.2 olarak raporlanmıştır (87-91). Bu oran, insidans oranlarının 100.000’de 3,6 ile 15,2 arasında değiştiği Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda ve Şili’deki ülkeleri aşmaktadır (92-101). Tayvan’da son yapılan bir çalışmada 15 senede sıklığının ikiye katlandığı bildirilmiştir (26). İngiltere’de Tayvan’da olduğu gibi, insidans oranları, 1991’de 100.000’de 4’den 2009’da 100.000’de 8.3’e çıkarak pik yaptığı görülmüştür (97). Bizim çalışmamızda da sıklığının giderek arttığı izlenmiştir. Bu durumun, hekimlerin hastalığa karşı farkındalıklarının artması neticesinde, şüpheli vakalara daha çok tanı koymaları sebebiyle ortaya çıkmış olması mümkündür.

Günümüzde hem gelişmiş hem gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda edinsel kalp hastalığı nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır (51).

Furusho ve arkadaşları tarafından ilk kez 1984 yılında Kawasaki hastalığı tedavisinde IVIG kullanılmıştır (102). Akut hastalık sırasında %15-33 oranında olan koroner arter anevrizması ilk 10 gün içerisinde uygulanan IVIG +Aspirin tedavisi ile %3-5’e gerilemiştir (6, 14, 15, 44, 103). Tüm koroner arter anevrizmalarının %13’ü Kawasaki hastalığı sebebiyle oluşmaktadır (104).

Kawasaki ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda vakalar mevsimsel özellik göstermekte ve daha çok kış ve ilkbahar aylarında izlenmektedir (16, 17, 88). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastalığın en sık kış, ardından ilkbahar mevsiminde görüldüğü gözlenmiştir.

Erkek çocukların, Kawasaki hastalığına yakalanma sıklıkları kızlara göre daha fazladır. (Erkek/Kız: 1.5-1.7) (2, 6, 14, 44). Kawasaki tanısıyla yatırılarak tedavi edilen ve takip etmekte olduğumuz 66 vakada erkek-kız oranı 1.64 saptanmıştır. Cinsiyete göre dağılıma baktığımızda koroner arter tutulumu olan 44 hastanın 28’i

(%63,6) erkek ve 16'sı (%36,4) kızken; koroner arter tutulumu olmayan 22 hastanın 13'ü (%59,1) erkek, 9'u (%40,9) kızdır. Koroner arter tutulumu olanlarda erkek cinsiyetin daha fazla olduğu görülmüş olup; bu veri, erkek olmanın koroner arter tutulumu için risk faktörü olduğu yönünde literatürde hâkim olan görüşle de uyumludur (2, 6, 14, 44).

Kawasaki hastalığı görülen vakaların %76'sı 1-5 yaş arası olup çalışma grubumuzun tanı anındaki yaş ortalamaları $32,06 \pm 21$ ay idi (6-91 ay) (16, 20, 21). Bizim çalışmamızda 1 yaş altı görülme sıklığı %38,5 (n=25) iken, 1-5 yaş arası %52,30 (n=34) saptanmıştır. İnkomplet Kawasaki hastalığı tanılı olgular daha çok 1 yaş altı ve 5 yaş üstü çocuklardır. Klinik bulgular göz önünde bulundurulduğunda Kawasaki hastalığı tanısı konulan 66 hastamızın 27'si (%40,9) inkomplet Kawasaki, 39'u (%59,1) ise komplet Kawasaki kriterlerine uymakta idi. Gündüz ve ark.'ın yaptığı çalışmada komplet KH %64,4, inkomplet KH oranı ise %35,9 oranındadır ve 1 yaş altında tanı alan vakaların %80 i inkomplettir (105). İnkomplet Kawasaki tanısı alan 27 hastanın 13'ü (%53,8) 1 yaş altı ve 1 tanesi (%3,8) 5 yaş üstü iken komplet Kawasaki grubundaki 39 hastanın sadece 9'u (%25) bu yaşlardaydı. Bu bulgular literatür ile uyum göstermekteydi (17, 106, 107). İspanya'dan bildirilen ilk çok merkezli 654 olgulu çalışmada Kawasaki hastalığının 1 yaş altında görülme sıklığı %16,5 (n=103) olarak belirtilmiştir (17). Yine aynı çalışmada inkomplet Kawasaki olgularının %24,4'ü 1 yaş altında saptanmıştır. Başvuru sırasında koroner arter tutulumu olan olgularımızın en küçüğü 6 aylıkken, en büyük olgu ise 84 aylık idi. Ortalama ay $32,14 \pm 21,49$ idi.

Kawasaki hastalığının klinik bulguların tümü genellikle akut dönemde görülmektedir. Yapılan çalışmalarda farklı tespitler olmakla birlikte, ateş dışında en sık ortaya çıkan klinik bulgunun genellikle döküntü olduğu görülmektedir (108). Döküntü, Özyürek ve ark.'nın 2004 yılında yayınlanan 11 vakalık çalışmasında %63,6, Kayıran SM ve ark.'nın 2010 yılındaki çalışmasında %85,7, Gündüz ve ark.'larının 2017 yılındaki çalışmasında %74,4 oranında saptanırken bizim çalışmamızda %74,2 oranında saptanmıştır (105, 109, 110). Ülkemizde yapılan çalışmalarda dudak ve ağız değişiklikleri ve konjunktival injeksiyon en sık görülen bulgular olarak bildirilmiştir (105, 109, 111, 112). Çalışmamızda, ülkemizde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak en sık görülen klinik bulgu dudak ve oral mukozada eritem, dudakta soyulma ve çilek dili idi. (%84,8). Bu kriterin, Fernandez-Cooke ve ark.'nın İspanya'da gerçekleştirdikleri 2019'daki çalışmalarında da %87,1 oranla en sık görülen bulgu olduğu belirtilmiştir

(17). Literatürde en az sıklıkta görülen bulgu olarak lenfadenopati bildirilmektedir (51). Literatürden farklı olarak çalışmamızda en az sıklıkta görülen klinik bulgu avuç içi ve ayak tabanında eritem, eller ve ayaklarda ödem, parmaklarda periungual cilt soyulmalarıydı (%56,1). Bu klinik bulgu Özyürek ve ark.nın çalışmasında %72,7; Gündüz ve ark.nın çalışmasında %61,5 oranında saptanmıştır (105,109).

Her ne kadar gastrointestinal tutulum klasik tanı kriterlerine ait olmasa da; ishal, çeşitli derecelerde karın ağrısı, karaciğer fonksiyon bozukluğu, safra kesesi hidropsu görülebilir. Akut ateşli Kawasaki hastalarının %15'inde kolestatik sarılık bildirilmiştir (113).

Üretrite bağlı steril piyürinin son kılavuzda hastaların %80'ine yakınında görülebildiği belirtilmiştir (51). Bizim çalışmamızda %9,1 (n=6) oranında mevcuttu. İdrar kültüründe üremesi olmayan ve antibiyotiğe dirençli idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda Kawasaki hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Lomber ponksiyon yapılan Kawasaki hastalarının %30'unda aseptik menenjitte görülen glukoz ve protein düzeylerinin normal, mononükleer hücre hakimiyeti bulgularının olduğu saptanır (51). Nadiren tek taraflı fasiyal paralizi, sensorinöral işitme kaybı, anterior üveit de görülebilen bulgular arasındadır. Artrit veya artralji hastalığın ilk haftasında ortaya çıkar, çok sayıda eklemi etkileyerek küçük (interfalangeal eklemler) ve büyük eklemleri tutabilir (13, 50). Binnetoğlu K ve ark. nın çalışmasında birer hastada (% 4,16) artrit, aseptik menenjit, altı hastada (% 25) başvuru esnasında ishal, iki hastada (% 8,3) safra kesesi hidropsu, üç hastada (% 12,5) steril piyüri saptandığı belirtilmiştir (114). Kayıran SM ve ark. nın çalışmasında iki hastada (% 5,7) steril piyüri, iki hastada (% 5,7) diz eklemi artrit, bir hastada ayak bileği artrit (% 2,85) görülmüştür (110). Gündüz ve ark.ları 3'er hastada (%7,7) steril piyüri, diyare ve artralji, 1 hastada (%2,6) safra kesesi hidropsu, 9 hastada (%23,1) perineal deskuamasyon bildirmiştir (105). Bizim çalışmamızda ise 3 hastada (% 4,5) artrit, iki hastada (%3) aseptik menenjit, 15 hastada (%22,7) perineal deskuamasyon mevcuttu.

Tanı kriterleri arasında olmayan, ancak Kawasaki Hastalığında sıkça görülen bir diğer bulgu da BCG aşısının yapıldığı yerde kızarıklık ve endürasyon olmasıdır (115). Binnetoğlu ve ark., Kayıran SM ve ark., Özyürek ve ark.nın çalışmalarında sadece birer vakada (sırasıyla %4,16-%2,85-%9) bu bulgu saptanmıştır (109, 110, 114). Bizim çalışmamızda 7 hastada (%10,6) rastlanmıştır

Çalışmamızda hastaların 7'sinde (%10,6) hepatosplenomegali tespit edildi. Bu oran çalışmamızdan farklı olarak Ece ve ark' nın yaptığı çalışmada % 92,3 (n=12),

Ergüven ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1 hastada % 14,3 oranında bildirilmiştir (116,117). Gündüz ve ark.'ları %5,1 oranında hepatomegali, %2,6 oranında hepatosplenomegali bildirmiştir (105). Muzaffer ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 1 hastada %7,3 oranında bildirilmiştir (118).

Sensorinöral işitme kaybı; Kawasaki hastalığının genellikle kendi kendine gerileyen ancak geri dönüşümsüz de olabilen bir komplikasyonudur. Vaskülit nöropatisine bağlı olarak iç kulak duvarı damarlarının ve kokleanın inflamasyonu sonucu oluşur. 115 Kawasaki hastasını kapsayan 2016 yılında yapılan bir çalışmada %33 oranında sensorinöral işitme kaybı bulunmuştur. Araştırmacılar hastalığın ilk 30 günü içinde ve altı ay sonrasında olmak üzere BERA ile işitme testi yapılmasını önermişlerdir (119). Yine aynı çalışmada KH'da %20 oranında bilişsel ve davranışsal bozukluk saptanmıştır. Ancak 2018'de 168 KH ve 81 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada iki grup arasında davranışsal ve kognitif olarak fark bulunamamıştır (120).

Tanı anındaki ortalama hastalık süresi Özyürek ve ark. nın (109) 11 vaka değerlendirmesinde $8,2 \pm 2$, Binnetoğlu K. ve ark.nın (114) 24 vakalık değerlendirmesinde $10,5 \pm 4,36$ olarak belirtilmiştir. Bizim hastalarımızda tanı anındaki ortalama hastalık süresi $7 \pm 3,06$ gün (4-15 gün) saptanmıştır.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların % 87,9'u (n=58) akut, % 12'si (n=8) subakut dönemde tanı almıştır. Subakut dönemde başvurup tanı alan hastaların %75 'inde (n=6) başvuru sırasındaki ekokardiyografisinde koroner tutulum mevcuttu. Anevrizma gelişen bir vakamız da subakut dönemde başvurmuştu. Ece ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %62' sinin (n=21) akut, %35'inin (n=12) subakut dönemde; Özyürek ve ark.'nın yaptığı çalışmada %81,8' inin (n=9) akut, % 18,2' sinin (n=2) subakut dönemde, Gündüz ve ark.'ının yaptığı çalışmada %84,6' sının (n=33) akut dönemde, %15,4' ünün (n=6) subakut dönemde tanı aldığı bildirilmektedir (105, 109, 116).

Kawasaki hastalığında laboratuvar olarak spesifik tanısal bir test yoktur. Ancak trombositoz, lökosit yüksekliği, formülde sola kayma, hafif anemi, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP yüksekliği en sık rastlanan bulgulardır (121-125). Binnetoğlu ve ark. nın (114) çalışmasında hastaların % 62,5' inde lökosit sayısı $15000/\text{mm}^3$ üzerindedir. Bizim çalışmamızda ise lökosit sayısı hastaların %48,4'ünde (n=30) $15000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde (ortalama $18326 \pm 25719/\text{mm}^3$) bulunmuştur. Başvuru anındaki lökosit ve kontrol lökosit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup kontrol lökosit değerinin daha düşük olduğu görülmektedir. ($p < 0,001$)

İlk ekokardiyografisinde koroner anormalliği olan hastaların başvuru lökosit değerleri yüksek saptanmıştır.

Uzamış aktif inflamasyonun da etkisi ile normositik anemi gelişebilmektedir (51). Bizim çalışmamızda ise 66 hastanın 48'i (% 72,7) yaşına göre anemik, ortalama hemoglobin değeri ise $10,13 \pm 1,08$ g/dl saptanmıştır. Koroner arter tutulumu olanların % 78,60 (n=33) kadarı anemik saptandı. Bu da anemi ile koroner arter tutulumu açısından ilişki olduğunu kanıtladı. Ayrıca tedavide kullanılan yüksek doz IVIG tedavisi de hemolitik anemi yapabilmektedir (54). Bu çalışmada 2 vakamızda IVIG sonrası hemolitik anemi gelişerek, 1 vakaya eritrosit süspansiyonu verilmesi gerekmiştir.

Trombositoz hastalığın geç döneminde ortaya çıkan karakteristik bulgudur (51). Nadiren hastalığın ilk haftasında görülürken, genellikle ikinci haftasında ortaya çıkar, üçüncü haftasında pik yaparak (ortalama $700.000/\text{mm}^3$) kademeli olarak 4-6 haftadan sonra normale döner. Trombosit sayısı genellikle hastalığın yedinci gününden sonra $450.000/\text{mm}^3$ üzerine çıkar (51). Kayıran SM ve ark. nın (110) çalışmasında hastalığın ikinci haftasında ortalama trombosit sayısı $496889 \pm 208503/\text{mm}^3$ olarak belirtilmiştir. Bizim değerlendirmemizde tanı anında hastaların %36,1'inde (n=22) trombosit sayısı $450000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde iken ortalama $417.179 \pm 178.131/\text{mm}^3$ bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak ikinci hafta yapılan değerlendirmede trombosit sayısı ortalama $603.662 \pm 275.946/\text{mm}^3$ bulunmuştur ve %73,6 (n=39)'unda $450000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde seyretmiştir (51). Ekokardiyografi bulguları başvuru anındaki trombosit sayısı açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, koroner arter tutulumu olan vakaların trombosit değerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. (p<0,05) (Tablo 5.5) Trombosit genellikle 7. günden sonra arttığı için başvuru sırasındaki trombosit değeri koroner arter anormalliği ile doğru ilişkilidir. Çin'de yapılan bir metaanalizde çalışmamızla uyumlu olarak, trombosit değerleri koroner arter tutulumu olan grupta, tutulum olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (126).

Kawasaki hastalığında eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP neredeyse daima yüksektir ve genellikle hastalığın 6-10. haftasından sonra normal değerlere döner (13). Eritrosit sedimentasyon hızı, IVIG tedavisi nedeniyle de yükselebilir. Bu sebeple ESH'in takipte düşmesi tedaviye cevabı değerlendirmekte kullanılmamalıdır. CRP akut hastalığın tedavisi sonrası inflamasyonun gösterilmesinde daha kullanışlıdır ve eritrosit sedimentasyon hızına göre inflamasyonun rezolüsyonu sürecinde daha hızlı

normale iner (51). Çalışmamızda ESH $91,26 \pm 31,17$ mm/saat (12-163 mm/saat) olup hastaların sadece % 3,4 'ünde (n:2) 40 mm/saatin altında saptanmıştır. CRP ortalama $124,27 \pm 113,9$ mg/dl (1,6-582 mg/dl) olup sadece 1 hastada (%1,5) 5 mg/dl'nin altında tespit edilmiştir. Komplet vakalar inkomplet vakalarla karşılaştırıldığında eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri komplet vakalarda daha yüksek bulunmuştur (Tablo 9).

Kawasaki hastalığında hiperkoagulasyona ve kardiyovasküler hasar açısından potansiyel risklere neden olan hiperlipidemi özellikle hipertrigliseridemi gözlenebilir. (127). Şiddetli Kawasaki hastalarında kan lipid seviyelerinin değerlendirilmesi, tedavi ve prognoz için değerli bilgiler sağlayabilir. 2015 yılında Hindistan'da yapılan bir çalışmada Kawasaki hastalığı geçirmiş 20 hastanın lipid değerleri ortalama 8 yıl sonra incelenerek yüksek bulunmuş ve erken ateroskleroz açısından Kawasaki hastalarının riskli olabileceği belirtilmiştir (128). Çin'de 2016 yılında yayımlanan bir meta-analizde ise Kawasaki hastaları ile kontrol grubunda trigliserid açısından önemli bir fark olmamış ancak total kolesterol ve LDL seviyeleri Kawasaki hastalarında belirgin yüksek saptanmıştır (129). Çalışmamızda kontrol ekokardiyografisinde koroner tutulum olan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da trigliserid değerleri daha yüksek bulunmuştur.

Kawasaki hastalığının tanısını koymada henüz kesinleşmiş bir biyobelirteç bulunamamıştır. 2018 Ekim'de Harvard Üniversitesi'nde 109 hastada yapılan bir prospektif çalışma göstermiştir ki NT-proBNP, Kawasaki hastalığının teşhisinde faydalı olabilir, ancak hassasiyeti ve özgüllüğü bağımsız bir test olarak kullanılmasına izin vermemektedir (130). Yine de, Kawasaki hastalarında prognostik bir belirteç olarak faydalı olabilir.

B-tipi natriüretik peptid (BNP), çoğunlukla sol ventrikül olmak üzere ventriküllerde üretilen, depo edilen ve oradan salgılanan bir nörohormondur. Daha az olarak beyin ve atriyumlarda da sentezi mümkündür. İlk olarak beyinde tanımlanması nedeniyle "beyin-NP" terimi kullanılmıştır. Prepro-BNP ilk sentezlenen aminoasit olup daha sonra proBNP'ye dönüştürülür. ProBNP de aktif BNP ve inaktif N-terminal proBNP'ye (NT-proBNP) ayrılarak ventriküllerin gerilimi ve çeşitli nörohormonal faktörlerin uyarısı neticesinde dolaşıma salınırlar.

Daha yüksek NT-proBNP seviyeleri, IVIG direnci ve koroner arter anevrizması ile ilişkilidir (130,131). İleriye dönük araştırmalar, NT-proBNP'nin diğer klinik bulgular ve laboratuvar değerleri ile kombinasyon halinde, hassasiyetini artırmalı ve

Kawasaki hastalarının değerlendirilmesinde ve risk sınıflandırmasında daha değerli olmasını sağlamalıdır (130). Kanada’da 2017’de çıkan bir çalışmada başlangıçtaki koroner arter dilatasyonu, anormal serum albümin, CRP ve NT-proBNP değerine dayanılarak NT-proBNP tabanlı algoritma oluşturulmuştur. Bu algoritma AHA’ nın inkomplet Kawasaki hastalara yaklaşım algoritması ile karşılaştırılmış ve inkomplet KH tanısını koymada daha üstün bulunmuştur. NT-proBNP’nin Kawasaki hastalarını diğer ateşli hastalıklardan ayırmada iyi bir sensitivite (%70,4-88,9) ve spesifiteye (%69,4-91,8) sahip olduğu belirlenmiştir (132). Bu NT-proBNP’nin keşfedilmesi gibi son gelişmeler, KH’nin tedavisinde, hastalığın erken tespiti için bir biyobelirteç olarak ümit verici bir gelecek göstermektedir. Bizim çalışmamızda koroner arter anormalliği olan vakalarda olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da IVIG öncesi ve sonrası proBNP değerleri yaklaşık 2 kat yüksek bulunmuştur. IVIG öncesi proBNP değeri koroner arter tutulumu olanlarda ortalama 1848 ± 2015 pg/ml iken, olmayanlarda 944 ± 851 pg/ml idi. Ayrıca IVIG sonrası proBNP değerlerinin 5 kat düştüğü gözlenmiştir. (Ort: 364 ± 285 pg/ml). (Tablo 5.5). Bu da akut fazda bakılan proBNP’nin konvelesan faza göre önemli ölçüde yüksek olduğu bilgisiyle uyumluydu (133). İnkomplet olgular, komplet olgularla karşılaştırıldığında IVIG öncesi ve sonrası bakılan proBNP değerleri inkomplet olgularda yüksek bulunmuştur. Ancak bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

KH’da hiponatremi görülebilir. Bizim serimizde 21 hastada (%31) hiponatremi mevcuttu. 8 IVIG direnci olan vakamızın 5’inde (%62,5) hiponatremi saptandı. Bu da Kobayashi’nin çalışmasında gösterilen IVIG direnci ile hiponatremi arasındaki ilişki ile uyumluydu. Hiponatremi ve KH’nin şiddeti arasındaki ilişkinin endotelin geçirgenliği ve/veya dehidrasyon sebebiyle olabileceği belirtilmiştir ancak net olarak mekanizmaları çözülememiştir (134).

Karaciğer enzimleri hastaların %40-60’ında orta derecede yükselir (51). Hiperbilirubinemi vakaların %10’unda görülür. Hipoalbüminemi ağır ve uzamış akut hastalık nedeniyle gözlenir (13). Çalışmamızda 9 (%15,2) hastada 3 gr/dL ‘nin altında görülmüştür. En düşük albümin değeri 1,9 gr/dL saptanmıştır. Hastaların 23 (%36,5) ‘ünde ALT 40 U/L’ nin üzerinde saptanmıştır. Ortalama ALT $47,11 \pm 47,78$ U/L, Gündüz ve ark.’nın çalışmasında ise 38.81 ± 34.27 U/L bulunmuştur (105).

Kawasaki hastalığında koroner arter tutulumu en önemli prognozu belirleyen unsurdur. Kawasaki hastalığı geçirmek; artmış tromboz, stenoz, miyokard infarktüsü, aritmi, konjestif kalp yetmezliği nedeniyle ani ölüm riskine neden olabilir (135).

Ekokardiyografi noninvaziv olması ve koroner arter lezyonlarını saptama açısından önemli bir görüntüleme yöntemidir. Ekokardiyografide en sık görülen bulgular koroner arter dilatasyonu, anevrizma ve perikardiyal efüzyondur (100,123,125,136-142). Çeşitli çalışmalarda Kawasaki hastalarındaki koroner arter tutulum oranları aşağıda Tablo 11’de belirtilmiştir (17, 105, 109, 112, 114, 116, 117, 119, 143-147)

Tablo 11: Koroner Arter Tutulumlarına Göre Çalışmalar

Çalışmalar	Koroner arter tutulum oranları (%)
Kasapçopur ve ark.	4,5
Özyürek ve ark.	27,2
Ece ve ark.	38
Binnetoğlu ve ark.	12,5
Yavuz ve ark.	32,3
Ergüven ve ark.	21,9
Gündüz ve ark.	56,4
Fernandez Cooke ve ark.	23
M.Alves ve ark.	21,7
Al-Ammouri ve ark.	20,5
Cabelloro-Mora FJ ve ark.	15,7
Heaton P ve ark.	28
Casey F ve ark.	40
Kato H ve ark.	40
Erol ve ark.	20,9

Japonya’dan Kato’nun 594 vakalık çalışmasında başlangıçta 146 hastada anevrizma saptanmış ve izlem sonunda %48’inde gerileme gözlenmiş, %24’ünde anevrizma devam etmiş ancak stenoz görülmemiş, %16’ında stenoz gözlenmiş ve %3’ü hayatını kaybetmiştir (148). Avusturalya’dan bildirilen bir çalışmada %16,7 koroner arter dilatasyonu/ektazi, %6,8 anevrizma görüldüğü belirtilmiştir (92). İspanya’da Fernandez-Cooke ve ark.’nın yaptığı çalışmada %12’ sinde ektazi, %9,6’sında ise anevrizma saptanmıştır (17). Anormal ekokardiyografi bulguları olan hastaların ortalama 1-2 yıl takipleri sonunda koroner arter lezyonlarının %15-90’ı

kaybolmuştur. Geri kalanında takiplerin sonunda koroner arter lezyonları devam etmiş, iskemik kalp hastalığı, trombüs, stenoz, koroner arter bypass ihtiyacı, MI veya ölüm gerçekleşmiştir (92, 100, 149, 150).

Bizim çalışmamızda da tanı anında koroner arter tutulumu açısından olgular değerlendirildiğinde; 66 vakanın 43 tanesinde (%65,1) anormallik saptanmış olup bunların 24 tanesinde dilatasyon (%54,6), 4 tanesinde ektazi (%9,1), 17 tanesinde ekojenite artışı (%38,6), 3 tanesinde miyokardit (%6,8), 1 tanesinde anevrizma (%2,3), 1 tanesinde plevral efüzyon (%2,3), 3 tanesinde perikardiyal efüzyon (%6,8), 2 tanesinde mitral yetersizlik (%4,5) saptanmıştır. 5 mm'den küçük dilatasyonların genellikle düzeldiği belirtilmektedir (13). Literatür ile uyumlu olarak; koroner arter tutulumu olan 43 olgumuzun 34'ünde (%79) kontrol ekokardiyografik incelemelerinde koroner arter dilatasyonlarının düzeldiği izlendi ($p<0,001$). 7 tanesinde dilatasyonun devam ettiği, 2 tanesinde anevrizma geliştiği saptanmıştır. Bunlardan birinde LCA'da dev ve RCA'da hafif anevrizma, diğer hastada ise LAD'da ve RCA'da hafif anevrizma saptanmıştır. 2 senelik izlemlerinde koroner arterlerin normalleştiği görülmüştür.

Başvurduğundaki ekokardiyografi bulguları normal olan 22 vakanın 19'unun kontrol EKO bulguları da normal saptanmış (%86,4), 1 tanesinde dilatasyon (%4,6), 1 tanesinde mitral yetmezlik (%4,6), 1 tanesinde ekojenite artışı (%4,6) saptanmıştır. Tüm vakalar içinde kontrol EKO bulgularında anormallik olan 66 vakanın 13'ü olup (%19,7), bunların 8 tanesinde dilatasyon (%61,5), 2 tanesinde perikardiyal efüzyon (%15,4), 2 tanesinde anevrizma (%15,4), 1 tanesinde miyokardit (%7,7), 1 tanesinde ekojenite artışı (%7,7), 1 tanesinde mitral yetmezlik (%7,7), 1 tanesinde PDA (%7,7) saptanmıştır. Miyokardit saptanan hastanın EF' si %40 olarak belirlenmiş dobutamin, aspirin ve furosemid tedavileri başlanmıştır. Dilatasyonu olan 8 vakanın 2 sene sonraki ekokardiografisinde bulguların gerilediği ve normalleştiği görülmüştür.

Binnetoğlu ve ark.' nın (114) yaptığı çalışmada hastaların % 8,3'ünde ($n=2$) perikardiyal efüzyon ve % 4,16' sında ($n=1$) mitral yetersizlik saptanırken, Ürdün' de AL-Ammouri ve ark.' nın yaptığı çalışmada (144) ise hastaların % 6' sında ($n=2$) mitral yetersizlik, %12' sinde ($n=4$) perikardiyal efüzyon saptanmıştır. Fernandez-Cooke ve ark.' in çalışmasında ise % 6,7 oranında mitral yetersizlik, %7,7 oranında ise perikardiyal efüzyon saptanmıştır (17). Bizim çalışma serimizde ise perikardiyal efüzyon %15,4 oranındadır. Pulmoner tutulum nadir olmasına rağmen perikardiyal efüzyonu olan bir olgumuzda aynı zamanda plevral efüzyon da mevcuttu.

2019 Mayıs'ta ABD'de çıkan bir çalışmada <1 yaş altı çocuklarda, diğer yaş gruplarına oranla daha çok koroner arter dilatasyonu olduğu belirtilmiştir (151). 6 ay altındaki hastalarda görülen koroner arter anevrizması %68 iken, 6 ay üstünde %40 bulunmuştur. Literatürdeki en küçük hasta Mayıs 2019'da Avusturalya'da Kawasaki sendromu nedeniyle Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) yapılan 7 haftalık şok tablosuyla gelen ve kardiyak arrest geçiren bir bebektir. ECMO sonrası koroner BT çekilip geniş anevrizmaları saptanıp Kawasaki sendromu tanısı almıştır (152). Bu sebeplerle, bebeklikte Kawasaki tanısı alan hastalarda kardiyak komplikasyonlar için çok yakın ve uzun süreli izlem gereklidir.

Harada ve ark.'ları da saptadıkları 7 kriterden (Beyaz küre sayısı >12.000/mm³; PLT <350.000/mm³; CRP >3+; hematokrit <%35; albümin <3,5 g/dL; yaş <12 ay ve erkek cinsiyet) 4 tanesine sahip olan hastalarda koroner arter anevrizması gelişme riskinin yüksek olduğunu belirtmiştir (153). Biz de Harada skorlamasını hastalarımıza uyguladık. Çalışmamızda koroner arter anevrizması olan 2 hastanın ikisinde de Harada skoru >4 idi. Binnetoğlu ve ark.'nın çalışmasında ise koroner arter tutulumu olan 3 hastadan 1'inde Harada skoru>4 saptanmıştır (114). Tewelde ve ark.'nın 10 senelik 105 hasta ile yaptığı çalışmaya göre Japon çalışmalarında olduğu gibi, ABD popülasyonunda da pozitif bir Harada skoru KAA gelişimi için yüksek riskli bir popülasyonu tanımlamak için kullanılabilir. Bu skorlama, yeni tedavilerin değerlendirilmesi ve daha sık takip edilmesi için yüksek riskli çocukların belirlenmesinde faydalı olabilir (154).

Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalarında temel tedavi tek, yüksek doz intravenöz immünoglobulin (IVIG) (2gr/kg) ve asetilsalisilik asit tedavisidir. IVIG doza bağlı bir etkiye sahiptir. Yapılan meta-analiz çalışmaları göstermiştir ki yüksek ve tek dozda verilen IVIG daha etkilidir (62, 155-157). Dev anevrizma riskini %1'e, koroner arter anevrizmalarını %25'ten %5'e düşürür (13, 156). IVIG, T hücre aktivitesini etkileyebilir ve KH semptomlarına neden olan antikorların ve sitokinlerin sentezini azaltabilir. Eğer hasta KH için AHA kriterlerini karşılıyorsa tedaviye hemen başlanması şiddetle tavsiye edilir. IVIG, ateşin başlamasından sonraki ilk 10 gün içinde mümkün olan en kısa zamanda verilmelidir. Geç tanı konan KH 'ları da (ateşi 10 günden fazla olan) IVIG tedavisi verilmesi açısından aday olabilmektedir. IVIG tedavisi; 10 günden fazla süren ateşli çocuklarda eğer sistemik inflamasyon bulgusu (ESR ya da CRP yüksekliği) ile birlikte sebebi bilinmeyen devamlı ateş ya da koroner arter anevrizması (z skoru>2,5) varsa verilmesi önerilmektedir. Eğer hastanın ateşi

düşmüş, laboratuvar bulguları normale gerilemiş ise IVIG tedavisine gerek duyulmamaktadır. Tekrarlayan Kawasaki hastalığı geçiren bireyler de standart tedavi olan IVIG ve ASA tedavisini almalılardır. AHA, hasta 48 ila 72 saat boyunca ateşsiz hale gelinceye kadar 4 doza bölünmüş 80 ila 100 mg/gün yüksek dozda aspirin verilmesini önerir. (51) Daha sonra doz, hastalığın başlangıcından sonra 6 ila 8 hafta boyunca tek bir doz halinde 3 ila 5 mg/kg/güne düşürülür. Herhangi bir kalıcı koroner anormallik varsa aspirin kullanımına devam edilmesi de önerilir (13,158). Uzun aspirin süren çocukların Reye sendromu riskini önlemek için grip aşısı almaları önerilir. İnkomplet KH vakalarında tanıda gecikmelerden ötürü IVIG tedavisi ilk 10 günlük dönemde uygulanamamaktadır. Bu da koroner arter tutulumunun komplet vakalara oranla inkomplet vakalarda daha fazla olmasına sebep olmaktadır. Çalışmamızda hastaların %87,9'una (n= 58) ilk 10 gün içinde IVIG tedavisi uygulandı. Bu oran Brezilya'da yapılan M. Alves ve ark.'nın çalışmasında %58 olarak bildirilmektedir. (119) Amerikan Kalp Birliği'nin önerisi doğrultusunda tarafımıza hastalığının 10. Gününden sonra başvurup Kawasaki tanısı alan hastalara da IVIG ve aspirin tedavisi uyguladık. İspanya'da 2019 Nisan'da yapılan 621 vakalık bir çalışmada koroner arter anevrizma gelişimi açısından pozitif mikrobiyolojik bulguları ve/veya geçirilmiş enfeksiyonları olan ile olmayan vakalar açısından fark bulunamamıştır. Bu sebeple eğer Kawasaki hastalığından şüpheleniliyorsa, doğrulanmış bir enfeksiyon olmasına rağmen uygun tedaviye başlanmalıdır (159).

Hasta ilk tedaviye cevap vermezse, 2 g/kg dozda ikinci bir IVIG infüzyonu uygulanır. Kobayashi ve diğ. 2013 yılında retrospektif bir çalışma yürütmüş ve refrakter Kawasaki hastalarında IVIG ile birlikte kortikosteroid kullanımının daha iyi iyileşme gösterdiğini ve aynı zamanda koroner anevrizma riskini azalttığını tespit etmiştir (160). AHA ayrıca, TNF-a antagonistlerinin IVIG'e cevap vermeyen hastalarda kullanılabileceğini belirtmiştir. İki retrospektif çalışmada IVIG tedavisine dirençli hastalara 2. doz IVIG veya infliksimab verilir karşılaştırıldığında infliksimab tedavisi verilen hastalarda hastanede kalış ve ateş süresinin azaldığı ancak koroner arter tutulumlarının aynı olduğu belirtilmiştir (70,78). Refrakter KH ve hafif-orta şiddette anevrizması olan hastalar, tek başlarına veya antiplatelet ajanları ile birlikte aspirin ile tedavi edilebilir. Büyük anevrizmalar gerektiğinde heparin ve warfarin ile tedavi edilebilir. AHA'nın son kılavuzuna göre IVIG direnci %10-20 arasındadır (51). İspanya'da 2019'da bildirilen bir çalışmada %15, Shanghai'de yapılan çalışmada %4, Tayvan'daki bir çalışmada %15 oranında, Ürdün'deki bir çalışmada ise bu oran %18

olarak bildirilmiştir (17, 108, 144, 161). Bizim çalışmamızda 8 hastada (%12,1) 2.doz IVIG ihtiyacı olmuştur. Özdemir ve ark.'nın yaptığı çalışmada %4,2 oranında 2. Doz IVIG ihtiyacı olduğu belirtilmektedir (111). Çalışmamızda IVIG tedavisine dirençli 2 olguya steroid uyguladık. Koroner arterlerde ektazi ve infarktı olan bir olgumuza dipiridomol; dev ve orta anevizması olan iki olgumuza da enoksaparin, heparin ve warfarin tedavisi uygulanmıştır. Kobayashi ve ark.'nın çalışmasında yüksek AST, CRP ve nötrofil oranı, düşük sodyum ve trombosit değeri, küçük yaş ve erken dönemde IVIG uygulanmasının IVIG direnci için bağımsız risk faktörü olduğunu savunmuştur (134). Bu çalışmalar Japon çocukları için IVIG direncini belirlemede etkili görünse de Kuzey Amerika için yeterince doğru bulunmamıştır (51).

Literatürde Kawasaki hastalığının rekürrens oranı % 0,8 ile % 3 arasında değişmektedir (35, 108). Literatürden farklı olarak Özyürek ve ark. nin çalışmasında bir hastada (%9,09) rekürrens görülmüş (109). Bizim vaka serimizde ise bir olguda (%1,5) rekürrens gözlemlendi. Hasta 8 aylıkken Kawasaki hastalığı geçirme öyküsü olan, tarafımıza ateşinin 15. günü başvuran 28 aylık erkek çocuktur. Hastanın standart tedavi ile ateşi düşürülmüş, ekokardiyografi bulguları da normal saptanmıştır.

Mortalite koroner vaskülit nedeniyle olup trombositoz ve hiperkoagülabilité ile ilişkilidir ve çoğunlukla ateşin başlangıcından 15-45 gün sonra izlenmektedir. Ancak sonraki yıllarda koroner arter anevrizması ve stenoza bağlı ani kardiyak ölümler de gözlenmektedir (13,14). Japonya'dan Nakamura'nın yaptığı çalışmada 6576 hastadan 46' sının (%0,7) öldüğü ve KH nedeniyle kalp sekelleri olan Japonlar arasında ölüm oranı, genel popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (162). Yine Japonya'dan bildirilen çok merkezli bir çalışma KH nedeniyle olan kardiyak ölümleri % 0,5 olarak saptamıştır (150). 2019 Nisan'da Japonya'da ülke çapında yapılan araştırmada 2015 ile 2016 yılları arasındaki mortalite %0,01 saptanmıştır (91). ABD'den Friedman ve ark.'nın 2016'daki çalışmasında 500 hastada 3 ölüm (%0,6) bildirilmektedir (29). Türkiye'den sunulan serilerde böyle bir komplikasyondan söz edilmemektedir. Bizim çalışmamızda mortalite izlenmedi.

Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle eksiklikleri mevcuttur. Takip edilen hasta sayısı çok daha fazla olduğu halde, verilerine ulaşılabilen az sayıda hasta çalışmaya dahil edilebilmiştir. Laboratuvar bulgularının eksik kaydedilmesi nedeniyle proBNP ve lipit değerleri olan hasta sayısı azdır. Bu sebeple istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşmak mümkün olmamıştır.

VII. SONUÇLAR

Bu çalışmada ;

- İnkomplet Kawasaki hastalarının 1 yaşının altında daha sık görüldüğü gözlenmiştir. ($p=0,002$)

- Komplet vakalar inkomplet vakalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ESH ve CRP değerleri komplet vakalarda daha yüksek bulunmuştur.

- Başvuru anındaki trombosit değerleri ve kontrol trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup kontrol trombosit değerlerinin daha yüksek olduğu görülmektedir. ($p<0,001$)

- Başvuru anındaki lökosit ve kontrol lökosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, kontrol lökosit değerinin daha düşük olduğu görülmektedir. ($p<0,001$)

- Çalışmamızda kontrol ekokardiyografisinde koroner tutulum olan vakalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da trigliserid değerleri daha yüksek bulunmuştur.

- Geliş EKO bulguları ve kontrol EKO bulguları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup, kontrol EKO bulgularının normalleştiği görülmektedir. ($p<0,001$)

- Koroner arter tutulumu olanlarda erkek cinsiyetin daha fazla olduğu görülmüştür.

- IVIG öncesi proBNP değeri koroner arter tutulumu olanlarda koroner tutulum olmayanlara göre yaklaşık 2 kat fazla bulunmuştur.

- Özetle; koroner tutulumu olan grupta tanı yaşı, Hgb, sodyum, albümin düşük; ESH, CRP, başvuru sırasındaki lökosit, kontrolde bakılan trombosit, HDL, LDL, VLDL, total kolesterol, ALT, AST, IVIG öncesi ve sonrası proBNP değerleri yüksek saptanmıştır. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Başvuru sırasında bakılan trombosit değeri ise ilk ekokardiyografisinde koroner tutulumu olan hastalarda patoloji olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p<0,05$) (Tablo 5.4)

Kawasaki hastalığı; kardiyak komplikasyonları nedeniyle tüm çocuk hekimleri tarafından, tipik klinik hastalık belirtilerinin yokluğunda dahi tanısı konulup tedavisi gecikmesiz yapılması gereken bir hastalıktır. Özellikle 1 yaş altındaki vakalarda ve inkomplet Kawasaki vakalarında koroner arter anormallikleri sık görülmektedir. Bu

anormallikler erişkin dönemde de devam edebilmekte ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Tüm çocuk hekimleri bu sebeple hastalığın tanısı konulmasında şüpheli olmalı ve farkındalığını artırmalıdır. Gelecekte, hastalığın daha kesin diagnostik testler ile komplikasyonlarını azaltmayı umuyoruz.



VIII. KAYNAKLAR.

1. Kuo HC, Li SC, Guo MM, Huang YH, Yu HR, Huang FC et.al. Genome-Wide Association Study Identifies Novel Susceptibility Genes Associated with Coronary Artery Aneurysm Formation in Kawasaki Disease. PLoS One. 2016; 11(5): e0154943.
2. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki disease. Nelson Textbook of Pediatrics, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), 16th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000; s. 725-7
3. T. Kawasaki, Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children, Arerugi 1967;(16): 178–222.
4. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, Turner CL. Kawasaki disease: A brief history. Pediatrics 2000;106(2): E27.
5. Fulton RR, Newburger JW. Kawasaki Disease, In: Keane JF, Lock JE, Fyler DC, ed. NADAS' Pediatric Cardiology Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006; s. 401-14.
6. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. Lancet 2004; 364(9433):533-44.
7. Tezer H, Seçmeer G. Kawasaki hastalığında yenilikler. Hacettepe Tıp Dergisi 2005;36: s. 105-10.
8. Burns JC. Kawasaki disease update. Indian J Pediatr 2009; 76(1):71-6.
9. Kim DS. Kawasaki Disease. Yonsei Med J 2006; 46 (6): 759-72.
10. Pinna GS, Kafetzis DA, Tselkas OI, Skevaki LC. Kawasaki Disease: an overview. Curr Opin Infect Dis 2008; 21(3):263-70.
11. Bhatt M, Anil SR, Sivakumar K, Kumar K. Neonatal Kawasaki Disease. Indian J Pediatr 2004; 71(4):353-4.
12. Maconochie AI. Kawasaki disease. Arch Dis Child Ed Pract 2004; 89: 3-8.

13. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, et al. Diagnosis, treatment, and longterm management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation*. 2004;110(17): 2747-71.
14. Newburger J. Kawasaki Disease, In: Andersen RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Michael LR, Wernowsky G, ed. *Paediatric Cardiology* third edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010;s. 1067-78.
15. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Disease. In: Behrman RE, Kliegeman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philedelphia: W.B. Saunders Co, 2000; s. 725-7.
16. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2003; 112 (3): 495-501.
17. Fernández-Cooke E, Barrios Tascón A, Sánchez-Manubens J, Antón J, Grasa Lozano CD, Aracil Santos J, et.al.; KAWA-RACE study group. Epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in Spain over 5 years and risk factors for aneurysm development. (2011-2016): KAWA-RACE study group. *Plos One*. 2019; 14(5): e0215665. doi: 10.1371/journal.pone.0215665. eCollection 2019.
18. Rowley AH, Eckerly CA, Jack HM, et al. IgA plasma cells in vasculer tissue of patients with Kawasaki disease. *J Immunol* 1997;159:5946-95.
19. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Pediatr* 2001;90: 40-4.
20. Chang RK. The incidence of Kawasaki disease in the United States did not increase between 1988 and 1997. *Pediatrics*: 2003; 111: 1124–5.
21. Maddox RA, Holman RC, Uehara R, Callinan LS, Guest JL, Schonberger LB, Nakamura Y, Yashiro M, Belay ED. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int*. 2015; 57: 1116–20. doi: 10.1111/ped.12733.

22. Yeung RAM. Kawasaki disease: update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 22: 551-60.
23. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2014 Jun;17(5):597-600. doi: 10.1111/1756-185X.12408.
24. Ghimire LV, Chou FS, Mahotra NB, Sharma SP. An update on the epidemiology, length of stay, and cost of Kawasaki disease hospitalisation in the United States. *Cardiol Young*. 2019 6: 1-5. doi: 10.1017/S1047951119000982.
25. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Kosami K, Matsubara Y, Ae R et.al. Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015–2016. *Pediatr Int* 2019;61: 397-403. doi:10.1111/ped.13809.
26. Huang YH, Lin KM, Ho SC, Yan JH, Lo MH, Kuo HC. Increased Incidence of Kawasaki Disease in Taiwan in Recent Years: A 15 Years Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Pediatr*. 2019 29; 7: 121.
27. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012; 22: 216–21.
28. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Tsuboi S, Kojo T, Aoyama Y, Yanagawa H. Mortality among Japanese with a history of Kawasaki disease: results at the end of 2009. *Journal of epidemiology* 2013; 23:(6), 429-34.
29. Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, Tang A, Berry E, Tremoulet AH et. al. Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease: Risk Factors for Progressive Disease and Adverse Cardiac Events in the US Population. *Am Heart Assoc*. 2016 Sep 15;5(9). p. e003289. doi: 10.1161/JAHA.116.003289
30. Uehara R, Yashiro M, Nakamura H, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Pediatr* 2003; 92: 694-7.
31. Khor CC, Davila S, Shimizu C, Sheng S, Matsubara T, Suzuki Y et. al. US and International Kawasaki Disease Genetics Consortia. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in *ABCC4* for Kawasaki disease. *J Med Genet*. 2011;48: 467–72. doi: 10.1136/jmg.2010.086611

32. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T et.al. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 2898–906. doi: 10.1093/hmg/ddq176.
33. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H et.al. Japan Kawasaki Disease Genome Consortium; US Kawasaki Disease Genetics Consortium. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet.* 2012; 44: 517–21. doi: 10.1038/ng.2220. .
34. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M et.al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet.* 2008; 40: 35–42. doi: 10.1038/ng.2007.59.
35. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: from the nationwide incidence survey in 1991 and 1992. *Pediatrics.* 1995; 95 (4): 475-9.
36. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, Yanagawa H, Kawasaki T. Kawasaki disease in families. *Pediatrics.* 1989; 84: 666–9.
37. Harada F, Sada M, Kamiya T, Yanase Y, Kawasaki T, Sasazuki T. Genetic analysis of Kawasaki syndrome. *Am J Hum Genet.* 1986; 39: 537–9.
38. Kottek A, Shimizu C, Burns JC. Kawasaki disease in monozygotic twins. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30: 1114–6. doi: 10.1097/INF.0b013e31822ac4ff.
39. Matsubara T, Furukawa S, Ino T, Tsuji A, Park I, Yabuta K. A sibship with recurrent Kawasaki disease and coronary artery lesion. *Acta Pædiatrica* 1994; 83(9): 1002-4.
40. Abe J, Kotzin BL, Jujo K, Melish ME, Glode MP, Kohsaka T, Leung DY. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 2 and V beta 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 May 1; 89 (9): 4066-70.
41. Curtis N, Zheng R, Lamb JR, Levin M Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 1995; 72 (4): 308-11.

42. Leung DY, Giorno RC, Kazemi LV, Flynn PA, Busse JB. Evidence for superantigen involvement in cardiovascular injury due to Kawasaki syndrome. *J Immunol.* 1995; 155 (10): 5018-21.
43. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8 (2): 197-203.
44. Takahashi M, Newburger JW. Kawasaki Disease, In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, ed. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult* seventh edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008, 1242-56.
45. Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 141: 381-7.
46. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, et al. Oligoclonal Ig A response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol.* 2001; 166:1334-43.
47. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, et al. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2001; 184:940-3.
48. Rowley AH, Shulman ST, Mask CA, et al. Ig A plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2000; 182:1183-91.
49. Hatipoğlu N. Kawasaki Hastalığı. In: Yalçın I, Salman N, Somer A (eds). *Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları*. 1st edition. Istanbul. Medya Tower; 2007; 22:s. 551-60.
50. Park MK. Kawasaki Disease. *Pediatric Cardiology for Practitioners* fifth edition Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008; 367-76.
51. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association *Circulation.* 2017; 135: e927-e99.

52. Morens DM, Melish ME. Kawasaki disease. Textbook of Pediatric Infectious Disease, Feigin RD, Cherry JD (eds) 4th ed., Vol 1, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1998; p. 995-1014.
53. Sundel RP, Petty RE. Kawasaki Disease. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds). Textbook of Pediatric Rheumatology. 5th edition. Philadelphia: Elsevier; 2005; p. 521-38.
54. Nolan BE, Wang Y, Pary PP, Luban NLC, Wong ECC, Ronis T. High-dose intravenous immunoglobulin is strongly associated with hemolytic anemia in patients with Kawasaki disease. Transfusion. 2018; 58(11): 2564-71. doi: 10.1111/trf.14879. Epub 2018 Sep 28.
55. Franco A, Touma R, Song Y, Shimizu C, Tremoulet AH, Kanegaye JT, et al. Specificity of regulatory T cells that modulate vascular inflammation. Autoimmunity (2014) 47: 5–104.0.3109/08916934.2013.860524.
56. Luban NL, Wong EC, Henrich Lobo R, Pary P, Duke S. Intravenous immunoglobulin-related hemolysis in patients treated for Kawasaki disease. Transfusion. 2015;55(suppl 2):S90–4. doi: 10.1111/trf.13089.
57. Padmore R. Possible mechanisms for intravenous immunoglobulin-associated hemolysis: clues obtained from review of clinical case reports. Transfusion. 2015;55(suppl 2):S59–64. doi: 10.1111/trf.13090.
58. Hamada H, Suzuki H, Abe J, Suzuki Y, Suenaga T, Takeuchi T et.al. Inflammatory cytokine profiles during cyclosporin treatment for immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. Cytokine. 2012; 60: 681–5.
59. Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. Pediatr Rheumatol Online J. 2011; 9: 28. doi: 10.1186/1546-0096-9-28.
60. Kuo HC, Guo MM, Lo MH, Hsieh KS, Huang YH. Effectiveness of intravenous immunoglobulin alone and intravenous immunoglobulin combined with high-dose aspirin in the acute stage of Kawasaki disease: study protocol for a randomized controlled trial. BMC Pediatr. 2018;18(1):200. doi:10.1186/s12887-018-1180-1

61. Shulman ST. Is there a role for corticosteroids in Kawasaki disease? *J Pediatr.* 2003;142:601–3. doi: 10.1067/mpd.2003.258.
62. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2(8411):1055-8.
63. Kijima Y, Kamiya T, Suzuki A, Hirose O, Manabe H. A trial procedure to prevent aneurysm formation of the coronary arteries by steroid pulse therapy in Kawasaki disease. *Jpn Circ J.* 1982; 46: 1239–42.
64. Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1999;135:465–9.
65. Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T et.al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr.* 2006; 149: 336–41. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.05.025
66. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart.* 2013; 99: 76–82. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302126.
67. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD et.al. Pediatric Heart Network Investigators. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr.* 2011; 158: 831–5.e3. doi: 10.1016/j.
68. Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol.* 1990; 56: 29–36.
69. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol.* 2004; 31: 808–10.
70. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS et.al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008; 153: 833–8. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.06.011.

71. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez-Fernandez S, Pancheri JM, Sun X et.al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet*. 2014; 383: 1731–8. doi: 10.1016/ .
72. Portman MA, Olson A, Soriano B, Dahdah N, Williams R, Kirkpatrick E. Etanercept as adjunctive treatment for acute Kawasaki disease: study design and rationale. *Am Heart J* 2011;161:494–9. doi: 10.1016/j.ahj.2010.12.003.
73. 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. doi: 10.1038/ gene.20.
74. 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;128:677–80. doi:10.1016/j.jaci.2011.0.
75. 126. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease: US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:1144–8.
76. Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW. Gamma globulin retreatment in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1993; 123: 657–9.
77. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet AH, Watson VE et.al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr*. 2011;158:644–9. e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.10.012.
78. Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2014; 164: 1128–32.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.020.
79. Suzuki H, Terai M, Hamada H, Honda T, Suenaga T, Takeuchi T et al. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional

intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30: 871–6. doi: 10.1097/INF.0b013e318220c3.

80. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, Bujold M, Shimizu C, Onouchi Y et.al. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics*, 2012;161(3), 506-12.
81. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S et.al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet* doi:10.1016/ S0140-6736(18)32003-8 March 7, 2019.
82. Shafferman A, Birmingham JD, Cron RQ. High dose Anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014; 12: 26. doi: 10.1186/1546- 0096-12-26.
83. Cohen S, Tacke CE, Straver B, Meijer N, Kuipers IM, Kuijpers TW. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 2059–61. doi: 10.1136/ annrheumdis-2.
84. Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, Nakamura T, Imagawa T, Iwamoto M et.al. Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2012; 54: 99–103. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03487.x.
85. Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Ito S, Nakamura T, Yasui K et. al. Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2004;163:263–264. doi: 10.1007/ s00431-003-1267-y.
86. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2000;105:E78.
87. Greco A, De Virgilio A, Rizzo M. Kawasaki disease: an evolving paradigm. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 703–9.

88. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012; 22: 216–21.
89. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, et al. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: 483–8.
90. Lin YT, Manlhiot C, Ching JC, et al. Repeated systematic surveillance of Kawasaki disease in Ontario from 1995 to 2006. *Pediatr Int*. 2010; 52: 699–706.
91. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Kosami K, Matsubara Y, Ae R et.al. Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015–2016. *Pediatr Int* 2019;61: 397-403. doi:10.1111/ped.13809.
92. Saundankar J, Yim D, Itotoh B, Payne R, Maslin K, Jape G, Ramsay J, Kothari D, Cheng A, Burgner D. The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia. *Pediatrics*. 2014;133(4): e1009-14. doi: 10.1542/peds. 2013-2936. Epub 2014 .
93. Tacke CE, Breunis WB, Pereira RR, et al. Five years of Kawasaki disease in the Netherlands: a national surveillance study. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33: 793–7.
94. Salo E, Griffiths EP, Farstad T, et al. Incidence of Kawasaki disease in northern European countries. *Pediatr Int*. 2012; 54: 770–2. .
95. Heuclin T, Dubos F, Hue V, Godart F, Francart C, Vincent P et al. Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography. *J Pediatr*. 2009; 155: 695–9.e1.
96. Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ*. 2002; 324: 1424–5.
97. Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Yeates D, Goldacre M, Burgner D. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 21–4.
98. Fischer TK, Holman RC, Yorita KL, Belay ED, Melbye M, Koch A. Kawasaki syndrome in Denmark. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 411–5.

99. Lynch M, Holman RC, Mulligan A, Belay E, Schonberger L. Kawasaki syndrome hospitalizations in Ireland, 1996 through 2000. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22: 959–63.
100. Heaton P, Wilson N, Nicholson R, et al. Kawasaki disease in New Zealand. *J Paediatr Child Health*. 2006; 42: 184–90.
101. Borzutzky A, Hoyos-Bachiloglu R, Cerda J, et al. Rising hospitalization rates of Kawasaki Disease in Chile between 2001 and 2007. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 2491–5.
102. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2: 1055–8.
103. Micallef ES, Attard MS, Grech V. A case of atypical Kawasaki disease with giant coronary artery aneurysm containing thrombus. *Images Paediatr Cardiol*. 2016; 18: 9–15.
104. Beckmann E, Rustum S, Marquardt S, et al. Surgical treatment of coronary artery aneurysms. *J Card Surg*. 2017; 32: 674–9.
105. Gündüz M, Akın Y, Kuzaytepe EÇ, Karaaslan A, Polatoğlu EÇ, Kıyak H. Clinical evaluation of children with Kawasaki Disease hospitalized in our clinic: a retrospective study. *South Clin Ist Euras* 2017;28(4):255-60
106. Behmadi M, Alizadeh B, Malek A. Comparison of Clinical Symptoms and Cardiac Lesions in Children with Typical and Atypical Kawasaki Disease. *Medical Sciences* 2019; 7(4). pii: E63. doi: 10.3390/medsci7040063
107. Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD et al. Pediatric Heart Network Investigators. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics*. 2007;120:e1434–e40. doi: 10.1542/peds.2007-0815.
108. Kuo HC et al. Kawasaki Disease: an Update on Diagnosis and treatment *Pediatr Neonatol*. 2012;53(1):4-11. doi: 10.1016/j.pedneo.2011.11.003.
109. Özyürek R, Levent E, Ülger Z, Gürses D. Kawasaki Hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47:167-171.

- 110.** Kayıran SM, Dindar A, Gurakan B. An evaluation of children with Kawasaki disease in Istanbul: a retrospective follow-up study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010; 65 (12): 1261-5.
- 111.** Özdemir H, Ciftçi E, Tapisiz A, Ince E, Tutar E, Atalay S, Dogru U. Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey. *J Trop Pediatr*. 2010 Aug; 56 (4): 260-2. Epub 2009 Dec 9.
- 112.** Yavuz T, Nişli K, Öner N ve ark. Kawasaki Hastalığı: 34 olgu sunumu. *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 4: 197-200.
- 113.** Zulian F, Falcini F, Zancan L, et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2003; 142: 731-5.
- 114.** Binnetoğlu K, Kuşdal Y, Altun G, Babaoğlu K. Kocaeli Bölgesinde Kawasaki Hastalığı. *Çocuk Enf Derg* 2010; 4: 71-5.
- 115.** Kuniyuki S, Asada M. An ulcerated lesion at the BCG vaccination site during the course of Kawasaki disease. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37(2 Pt 2): 303-4.
- 116.** Ece A, Güneş A, Tan İ, Uluca Ü, Kelekçi S, Yel S, Şen V. Kawasaki hastalığı: 13 vakanın değerlendirilmesi, *Dicle Tıp Dergisi* 2013; 40 (1): 95-9
- 117.** Ergüven M, Yasa O, Kral A, Bulut Ö. Kawasaki Hastalığı Tanısı Almış Hastalarımızda Epidemiyolojik, Klinik, Laboratuvar, Prognostik özelliklerinin ve Ekokardiyografik Bulgularının Değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 10(2):86-89, 2010 doi:10.5222/j.child.2010.086
- 118.** Muzaffer MA, Al-Mayouf SM. Pattern of clinical features of Kawasaki disease. *Saudi Med J*. 2002; 23: 409-12.
- 119.** Alves NRM, Magalhães CM, Almeida Rde F, Santos RC, Gandolfi L, Pratesi R. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases. *Rev Assoc Med Bras*. 2011 Jun; 57 (3): 295-300.
- 120.** Wang LJ, Kuo HC. Cognitive Development After Kawasaki Disease - Clinical Study and Validation Using a Nationwide Population-Based Cohort. *Circ J*. 2018; 82(2): 517-23.

121. Tulloh RM, Wood LE. Coronary artery changes in patients with Kawasaki disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2004; 93 (446): 75-9.
122. Bhatnagar SK, Paul G, Subramanian R, Al Hosni MS, Al Khusaiby SM. Kawasaki disease in Oman--a clinical study. *J Trop Pediatr.* 2003; 49 (6): 361-6.
123. Wang L, Lin Y, Su YZ, Wang Y, Zhao D, Wu TJ. Review and analysis of 283 cases of Kawasaki disease. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2004; 42 (8): 609-12.
124. Fan PC, Chiu CH, Yen MH, Huang YC, Li CC, Lin TY. School-aged children with Kawasaki disease: high incidence of cervical lymphadenopathy and coronary artery involvement. *J Paediatr Child Health.* 2003; 39(1): 55-7.
125. Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2000; 137(2): 177-80.
126. Chen J, Liu Y, Liu W, Wu Z. A meta-analysis of the biomarkers associated with coronary artery lesions secondary to Kawasaki disease in Chinese children. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2011; 31 (5): 705-11.
127. Chen X, Zhao ZW, Li L, Chen XJ, Xu H, Lou JT, et.al. Hypercoagulation and elevation of blood triglycerides are characteristics of Kawasaki disease *Lipids Health Dis.* 2015; 14: 166.
128. Narsaria P, Singh S, Gupta A, Khullar M, Bhalla A. Lipid profile and fat patterning in children at a mean of 8.8 years after Kawasaki disease: a study from Northern India. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33(2 Suppl 89): S-171-5.
129. Zhang H, Xu MG, Xie LJ, Huang M, Shen J, Xiao TT. Meta-analysis of risk factors associated with atherosclerosis in patients with Kawasaki disease. *World J Pediatr.* 2016; 12(3): 308-13.
130. Dionne A, Dahdah N. A Decade of NT-proBNP in Acute Kawasaki Disease, from Physiological Response to Clinical Relevance Children (Basel). 2018; 5(10). pii: E141.

- 131.** Iwashima S, Ishikawa T. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-BNP in the acute phase of Kawasaki disease. *World journal of pediatrics* 2013; 9(3): 239-44.
- 132.** Dionne A, Meloche-Dumas L, Desjardins L, Turgeon J, Saint-Cyr C, Autmizguine J. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide diagnostic algorithm versus American Heart Association algorithm for Kawasaki disease. *Pediatrics International* 2017; 59(3): 265-70.
- 133.** Sun YP, Wei CP, Wen-di Wang XCZ, Wang YJ, Ma SC, Xu YJ. Serum brain natriuretic peptide in children with Kawasaki disease. *World journal of emergency medicine*. 2010; 1(2): 114.
- 134.** Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T et.al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006; 113 (22): 2606-12.
- 135.** Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up myocardial and vascular complications in adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (21): 1911– 20.
- 136.** Lee MH, Dai ZK, Lee MS, Hsu JH, Chuang HY, Wu JR. The recommended frequency of echocardiography in follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease. *Acta Paediatr Taiwan*. 2005; 46 (6): 346-51.
- 137.** Al-Harbi KM. Kawasaki disease in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2010; 31 (11): 1217-20.
- 138.** Ng MP, Wong KY, Tan CL, Tan KW. Kawasaki disease--the Singapore experience. *Ann Acad Med Singapore*. 1989; 18 (1): 15-8.
- 139.** Turner-Gomes S, Rose V, Brezina A, Smallhorn J, Rowe RD. High persistence rate of established coronary artery lesions secondary to Kawasaki disease among a panethnic Canadian population. *J Pediatr*. 1986; 108 (6): 928-32.
- 140.** Falcini F, Cimaz R, Calabri GB, Picco P, Martini G, Marazzi MG, Simonini G, Zulian F. Kawasaki's disease in northern Italy: a multicenter retrospective study of 250 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20 (3): 421-6.

141. Marques C, Macedo A, Lima M. Changes in the coronary arteries in Kawasaki disease: echocardiographic aspects. *Rev Port Cardiol.* 1990; 9 (5): 435-40.
142. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, Romano A, Bierman FZ. Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006; 160 (7): 686-90.
143. Kasapçopur Ö, Beker D, Çalışkan S ve ark. Kawasaki Sendromu. *Türk Pediatri Arşivi* 2000; 35: 16-3.
144. AL-Ammouri I, Al-Wahsh S, Khuri-Bulos N. Kawasaki disease in Jordan: demographics, presentation, and outcome, Department of Pediatrics, University of Jordan, Jordan University Hospital, Amman, Jordan, Cardiology in the Young 2012; 22: 390–95.
145. Caballero-Mora FJ, Alonso-Martín B, Tamariz-Martel-Moreno A, Cano-Fernández J, Sánchez-Bayle M. et al Enfermedad de Kawasaki en 76 pacientes. Factores de riesgo de aparición de aneurismas coronarios *An Pediatr (Barc).* 2011; 74: 232-8.
146. Casey F, Craig B, Shanks D, Jackson P, Mulholland HC. Kawasaki disease--the Northern Ireland experience. *Ir J Med Sci.* 1993; 162 (10): 397-400.
147. Kato H. Cardiovascular complications in Kawasaki disease: coronary artery lumen and long-term consequences. *Progress Pediatr Cardiol* 2004; 19: 137-45.
148. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A10- to 21-year follow up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94: 1379-85.
149. Jakob A, Whelan J, Kordecki M, Berner R, Stiller B, Arnold R,et.al. Kawasaki Disease in Germany: A Prospective, Population-based Study Adjusted for Underreporting. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(2): 129-34. doi: 10.1097/INF.0000000000000953.
150. Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Ayusawa M, Fukazawa R, Fukushima N., Association of Severity of Coronary Artery Aneurysms in Patients With

Kawasaki Disease and Risk of Later Coronary Events JAMA Pediatr. 2018; 172(5): e180030.

151. Cameron SA, Carr M, Pahl E, DeMarais N, Shulman ST, Rowley AH. Coronary artery aneurysms are more severe in infants than in older children with Kawasaki disease. Arch Dis Child. 2019; 104(5): 451-5.
152. Tyson M, Mustafa A, Venugopal P, Whitehead B, Anderson B, Mattke AC. Neonatal Kawasaki syndrome presenting as out of hospital cardiac arrest rescued by extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. Perfusion doi: 10.1177/0267659119847438, May 10, 2019
153. Fukuda S, Ito S, Oana S, Sakai H, Kato H, Abe J, et.al. Late development of coronary artery abnormalities could be associated with persistence of non-fever symptoms in Kawasaki disease. Pediatr Rheumatol Online J. 2013; 11(1):28. doi: 10.1186/1546-0096-11-211.
154. Tewelde H, Yoon J, Van Ittersum W, Worley S, Preminger T, Goldfarb J. The Harada score in the US population of children with Kawasaki disease. Hospital pediatrics, 2014;4 (4): 233-8.
155. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a metaanalysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. Pediatrics. 1995;96: 1057–61.
156. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. J Pediatr. 1997;131:888–93.
157. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE et. al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. N Engl J Med. 1986; 315: 341–7. doi: 10.1056/NEJM198608073150601.
158. Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS .Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (4):CD004175.

- 159.** Fernández-Cooke E, Barrios Tascón A, Antón-López J, Grasa Lozano CD, Sánchez-Manubens J, Calvo C; en representación del Grupo de trabajo para el estudio de la enfermedad de Kawasaki (KAWA-RACE). [Previous or coincident infections with suspected Kawasaki disease. Should we change our approach?] *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90(4): 213-18.
- 160.** Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Ikeda K, Seki M, Shimoyama S et.al. Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2013; 163: 521–26. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.022.
- 161.** Chen JJ, Ma XJ, Liu F, Yan WL, Huang MR, Huang M, et al. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Shanghai from 2008 Through 2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35(1):7–12. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000914> PMID: 26372452 .
- 162.** Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Tsuboi S, Kojo T, Aoyama Y, Yanagawa H. Mortality among Japanese with a history of Kawasaki disease: results at the end of 2009. *Journal of epidemiology* 2013; 23:(6), 429-34.
- 163.** Kanra G, Cengiz AB, Kara A, Seçmeer G, Ceyhan M. Kawasaki hastalığı: dokuz vakanın takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999; 42: 469-78.
- 164.** İnalhan M, Değirmenci S, Oral M, Temel Ö, Ünlütürk Ö, Seren LP, Savaş İ. Kawasaki Hastalığı Tanılı Olgularımızın Değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni* 2006, 13 (1): 9-14.
- 165.** Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012; 22: 216–21.
- 166.** Chang LY, Chang IS, Lu CY, et al., Kawasaki Disease Research Group. Epidemiologic features of Kawasaki Disease in Taiwan, 1996–2002. *Pediatrics* 2004; 114: 678–82.