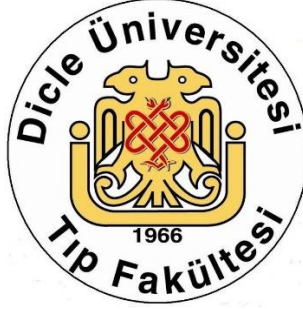




T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KAWASAKİ HASTALIĞI TANILI ÇOCUKLARIN KLİNİK,
LABORATUVAR VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ZELAL AYDIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2021



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KAWASAKİ HASTALIĞI TANILI ÇOCUKLARIN KLİNİK,
LABORATUVAR VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ZELAL AYDIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. İLYAS YOLBAŞ

DİYARBAKIR – 2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tüm içtenliğiyle her daim destek ve yardımını gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Ayfer Gözü Pirinçcioğlu'na; tez hazırlama sürecimde bilgi ve tecrübeleri ile bana yardımcı olan tez danışman hocam Doç. Dr. İlyas YOLBAŞ'a ve Doç.Dr. Alper Akın'a,

Araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığım günden itibaren deneyimlerini ve birikimlerini benimle paylaşarak akademik olarak kendimi geliştirmemde büyük katkıları olan anabilimdalımızın bütün hocalarına,

Bu yoğun ve zorlu süreçte birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım tüm asistan, hemşire ve sağlık çalışanlarına; birlikte güzel bir sinerji kurarak keyifle çalıştığım eşkıdemlerime,

Hayatım boyunca örnek alacağım, tanıdığım en güçlü kadın anneannem'e; desteğini her zaman arkamda hissettiğim Hasibe, Fatma ve Meryema teyzemlerime,

Değerli fikirleriyle yol gösteren, bana her konuda örnek olan dayılarım Uzm.Dr.İsmail Sayınbatur, Uzm. Dr. Bahattin Sayınbatur ve Süleyman Sayınbatur'a,

Her konuda olduğu gibi bu süreçte de en büyük destekçim olan, varlığıyla bana güç ve mutluluk veren sevgili anneme; beraber büyümekten mutluluk duyduğum ve sevgilerinden güç aldığım canım kardeşlerim Dilan ve Sidar'a,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Zelal AYDIN

Ağustos, 2021

ÖZET

Kawasaki Hastalığı Tanılı Çocukların Klinik, Laboratuvar ve Epidemiyolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Kawasaki hastalığı genellikle beş yaşından küçük çocuklarda görülen etyolojisi kesin olarak bilinmeyen sistemik bir vaskülitir. Ateş ile beraber servikal lenfadenopati, orofarenks mukozası değişiklikleri, bilateral eksüdatif olmayan konjunktivit, ekstremitelerde eritem, ödem, deskuamasyon görülür. Bu çalışmada Kawasaki hastalığı tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulguları ile epidemiyolojik özellikleri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: 1 Haziran 2012- 1 Nisan 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilen, Kawasaki hastalığı tanısıyla yatırılan ve tedavi edilen 35 hastanın demografik özellikleri, laboratuvar verileri ve tedavi sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 35 olgunun 10'u (%28,57) kız, 25'i (%71,43) erkek olup Erkek/Kız oranı: 2,5 idi. Bu olguların %20'si 12 ay ve altında, %62,86'sı 13-60 ay aralığında, %17,14'ü 61 ay ve üstündeydi. Olguların %31,43'ü yaz, %28,57'si kış, %20'si ilkbahar ve %20'si sonbahar aylarında tanı aldı. Beş günden uzun süren ateş öyküsü tüm olgularda görülürken, olguların %100'ünde oral mukoza değişiklikleri, %85,7'sinde konjunktivit, %82,9'unda döküntü, %62,9'unda lenfadenopati %54,3'ünde ekstremitte değişiklikleri mevcuttu. Olguların 24'ü (%68,6) komplet KH, 11'i (%31,4) inkomplet KH tanısını aldı ve olguların %37,1'inde koroner arter tutulumu saptandı. Tanı konulan tüm hastalara tek doz intravenöz immünglobulin (IVIG) ve asetilsalisilik asit tedavisi verildi. Bu çalışmada ateşi ilk 48 saatte düşmeyen sadece bir olguya (%2,85) ikinci doz IVIG tedavisi verildi ve yanıt alındığı görüldü.

Sonuç: Kawasaki hastalığının erken tanısında klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile erken dönemde tanıya yardımcı olabileceği ve hastaların akut dönemde tedavi edilmesi ile oluşabilecek ciddi kardiyovasküler komplikasyonların engellenebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Kawasaki hastalığı, Klinik, Laboratuvar, Koroner arter tutulumu, IVIG tedavisi

ABSTRACT

Evaluation of Clinical, Laboratory and Epidemiological Characteristics of Children with Kawasaki Disease

Introduction and Aim: Kawasaki disease is a systemic vasculitis of unknown etiology that is usually seen in children younger than five years of age. Cervical lymphadenopathy, oropharyngeal mucosal changes, bilateral non-exudative conjunctivitis, erythema, edema, and desquamation of the extremities are seen with fever. In this study, clinical, laboratory and echocardiographic findings and epidemiological features of cases diagnosed with Kawasaki disease were evaluated.

Materials and Methods: Demographic characteristics, laboratory data and treatment results of 35 patients who were hospitalized and treated with the diagnosis of Kawasaki disease and evaluated by Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology between June 1, 2012 and April 1, 2021 were evaluated.

Results: 35 cases included in the study consist of 10 (28.57%) female and 25 (71.43%) male, and the Male/Female ratio was 2.5. The age distribution of the cases were 20% 12 months and below, 62.86% between 13-60 months, 17.14% 61 months and above. Cases were diagnosed 31.43% in summer, 28.57% in winter, 20% in spring and 20% in autumn. A history of fever lasting more than five days was observed in all cases, oral mucosal changes in 100% of cases, conjunctivitis in 85.7%, rash in 82.9%, lymphadenopathy in 62.9%, limb changes in 54.3%. was available. Twenty-four (68.6%) of the cases were diagnosed with complete CH and 11 (31.4%) of them were diagnosed with incomplete CH, and coronary artery involvement was found in 37.1% of the cases. All diagnosed patients were given a single dose of intravenous immunoglobulin (IVIG) and acetylsalicylic acid treatment. In this study, only one patient (2.85%) whose fever did not decrease in the first 48 hours was given a second dose of IVIG and a response was observed.

Conclusion: We think that in the early diagnosis of Kawasaki disease, clinical findings, laboratory and imaging methods can help in the early diagnosis and serious cardiovascular complications that may occur can be prevented by treating the patients in the acute period.

Key words: Kawasaki disease, Clinic, Laboratory, Coronary artery involvement, IVIG therapy

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
GRAFİKLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kawasaki Hasalığı.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Eiyoloji ve Patogenez.....	3
2.1.4. Patoloji.....	5
2.1.5. Klinik.....	5
2.1.6. Laboratuvar.....	9
2.1.7. Ekokardiyografi.....	10
2.1.8. Tanı.....	12
2.1.9. İnkomplet Kawasaki Hastalığı.....	13
2.1.10. Ayırıcı Tanı.....	15
2.1.11. Tedavi.....	16
a) Primer Tedaviler.....	17
b) Primer Yardımcı Tedaviler.....	18
c) IVIG Direnci ve Tedavisi.....	19
d) Koroner Arter Trombozu Tedavisi.....	21
2.1.12. Uzun Süreli İzlem.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23

4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	55
7. KAYNAKLAR.....	59



KISALTMALAR

AHA: Amerikan Kalp Birliği

ALT: Alanin aminotransferaz

ark: Arkadařları

ASA: Asetil salisilik asit

AST: Aspartat aminotransferaz

BCG: Bacillus Calmette Guerin

CASP3: Kaspaz-3

CRP: C-reaktif protein

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HLA: İnsan lökosit antijeni

IL-6: İnterlökin 6

IL-7: İnterlökin 7

IL-1 β : İnterlökin 1 β

INR: Protrombin zamanı

ITPKC: İnositol 1, 4, 5- trifosfat kinaz

IVIG: İntravenöz immunglobulin

KH: Kawasaki hastalığı

KTA: Kalp tepe atımı

LV: Sol Ventrikül

LAD: Sol ön inen koroner arter

LCX: Sol sirkumfleks koroner arter

LMCA: Sol ana koroner arter

LMP: Luminal miyofibroblastik proliferasyon

MPZ: Metilprednizolon

Na: Sodyum

°C: Santigrad

PLT: Trombosit sayısı

RCA: Sağ koroner arter

ss: Standart sapma

sJIA: Sistemik juvenil idiyopatik artrit

TNF- α : Tümör nekroz faktör alfa

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

WBC: Lökosit sayısı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Z skoru sınıflaması

Tablo 2: Tanı kriterlerinin dağılımı

Tablo 3: Tanı kriterleri -yaş dağılımı

Tablo 4: Kawasaki tanılı olgularda IVIG tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 5: Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı olguların yaş, vücut ağırlığı, hastanede yatış süresi, başvuru anındaki vücut ısısı, ateşin kaçınıcı gününde hastaneye başvurduğu, IVIG tedavisinden kaç saat sonra ateşin düştüğünün karşılaştırılması

Tablo 6: Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı olguların karşılaştırılması-1

Tablo 7: Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı olguların karşılaştırılması-2

Tablo 8: Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı olgularda tanı anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 9: Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı olgularda IVIG tedavi sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 10: Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı olgularda tanı anındaki patolojik laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 11: Koroner arter tutulum- komplet/inkomplet KH oranları

Tablo 12: Koroner arter tutulumu olan ve olmayan olguların yaş, vücut ağırlığı, hastanede yatış süresi, başvuru anındaki vücut ısısı, IVIG tedavisinden önceki ateş süresi, IVIG tedavisinden kaç saat sonra ateşin düştüğünün karşılaştırılması

Tablo 13: Koroner arter tutulum olan ve olmayan olguların karşılaştırılması-1

Tablo 14: Koroner arter tutulum olan ve olmayan olguların karşılaştırılması-2

Tablo 15: Harada skoru ile koroner arter tutulum dağılımı

Tablo 16: Koroner arter tutulumu olan ve olmayan olgularda tanı anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo 17: Koroner arter tutulumu olan ve olmayan olgularda tanı anındaki patolojik laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İnkomplet Kawasaki Hastalığına Yaklaşım

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Olguların cinsiyetlere göre dağılımı

Grafik 2: Olguların yaş dağılımları

Grafik 3: Olguların mevsimlere göre dağılımı



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mukokutanöz lenf nodu sendromu olarak da bilinen Kawasaki hastalığı, genellikle beş yaşından küçük çocuklarda görülen küçük ve orta büyüklükteki damarları etkileyen, etyolojisi bilinmeyen sistemik bir vaskülitir (1). Kawasaki hastalığı, Asyalılar ve Pasifik adalarında daha yaygın görülmesine rağmen tüm dünyada görülebilir. Erkek çocuklarda kızlara oranla 1,5 kat daha sık görülür (2). Kawasaki hastalığı tanısı için spesifik bir tanı testi yoktur. Komplet Kawasaki hastalığı tanısı; en az beş gün devam eden ateş ve beş temel klinik özelliklerden (bilateral eksüdatif olmayan konjonktivit, dudak ve orofarengeal mukoza değişiklikleri, servikal lenfadenopati, polimorfik döküntü, ekstremitelerde eritem, ödem veya soyulma) en az dördünün eşlik etmesi ile konur. Açıklanamayan uzun süreli ateşe, temel klinik bulguların dördünden azı ve koroner arter tutulumu veya uyumlu laboratuvar bulguları eşlik ediyorsa bu vakalar da İnkomplet Kawasaki hastalığı tanısı alır (2,3). Hastalığın seyrinde erken tedavi uygulanmayan olgularda %15-25 oranında koroner arter tutulumu meydana gelebilir. Tedavi edilmeyen hastalarda, koroner arter trombozu veya miyokard infarktüsü riski de büyük ölçüde artar. Ancak erken tanı ve tedavi ile koroner arter tutulum riski %3-5'e kadar düşebilir. Prognozu belirleyen en önemli belirteç koroner arter etkilenmesidir (4). Bu çalışmada; Kawasaki hastalığı tanısı alan çocukların klinik, laboratuvar ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Bu çalışmadan elde edilecek verilerin Kawasaki hastalığı tanısı konulacak çocuklarda olası komplikasyonları öngörmeye kullanılabileceğini öngörüyoruz. Bundan dolayı da çalışma sonuçlarının morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkilerinin olması amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kawasaki Hastalığı

2.1.1.Tanım

Kawasaki hastalığı (KH); birden fazla organı, özellikle de koroner arter tutulumu ile kardiyovasküler sistemi etkileyen, akut kendi kendini sınırlayan etiyojisi henüz tam olarak bilinmeyen sistemik bir inflamasyondur (5). Mukokutanöz lenf nodu sendromu olarak da bilinen Kawasaki hastalığı, ağırlıklı olarak beş yaşından küçük hastaları etkileyen, çocukluk çağının en yaygın vaskülitlerinden biridir ve çocukluk çağında edinilmiş koroner arter hastalığının en önemli nedenidir (1,6). Kawasaki hastalığı adını, Japonya'da 1960'larda sendromun klinik özelliklerini gösteren 50 çocuktan oluşan bir grup hastada tanımlayan Dr. Tomisaku Kawasaki'den almıştır (7). Kawasaki hastalığı; ateş, bilateral eksüdatif olmayan konjonktivit, dudaklarda ve ağız boşluğunda değişiklikler, servikal lenfadenopati, ekstremitelerde değişiklikleri ve polimorfik döküntü ile karakterize bir hastalıktır (1). Hastalığın seyrinde erken tedavi uygulanmayan hastalarda %15-25 oranında koroner arter anevrizması veya ektazisi gelişmektedir ve daha sonrasında miyokard infarktüsü, ani ölüm veya iskemik kalp hastalığına neden olabilmektedir. Ateşin başlangıcından sonraki ilk 10 gün içinde verilen yüksek doz IVIG tedavisi ile koroner arter tutulum riski önemli derecede düşmektedir (6,8,9). Kawasaki hastalığı, Asyalılar ve Pasifik adalarında, özellikle de Japonlarda daha sık olmak üzere tüm dünyada gözlenmektedir (2).

2.1.2.Epidemiyoloji

Dünyanın birçok ülkesinden bildirilen Kawasaki tanılı hastaların çoğunluğu beş yaşından küçüktür (10). Kawasaki hastalığının görülme sıklığı en yüksek Japonya'da sonra sırasıyla Kore ve Tayvan'dadır. Bu ülkelerdeki görülme sıklığı Amerika ve Avrupa'dan 10-20 kat daha fazladır (11). 2012 yılında Japonya'da beş yaşından küçük çocuklardaki sıklık 265/100.000 olup yaklaşık 14.000 Kawasaki vakası tespit edilmiştir. Kore'de insidans 134/100.000 iken, Tayvan'da 82.7/100.000'dir (11). Amerika Birleşik Devletleri'nde beş yaş altı çocuklarda ırka özgü KH insidansı; Asya ve Pasifik Adası kökenli Amerikalılar arasında en yüksek

(32.5/100.000), İspanyol olmayan Afrikalı Amerikalılarda (16.9/100.000) ve İspanyol kökenlilerde (11.1/100.000) orta, beyaz ırktaki çocuklarda (9.1/100.000) en düşük oranda saptanmıştır (12). Kawasaki hastalığının tekrarlama riski ve aile öyküsü ile ilgili bilgiler en iyi Japonya literatüründe belgelenmiştir. Japonya'da, Kawasaki hastalığının nüks oranı %3, aile öyküsü pozitif olan vakaların oranı %1 olarak bildirilmiş olup bu oranlar diğer ırk ve etnik kökenlerde daha düşük olabilir. İndeks vakanın kardeşlerinde genel popülasyona göre görülme sıklığı daha fazladır. Japonya'daki 2009–2010 anketine göre, Kawasaki hastalarının %1,6'sında en az bir etkilenmiş kardeş ve %0,7'sinde Kawasaki hastalığı öyküsü olan en az bir ebeveyn vardı. Hastalığın; hasta çocukların ebeveynlerinde rapor edilmesi ve kardeşlerde artmış sıklıkta görülmesi genetik yatkınlığın varlığını düşündürmektedir (9,12).

Kawasaki hastalığı, Amerika Birleşik Devletleri'nde kış aylarında ve ilkbaharın ilk aylarında daha yaygındır. Çoğunlukla beş yaşından küçük çocuklarda görülür. Sekiz yaşından büyük ve üç aylıktan küçük çocuklarda vakalar nadir görülür. Erkek çocuklarda kızlara oranla 1,5 kat daha sık görülür (2,13). Japonya'da Kawasaki hastalığı nedeniyle farklı çalışmalarda mortalite oranı %0,5 ile 0,7 olarak saptanmıştır (14). Kawasaki hastalığında Japonya'da 2011 ile 2012 yılları arasında ölüm oranı %0.015 olarak tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanede ölüm oranı yaklaşık %0,17 olarak saptanmıştır (9). Kawasaki hastalığına bağlı ölümlerin en sık nedeni kardiyovasküler tutulum olup en önemli komplikasyonu ise koroner arter anevrizmalarıdır. Ölümler en sık ateşin başlangıcından sonraki 15 ile 45 gün arasında görülür. Bu durum koroner arter vaskülit ve trombositoza bağlı hiperkoagulabilite ile birlikte görülmektedir. Bununla birlikte, çocukken koroner arter anevrizması ve stenozu olan kişiler de yıllar sonra miyokardiyal enfarktüsü ve ani ölümler görülebilir (9,12).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Bugüne kadar Kawasaki hastalığı etyolojisi ile ilgili birçok kapsamlı araştırmalar yapılmıştır, ancak hastalığın etyolojisi halen tam olarak aydınlatılamadı (15–17). KH insidansı çoğunlukla 9- 11 aylık bebeklerde pik yapar. Bu durum pasif materyal antikörlerin azalması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca maternal antikörlerin kawasaki hastalığına karşı koruyucu olduğu ihtimali, üç aylıktan önce hastalığın nadir görülmesi ile desteklenir (15,18). Hastalığın erişkin

yaş grubunda çok nadir görülmesi, neredeyse tüm hastaların çocukluk zamanında subklinik enfeksiyon geçirdiğini ve kawasaki hastalığına karşı bağışıklık kazandığını düşündürmektedir. Kış ve ilkbahar mevsimlerinde daha çok görülmesi, epidemik bir paterni olması, belirli bir yaş grubunda görülmesi ve enfeksiyöz hastalıkların semptomlarına benzer semptomların olması nedeniyle KH'nın bir enfeksiyöz hastalığı olabileceğini düşündürdü (18,19). Bazı virüsler ve stafilokok, streptokok gibi bakteriler enfeksiyon etkeni olabileceğinden şüphe edildi. Ancak yapılan çalışmalarda serolojik testler, viral ve bakteriyel kültürler sorumlu bir ajanı gösteremedi (20).

Kawasaki hastalığı insidansının Japonya, Kore gibi Asya ülkelerinde Batı ülkelerine göre daha yüksek oranlarda olması genetik etmenlerin etyolojide önemli rol oynadığını göstermektedir. Yapılan araştırmalarda KH tanılı bir hastanın, kardeşlerinde hastalık riski 10 kat daha yüksek olduğu ve ebeveynlerinde genel popülasyona göre Kawasaki öyküsüne sahip olma olasılığı iki kat daha fazla olduğu saptandı (18,21,22).

Son zamanlarda yapılan genetik çalışmalarda KH ile ilgili bazı genler bulundu. Çalışmalarda altı adet gen/gen bölgesinde tek nükleotid polimorfizm bildirildi. Bunlar İnositol 1, 4, 5- trifosfat kinaz (ITPKC), Kaspaz-3 (CASP3), HLA class 2, CD40, İgG düşük affiniteli fc 2a reseptör geni (FcγR2a) ve B-lenfosit kinaz (BLK) olarak belgelendi (16,17,23). İlk olarak Japonya'da kromozom 19q13.2'de bulunan inositol 1,4,5-trifosfat 3 kinaz (ITPKC) geni bildirildi (23,24). İnositol 1,4,5-trifosfat 3 kinaz immünglobulin tedavisine direnç ve koroner arter lezyonu gelişimi ile ilişkili bulundu (4). Sonrasında diğer ülkelerde de yapılan çalışmalarda ITPKC geninde tek nükleotid polimorfizmleri saptandı. Ayrıca bu polimorfizmin Bacillus Calmette Guerin (BCG) skarındaki eritem ile ilişkili olduğu bildirildi (25,26).

KH ve çevresel toksinler arasında ilişki bulunamadı(18). Zift ve ark.(27) 2016 yılında hava kirliliği ile KH arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir.

Kawasaki hastalığının patogeneğinde, etiyolojik ajan ne olursa olsun, akut fazda B lenfositler, T lenfositler, makrofaj, monosit ve immünoglobulinlerin aktivasyonun ve artmış proliferasyonunun rol oynadığı saptandı. Matriks

metalloproteinaz gibi hücreyel enzimlerin arttığı ve granülosit koloni uyarıcı faktör, tümör nekroz faktör (TNF) α , interlökin (IL)-1 β , IL-6 ve IL-17 gibi inflamatuvar sitokinlerin düzeyinin yükseldiği tespit edildi (28,29).

2.1.4. Patoloji

Kawasaki hastalığı, özellikle koroner arterleri tutan multisistemik bir inflamatuvar hastalıktır. KH arteriyopatisi, birbiri ile ilişkili üç vaskülopatik evreden oluşur (18).

Birinci evre olan nekrotizan arterit, ateşi takip eden ilk iki haftada tamamlanmasıyla oluşan nötrofilik bir süreçtir. Nekrotizan arterit, arteriyel duvar tabakasının endotelinde başlar ve arterlerin endotel, media ve adventisya katmanlarına kadar ilerleyebilen nekroz ile sonuçlanır. Kendini sınırlayabilen tek evredir.

İkinci evre olan subakut/kronik arterit; lenfositlerin, eozinofillerin, plazma hücrelerinin ve makrofajların infiltrasyonu ile karakterize olup ateşi takip eden ilk iki haftada başlar ve uzun yıllar sebat edebilir. Bu hastalıkta etkilenen damarlar koroner arter gibi orta çaplı arter ve venlerdir.

Üçüncü evre, luminal miyofibroblastik proliferasyon (LMP) olup, ilerleyici arteriyel stenoza neden olabilen, ilk iki haftada başlayan ve aylarca yıllarca devam edebilen, medial düz kas hücrelerinin proliferasyon gösterdiği bir süreçtir.

Koroner arter hasarının patolojik sonuçları lezyonların ağırlığı ile ilişkilidir. İnflame ve çok hafif genişlemiş arterler normal yapısına dönebilir. Damarların intima, medya ve elastika tabakaları sakküler anevrizmalarda rejenerasyon göstermeyebilir. Kalan adventisya kenarı rüptüre olabilir ve tromboz oluşturabilir. Fusiform anevrizmalar ise LPM nedenli progresif darlık veya tromboz geliştirebilir. Dev anevrizmalar genellikle medyanın neredeyse tümünü kaybetmiş, geriye sadece adventisya kenarı kalmıştır. Akut veya ilerleyici tromboz veya LMP'nin neden olduğu darlıktan dolayı miyokard enfarktüsü görülebilir (3,21,30).

2.1.5. Klinik

Ateş, tipik olarak oldukça yüksektir ve ateş düşürücülere yanıt vermez. Tedavi edilmezse genellikle 1-3 hafta kadar sürebilir. Ateşe ek olarak, Kawasaki hastalığının 5 ana klinik kriterleri; bilateral eksudatif olmayan konjonktivit; çilek dili

ve kırmızı, çatlamış dudaklarla birlikte orofarenks mukozasındaki eritem; ellerde ve ayaklarda ödem ve eritem gibi ekstremitelerde değişiklikleri; çeşitli formlarda döküntü (makülopapüller, eritema multiforme, scarlatiniform veya daha az sıklıkla psoriatik benzeri, ürtikeryal veya mikropüstüller); ve genellikle tek taraflı, $\geq 1,5$ cm çapında nonsüpüratif servikal lenfadenopatidir. Bu bulgular genellikle aynı anda mevcut değildir (3,31).

Hastalığın klinik seyri, her bir evresi kendine özgü semptom ve bulgulara sahip olan üç evreye ayrılabilir: akut, subakut ve konvelasan evre.

Akut evre: Hastalığın başlangıcı anidir, ateş genellikle 39°C 'den yüksek görülür. Ateş, tedavi edilmeyen hastalarda ortalama 11 gün sürer ancak uygun tedavi ile genellikle tedaviden sonraki 48 saat içinde normale döner. Konjonktivit, ateşin başlamasından kısa süre sonra görülür. Kızamık, Stevens-Johnson sendromu veya viral konjonktivit gibi diğer durumlarda görülen konjonktivitten farkı eksudasız olup kısa sürede iyileşmesidir. Genellikle irisin etrafındaki avasküler bir bölge olan limbusu tutmaz. Bazı olgularda anterior üveit konjonktivite eşlik edebilir. Punktat keratit ve subkonjonktival kanama da bazen görülebilir. Dudaklarda ve oral kavitede meydana gelen değişiklikler ise eritem, kuruluk, soyulma, çatlama ve dudakların kanaması, kızıldan ayırt edilemeyen “çilek dili” ve orofarenks mukozasında yaygın eritem yer alır. Oral ülserler ve faringeal eksuda Kawasaki hastalığında görülmez. Ekstremitelerde meydana gelen değişiklikler avuç içi ve ayak tabanında kızarıklık, ödem ve bazen ağrılı endurasyonların oluşmasıdır. Ellerin ve ayak parmaklarında soyulma sıklıkla ateş başlangıcından 2-3 hafta içerisinde periungual bölgede başlar ve avuç içi ve ayak tabanına doğru yayılabilir (2,3).

Döküntü genellikle ateşin başlamasından sonraki 5 gün içinde ortaya çıkar. Sıklıkla nonspesifik makülopapüller karakterde olup birçok değişik formlarda görülebilir ancak vezikül veya büller görülmez. Eritema multiforme ve scarlatiniform eritroderma gibi döküntüler de sık görülür. Döküntünün dağılımı gövde ve ekstremitelerde, özellikle perineal bölgede yoğunlaşır. Soyulmalar çoğu zaman 5 ile 7. günlerde ortaya çıkar ancak perineal bölgede daha erken soyulmalar görülebilir. Servikal lenf nodu büyümesi hastaların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkar ve temel klinik özellikler arasında en az görülenidir. Genellikle tek taraflı sert olup çapı 1,5

cm'den büyüktür ve ön servikal üçgenle sınırlıdır. Küçük bir hasta grubunda, lenf nodu bulguları ilk klinik bulgu olabilir ve bu bakteriyel lenfadenit tanısı konmasına yol açarak KH teşhisinin gecikmesine sebep olabilir. Bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi, KH lenfadenopatisini bakteriyel lenfadenitten ayırmada yardımcı olabilir (2).

Kawasaki hastalığının akut fazında kardiyovasküler belirtiler belirgin olabilir. Perikardiyum, miyokardiyum, endokardiyum, valfler ve koroner arterlerde tutulum görülebilir. Akut fazda olgular da sıklıkla hiperdinamik precordiyum, taşikardi, gallop ritmi olabilir. Miyokard inflamasyonuna bağlı olarak miyokardiyal kontraktilite de bozulma ortaya çıkabilir ve masum sistolik üfürümler duyulabilir. Ciddi mitral yetersizliği olan çocuklarda pansistolik üfürümü duyulabilir. Hastalığın akut evresinde EKG de atriyoventriküler ve sinüs düğümündeki anormalliklere bağlı nonspesifik ST ve T dalgası değişiklikleri, PR uzaması, aritmi; miyokart veya perikart etkilenirse voltaj düşüklüğü saptanabilir (3).

Subakut evre: Genellikle 3 hafta sürer. El ve ayak parmaklarının uçlarında soyulma karakteristiktir. Lenfadenopati, ateş, döküntü gibi akut hastalık bulguları azalır. Trombositoz ve koroner anevrizma, konjestif kalp yetersizliği, miyokard infarktüsü gibi ciddi kardiyovasküler değişiklikler gelişir. Ani ölüm riskinin en yüksek olduğu evredir (2,31).

Konvelasan evre: Klinik bulguların kaybolmasıyla başlar. Eritrosit sedimentasyon hızı ve trombosit sayısı normale dönene kadar sürer. Ateşin başlamasından 1-2 ay sonra, el ve ayak tırnaklarında derin enine çizgiler (Beau çizgileri) görülebilir (2,31).

Kawasaki hastalığına bağlı önemli sekeller koroner arterler ile sınırlı olsa da akut hastalık evresinde diğer birçok organ sistemleri etkilenebilir ve klinik semptomlara yol açabilir. Olguların %60'ından fazlasında gastrointestinal semptomlar görülür. Yaygın gastrointestinal bulgular; hepatit, ishal, kusma, karın ağrısı, safra kesesi hidropsu ve daha az sıklıkta görülen pankreatit ve sarılığı içerir. Öksürük veya rinore gibi en az bir solunum yolu semptomu olguların %35'inde görülür. Genitoüriner bulgular ise steril piyüri, üretrit, hidrosel ve fimozu içerir. Kas-

iskelet sistemi bulguları, küçük veya büyük eklemleri tutabilen artralji ve artriti içerir. Artrit hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkabileceği gibi 2. veya 3. haftada da gelişebilir. Artraljiler birkaç hafta devam edebilir. Makrofaj aktivasyon sendromu ise nadiren meydana gelir ve sıklıkla IVIG direnci ile ilişkilidir (3,31).

Kawasaki Hastalığındaki Diğer Klinik Bulgular (3)

Kardiyovasküler Sistem

- Miyokardit, perikardit, şok, kapak yetersizliği
- Koroner arter anomaliler
- Orta büyüklükteki koroner olmayan arterlerin anevrizmaları
- Periferik gangren
- Aort kökü genişlemesi

Solunum Sistemi

- CXR'de peribronşiyal ve interstisyel infiltratlar
- Pulmoner nodüller

Kas-İskelet Sistemi

- Artrit, artralji (sinoviyal sıvının pleositozu)

Gastrointestinal Sistem

- Diyare, kusma, karın ağrısı
- Hepatit, sarılık
- Safra kesesi hidropsu
- Pankreatit

Sinir sistemi

- Aşırı huzursuzluk
- Aseptik menenjit (beyin omurilik sıvısının pleositozu)
- Sensorinöral işitme kaybı

Genitoüriner Sistem

- Üretrit / meatit, hidrosel

Diğer Bulgular

- Retrofarengeal flegmon
- Anterior üveit
- BCG aşı yerinde eritem ve indürasyon

2.1.6.Laboratuvar

Kawasaki hastalığında laboratuvar testleri spesifik değildir ancak tanı kriterlerini karşılamasa da benzer klinik özellikleri olan hastalarda Kawasaki hastalığı tanısı için destek sağlarlar. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktan değerlerinde artış saptanır. Hastalığın yedinci gününden sonra ESR ve CRP değerleri normal saptanırsa KH tanısı ekarte edilir. Ayrıca, beyaz kan hücre sayısının düşük olmasında ve lenfosit baskınlığında, Kawasaki hastalığı dışında alternatif bir tanı akla gelmelidir (32).

Trombositoz (genellikle $>450.000/\text{mm}^3$) Kawasaki hastalığı için karakteristiktir. Çoğunlukla ikinci haftada ortaya çıkar ve üçüncü haftada pik yapar (ortalama 700.000 ile > 1 milyon/ mm^3). Çoğu vakada hastalığın başlangıcından 4 ile 6 hafta sonrasında normale döner. Trombositopeni nadirdir ancak ilk 1-2 haftada görülebilir. Ayrıca akut dönemde saptanan trombositopeni koroner arter anevrizması gelişimi için bir risk faktörüdür. Vakaların %40 ile %60'ında karaciğer enzimlerinde hafif-orta derecede artış görülür ve yaklaşık %10'unda hafif hiperbilirubinemi görülür (32,33).

Lipid anormallikleri yaygındır. Özellikle kalıcı koroner arter anormallikleri olan hastalarda, 3 yıldan uzun süren takipte HDL kolesterol seviyelerinde düşüklük mevcuttur. Toplam kolesterol seviyesi normaldir, ancak trigliserit seviyesi yüksek olma eğilimindedir. Hastaların %80'inde piyüri saptanabilir (2).

Kawasaki Hastalarında Laboratuvar Bulguları (3)

- Nötrofil hakimiyeti ve immatür formların eşlik ettiği lökositoz
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) yüksekliği
- C-reaktif protein yüksekliği
- Anemi
- Kan lipit düzeylerinde anormallik
- Hipoalbuminemi
- Hiponatremi
- Bir haftadan sonra ortaya çıkan trombositoz
- Steril piyüri
- Serum transaminazlarında artış
- Serum gama glutamil transpeptidaz değerinde artış
- Serebrospinal sıvıda pleositoz
- Sinovyal sıvıda lökositoz

2.1.7.Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO), kawasaki hastalığında kardiyak değerlendirme için ideal görüntüleme yöntemidir çünkü proksimal koroner arter segmentlerindeki anormalliklerinin saptanması için yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir ve invaziv değildir. Hastalıktan şüphelenildiği anda ilk EKO en kısa sürede yapılmalıdır, ancak EKO zamanlamasından dolayı tedavinin başlanması geciktirilmemelidir. Ayrıntılı ekokardiyografik görüntüleme uyumsuz hastalarda düşük kalitede olur. Genellikle 3 yaşından küçük hastalarda ve daha büyük, huzursuz çocuklarda sedasyon gereklidir. İlk yapılan EKO koroner arter morfolojisi, kapak yetersizliği, sol ventrikül fonksiyonu ve perikardiyal efüzyonun uzunlamasına takibi için bir temel oluşturur (3).

Vakaların iki boyutlu (2D) ekokardiyografik değerlendirilmesinde; sol ana koroner arter (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. Akut fazda, proksimal koroner arter dilatasyonunun tespiti hastalığın tanısında önemlidir. Tüm ana koroner arter segmentleri ölçülmeli ve normal değerlerle karşılaştırılmalıdır. Koroner arter anevrizmaların bulunduğu bölgelerin görülme sıklığı sırasıyla şu şekildedir; proksimal LAD ve proksimal RCA, ardından LMCA, LCX, son olarak da distal RCA ve RCA ile arka inen koroner arter arasındaki kavşak takip eder. Anevrizmaların sayısı, boyutu, bölgesi ve intralüminal veya mural trombüs olup olmadığı da değerlendirilmelidir. Anevrizmalar sakküler, fusiform ve ektatik olarak sınıflandırılır. Anevrizmaların; aksiyel ve lateral çapları nerdeyse eşit ise sakküler anevrizma, proksimal ve distalde kademeli incelmeye ile simetrik dilatasyonu varsa fusiform anevrizma, segmental anevrizma olmadan dilatasyon olursa ektatik anevrizma olarak kabul edilir (2,3).

Japonya Sağlık Bakanlığı tarafından anevrizmaların mutlak boyutları kullanılarak tanımlanmıştır. Anevrizmalar küçük (iç çap ≤ 4 mm), orta (iç çap >4 ile ≤ 8 mm arasında) veya dev (iç çap > 8 mm) olarak sınıflandırılır (31).

Amerikan Kalp Birliği (AHA), vücut yüzey alanına göre oranlanmış koroner arter segment çaplarının hesaplanması ile oluşturulan Z skorları ile değerlendirmeyi önermektedir. Uzun süreli takip çalışmalarında, bu sınıflandırmanın tromboz, stenoz

ve kardiyovasküler olayları belirlemede faydalı olduğu saptanmıştır. Ayrıca, bu sınıflandırma vücut büyüklüğünü hesaba katmaz. Örneğin, 3 aylık bir vakada 5 milimetrelilik(mm) bir koroner anevrizma, 14 yaşındaki bir vakadaki 5 mm bir koroner anevrizmaya göre daha büyük tromboz riskinin olduğunu belirtir. AHA rehberine göre koroner arter Z skoru sınıflaması Tablo 1’de gösterildi (3).

Tablo 1. Z skoru sınıflaması (3)

Koroner arter tutulumu	Z skoru
Tutulum yok	Her zaman <2
Sadece dilatasyon	2 <Z skor < 2,5 arası veya başlangıçta<2 ise, takip süresince Z skorunda ≥ 1 azalma
Küçük anevrizma	$2,5 \leq Z \text{ skoru} < 5$
Orta anevrizma	$5 \leq Z \text{ skoru} < 10$ veya anevrizmanın boyutu <8 mm
Geniş veya Dev anevrizma	Z skoru ≥ 10 veya anevrizmanın boyutu ≥ 8 mm

Komplike olmayan hastalar da ekokardiyografi hem 1 ile 2 hafta içerisinde hem de tedaviden 4-6 hafta sonrasında tekrarlanmalıdır. Koroner arter anormalliği (Z skoru > 2,5) olan olgularda, tromboz riskini ve varlığını belirlemek için daha sık ekokardiyografi yapılmalıdır (haftada en az iki kez). Ayrıca hastanın tekrarlayan ateşi veya semptomları olursa da ekokardiyografi daha sık tekrarlanmalıdır. Koroner arter trombozunu tespit etmek için, genişleyen büyük anevrizmaları olan olgularda, hastalığın ilk 45 gününde haftada en az bir kez EKO yapılmalıdır. Sonrasında hastalığın başlangıcından üçüncü ayına kadar ayda bir EKO tekrarlanmalıdır. Çünkü anevrizmaların hızlıca genişlemesi ile zamanla tromboprofilaksinin artmaması, morbidite ve mortalitenin birincil nedenidir. Hastalık süresince herhangi bir zamanda koroner arter tutulumu olmayan hastalarda 1 yıl sonra ekokardiyografi ve lipid profili bakılmalıdır (3,31).

Koroner arter anevrizması geliştirme riski açısından yüksek risk grubundaki hastaları ve hangi hastanın IVIG dirençli olacağını tahmin etmek, prognozu ve takip sıklığını belirlemek için birçok araştırma yapılmıştır. Kesin bir yöntem bulunmamakla birlikte bazı skorlamaların bu konuda yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Harada ve arkadaşlarının oluşturduğu Harada skorlaması, Japonya’da 1991 yılında KH tanısı alan tüm hastaların IVIG ile tedavisinin tercih edilmediği yıllarda,

koroner tutulum açısından yüksek riskli hastaları tanımlamak için geliştirilmiş ilk skordur. Harada skoru yaş, cinsiyet, hematokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, CRP ve albümin kriterlerini içerir. Hastalardan yedi kriterden en az dördüne sahip olanlar koroner arter lezyonu açısından yüksek riskli kabul edilmiş ve bu hastalara IVIG tedavisi verilmiştir. Günümüz tedavisinde Kawasaki tanılı bütün hastalar IVIG aldığı için bu skorlama değerini kaybetse de koroner tutulum açısından yüksek risk barındıran hastalarda IVIG tedavisi dışında ek tedavi kullanılması açısından değerlendirmede kullanılabilir (34,35).

Harada Skoru (34)

- Yaş ≤ 12 ay
- Erkek cinsiyet
- CRP > 3 mg/dl
- Hematokrit $< \%35$
- Albümin $< 3,5$ g/dl
- Beyaz küre sayısı $> 12.000 / \text{mm}^3$
- Trombosit sayısı $< 350.000 / \text{mm}^3$

2.1.8.Tanı

Klasik Kawasaki hastalığı tanısı; en az beş gün devam eden ateş (ateşin başladığı gün ateşin ilk günü olarak sayılır) ve beş temel klinik özelliklerden en az dördünün eşlik etmesi ile konur. Dörtten fazla temel klinik özellik varlığında, özellikle ellerde ve ayaklarda eritem ve şişlik varsa, dört gün süren ateş ile de KH tanısı konabilir. Birçok KH hastasını tedavi etmiş deneyimli klinisyenler, klasik bir klinik tablo varlığında nadir durumlarda sadece üç günlük ateş ile de tanı koyabilirler. Ateş ve ekokardiyografide koroner arter tutulumu varlığında dört temel kriterden daha az bulgu olması da tanı için yeterlidir.

Tüm klinik özellikler nadiren eş zamanda birlikte görülür. KH tanısı, koroner arter tutulumunu iyileştirmek için ateş başlangıcından itibaren ilk 10 gün, ideali 7 gün içinde yapılmalıdır. Tanının en kısa sürede konulup erken tedavi edilmesi ile koroner arter tutulumunu önlemek mümkün olabilir. Bu nedenle, 7 günü aşan ateşi olan küçük çocuklarda koroner arterleri değerlendirmek için ekokardiyografiye yaptırılması önerilir (3,31).

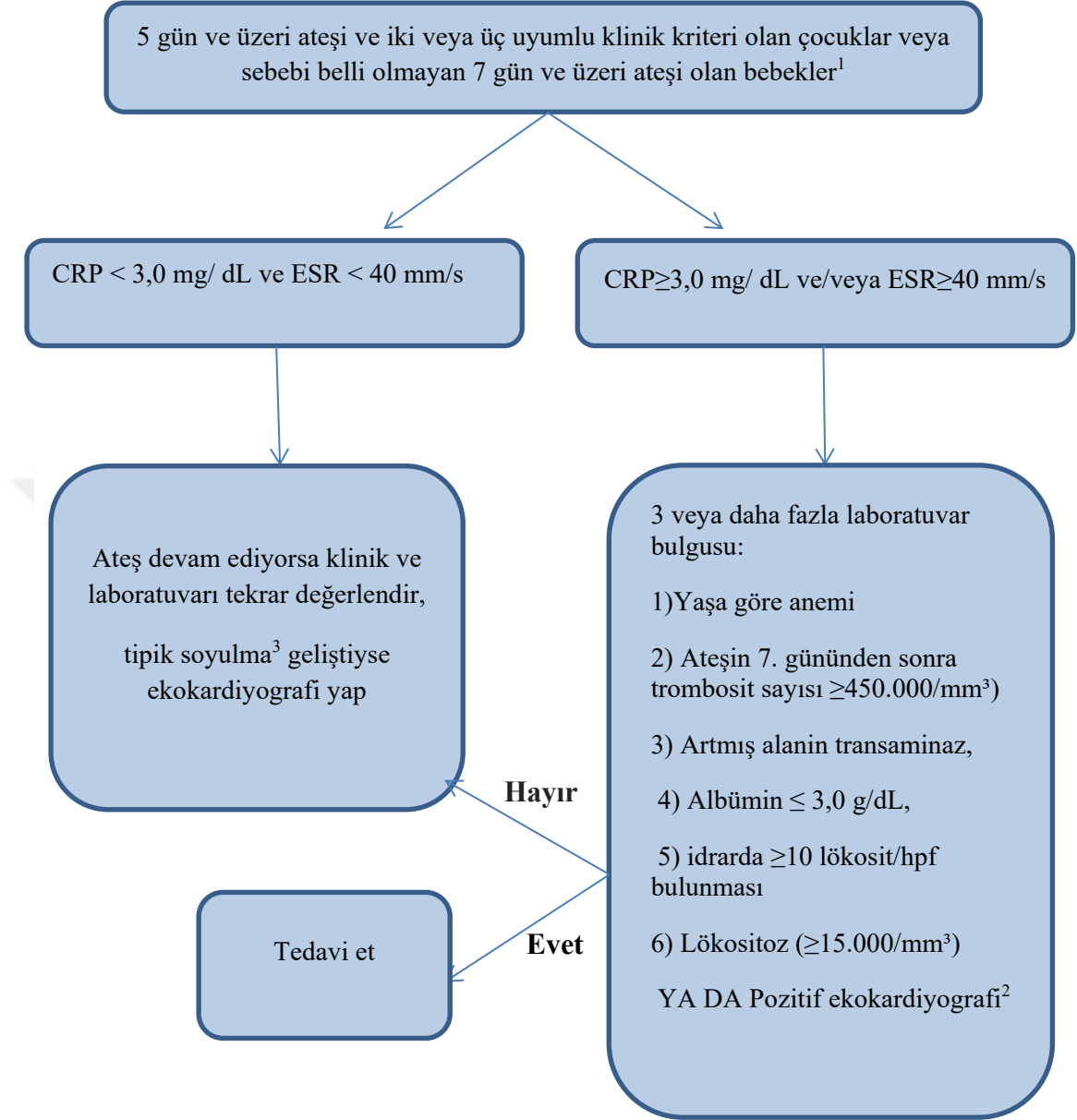
Kawasaki hastalığında klasik tanı kriterleri (3)

- En az beş gün devam eden ateş
- Aşağıdaki temel özelliklerden en az dört tanesinin bulunması
 - ✓ Ekstremitte değişiklikleri
Akut faz: avuç içi ve ayak tabanında eritem; eller ve ayaklarda ödem
Subakut fazda: el ve ayak parmaklarında periungual cilt soyulmaları
 - ✓ Döküntü: makülopapüler, yaygın eritroderma veya eritema multiforme benzeri
 - ✓ Bilateral eksüdasız bulber konjonktival hiperemi
 - ✓ Eritem, dudaklarda çatlama, çilek dili ve/veya oral ve faringeal mukozada yaygın kızarıklık
 - ✓ Servikal lenfadenopati ($>1,5$ cm), genellikle tek taraflı
 - ✓ Benzer bulgulara sahip diğer hastalıkların dışlanması

2.1.9. İnkomplet Kawasaki Hastalığı

Açıklanamayan uzun süreli ateşe, temel klinik bulguların dördünden azı ve koroner arter tutulumu veya anlamlı laboratuvar bulguları eşlik ediyorsa bu vakalar da İnkomplet Kawasaki hastalığı düşünülmelidir. İnkomplet KH, küçük çocuklarda büyük çocuklara göre daha yaygın görülür. Özellikle 6 aylıktan küçük vakalar da, göz veya oral mukozal değişiklikleri olmayanlarda, tanıda önemli gecikmeler olabilir. Şekil 1, doktorların şüpheli İnkomplet KH'nı değerlendirmesinde yardımcı olması amacıyla AHA (2017) tarafından yakın zamanda önerilen bir algoritmadır. Bu algoritmaya göre anormal akut faz reaktanları (CRP $\geq 3,0$ mg/dL ve ESR ≥ 40 mm/saat) tanıda yardımcıdır. Anemi, trombosit sayısının yedinci günden sonra $\geq 450.000/\text{mm}^3$, lökosit $\geq 15000/\text{mm}^3$, karaciğer fonksiyon testlerinde artış, albümin $\leq 3\text{gr/dL}$ ve idrarda ≥ 10 lökosit/hpf olması inkomplet vakalar açısından anlamlı laboratuvar bulgularıdır. Akut faz reaktanları pozitif ve beraberinde üç veya daha fazla anormal laboratuvar bulgusu olan vakalara eko sonuçlarına göre tedavi başlanabilir (2,3).

Şekil 1: İnkomplet Kawasaki Hastalığına Yaklaşım (3)



1. Kawasaki hastalığı için başka klinik kriterler olmaksızın, 6 aylık veya daha küçük bebeklerde sadece uzun süreli ateş görülme olasılığı yüksektir; bu bebekler koroner arter tutulumu açısından da oldukça risklidir.
2. Ekokardiyografi şu 3 koşuldan herhangi birinin varlığında pozitif kabul edilir:
a) LAD veya RCA'nın z skorlamasının $\geq 2,5$ olması b) koroner arter anevrizma ile uyumlu lezyon saptanması c) Sol ventrikül fonksiyonunda azalma, mitral yetersizlik, perikardiyal efüzyon ve LAD veya RCA z skorunun 2-2,5 olması durumlarından üçü gözlenmişse
3. Tipik soyulma, el ve ayak parmaklarının tırnak yataklarından başlar.

Özellikle kawasaki hastalığından şüphe edilmesi gereken şu vakalar atlanmamalıdır (46): uzamış ateş ve iritabilitesi olan 6 aylıktan küçük çocuklar, uzamış ateş ve açıklanamayan aseptik menenjitli olan çocuklar, uzun süreli ateşi olan ve bakteriyel sepsis olarak yanlış teşhis edilebilen şoktaki çocuklar, uzamış ateşi ve antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen servikal lenfadeniti olan çocuklar.

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Tanı kriterlerini karşılayan temel klinik bulgular spesifik olmadığından, benzer klinik özelliklere sahip diğer hastalıklar Kawasaki hastalığı tanısı konmadan önce göz önünde bulundurulmalıdır. Eksüdatif konjonktivit, oral ülserasyonlar, eksüdatif farenjit, peteşiyal veya vezikülobüllöz döküntüler ve splenomegalinin olması diğer hastalıkları düşündürmelidir (3).

Kawasaki hastalığı, çoğunlukla küçük çocukları etkiler, hastaların %80'nı beş yaşından küçük çocuklarda görülür. Bu, viral enfeksiyonların da yaygın olduğu yaş grubudur. KH'nın bazı klinik özellikleri (örneğin, konjonktival enjeksiyon, döküntü ve servikal lenfadenopati) kızamık, kızamıkçık, adenoviral ve enteroviral enfeksiyonlar gibi viral hastalıkların ortak bir özelliğidir. Bununla birlikte, bazı klinik özellikler Kawasaki hastalığından ayırımında önemlidir. Kawasaki tanılı çocuklarda viral enfeksiyonlu hastaların aksine genellikle rinore veya konjonktival akıntı olmaz, ayrıca bu çocuklar son derece huzursuzdurlar (36). Akut faz reaktanları ve trombosit sayısı, hastalığın başlangıcından 7 gün sonra normale viral enfeksiyon olma ihtimali yüksektir (2).

Özellikle adenovirüs, kızamık ve kızıl, kawasaki hastalığı ile çok benzer klinik bulgulara sahip çocukluk çağı enfeksiyonlarındandır. Kızıl hastalığı; ekzantem, enantem ve servikal lenfadenopati gibi kawasaki hastalığına çok benzer klinik semptomlara sahiptir. Ancak kızıl hastalığı olan çocuklarda göz bulguları daha nadirdir ve bu hastalarda ateş, antibiyotik tedavisine hızlı yanıt verir. Kawasaki hastalığında bu hızlı yanıt görülmez (36,37). Adenovirüs enfeksiyonlarında, tipik olarak eksüdatif konjonktivit ve eksüdatif farenjit görülmesiyle KH'dan ayırımında önemlidir. Kızamıkta koplik lekeleri, eksüdatif konjonktivit, yüz ve kulak arkasında başlayan döküntü ve lökopeninin olması Kawasaki hastalığından ayırımında yardımcı olur. Kayalık dağlar benekli ateşi ve leptospiroz gibi daha az yaygın enfeksiyonlar bazen KH ile karışabilir. Kayalık dağlar benekli ateşinde belirgin kas ağrısı ve baş

ağrısı, avuç içi ve ayak tabanında peteşi ve döküntü vardır. Leptospirozda, başlangıçta ateş ve baş ağrısı görülür, ardından birkaç gün asemptomatik bir dönemi olur. Hastalığın geç döneminde ise renal ve karaciğer yetersizliği görülebilir. Toksik şok sendromunda; pansitopeni, koagülopati, renal yetersizliği ve miyozit görülmesi ile Kawasaki hastalığından farklılık gösterir. Kawasaki hastalığında; periorbital ödem, oral ülserasyonlar gibi ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında olan özellikler görülmez. Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit (sJIA) ateş ve döküntü ile birlikte hepatosplenomegali ve yaygın lenfadenopati vardır (31).

Kawasaki hastalığının ayırıcı tanısı (3)

- Kızamık
- Diğer viral enfeksiyonlar (örneğin, adenovirüs, enterovirüs)
- Stafilokok ve streptokok toksinlerine bağlı hastalıklar (kızıl ve toksik şok sendromu) Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit
- Stevens Johnson sendromu dahil olmak üzere ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları

Epidemiyolojik risk faktörleri ile:

- Kayalık dağlar benekli ateşi veya diğer rickettsial enfeksiyonları
- Leptospirozis

2.1.11. Tedavi

Akut evrede tedavinin amacı, koroner arter tutulumu olanlarda trombozu önlemek, inflamasyonu ve arteriyel hasarı azaltmaktır. Kawasaki tanılı hastaların başlıca tedavisi, asetilsalisilik asit (ASA) ile birlikte yüksek doz intravenöz immünglobulin (IVIG)'dir. KH tanısı, koroner arter tutulumunu iyileştirmek için ateş başlangıcından itibaren ilk 10 gün, ideali 7 gün içinde konulup tedaviye başlanmalıdır. Ateş başlangıcından 10 gün sonra geç tanı alan hastalarda, açıklanamayan ateş ve sistemik inflamasyon devam ediyorsa ve beraberinde akut faz reaktanları (ESR veya CRP) artmış seyrediyorsa tedavi başlanmalıdır. Ateş ve laboratuvar değerleri normale dönen ve koroner arter tutulumu olmayan çocuklarda 10 günden sonra IVIG tedavisi gerekmez.

Dörtten az tanı kriteri ve ateşi olan inkomplet KH şüphesi olan çocukların tedavi başlanması ile ilgili klinisyene karar vermesinde yardımcı olacak algoritma Şekil 1'de özetlenmiştir (2,3).

A) Primer Tedaviler

1) İntravenöz immünglobulin (IVIG)

IVIG'nin koroner arter anevrizmasının insidansını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Kawasaki hastalığında IVIG'in etki mekanizması tamamıyla bilinmemektedir, ancak antiinflamatuvar bir etkisi olduğu bilinmektedir ve bu antiinflamatuvar etkisini açıklamak için birkaç farklı mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar arasında; sitokin üretiminin modülasyonu, toksinlerin veya diğer patojenik ajanların nötralizasyonu, düzenleyici T hücre aktivitesinin artırılması, antikor sentezinin baskılanması ve anti-idiotipik antikorların sağlanması yer alır (38,39).

IVIG tedavisi 2 g / kg dozuyla 10-12 saatlik infüzyonla tek doz olarak verilir. IVIG infüzyonu tamamlandıktan sonra hastaların üçte ikisinde 24 saat , %90'ında 48 saat içerisinde ateşi düşer (2).

Suçiçeği, kabakulak ve kızamık aşıları, yüksek doz IVIG tedavisinden sonra 11 ay boyunca yapılmamalıdır. Ancak, kızamığa maruz kalma riski yüksek olan çocuklara, daha önce aşılama yapabilir ve yetersiz immun yanıtı olanlar daha sonra IVIG uygulamasından en az 11 ay sonra tekrar aşılanabilirler (40).

IVIG, havuzlanmış donör plazmasından yapılan biyolojik bir üründür. Özellikle AB kan grubu olan kişilerde IVIG tedavisinden sonra komplikasyon olarak Coombs (+) hemolitik anemi görülmüştür (41–44). IVIG'nin yan etkileri arasında anafilaksi, hipotansiyon, baş ağrısı ve nadir de olsa aseptik menenjit bulunur (12,45).

2) Asetilsalisilik asit (ASA)

ASA, yüksek dozlarda antiinflamatuvar ve düşük dozlarda antitrombosit aktiviteye sahiptir. Ancak, bugüne kadar yapılan çalışmalar, herhangi bir dozda kullanılan ASA'nın koroner arter anormalliklerinin insidansını azalttığını gösteremedi. Akut KH tedavisinde kullanılacak uygun ASA dozu konusunda tartışmalar günümüzde hala devam etmektedir (46). Amerikan Kalp Birliği akut faz sırasında yüksek doz aspirin (80 ile 100 mg/kg/gün) önerirken, Japonya'da orta doz aspirin (30 ile 50 mg/kg/gün) kullanılmaktadır. Yüksek doz ASA tedavisine bağlı gastrit, üst gastrointestinal kanama, sensörinöral işitme kaybı, hepatik toksisite ve

nadiren Reye sendromu görülebilir (47). Birçok merkez, hastanın ateşi düştükten 48-72 saat sonra aspirin dozunu antiagregan tedavi olan günde 3-5 mg/kg, tek doza geçer. Bazı merkezler yüksek doz aspirini hastalığın 14. gününe kadar vermeyi devam eder. Antiagregan dozda ASA tedavisi, ekokardiyografide koroner arter anormalliği saptanmazsa 6-8 hafta sonra kesilebilir. Koroner arter anomalisi olanlarda ASA süresiz olarak antiagregan dozda devam edilmelidir (3).

B) Primer Yardımcı Tedaviler

1) Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, KH tanılı çocuklarda kullanılması tartışmalı olup diğer vaskülitlerde daha çok tercih edilir. Primer tedavi olarak kortikosteroidlerin; çok merkezli, plasebo kontrollü, çift kör randomize bir çalışmada gruplar arasında koroner arter tutulumu üzerine iyi ya da kötü bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (12).

Tek başına heparin ile karşılaştırıldığında yüksek doz intravenöz metilprednizolon ve heparinle yapılan randomize bir çalışmada Kijima ve ark. (3) steroid tedavisinin koroner arter anormalliklerinde daha fazla iyileşme ile ilişkili olduğunu belgelemiştir. Retrospektif bir derlemede Shinohara ve ark. (3) prednizolon içeren tedavi rejimlerinin, daha az ateş süresi ve daha düşük koroner arter anevrizması prevalansı ile ilişkili olduğunu bulmuştur. IVIG ve Asetilsalisilik asit tedavisine kortikosteroid tedavisinin eklenmesiyle IVIG direnci olan Japon hastalarında ateşin süresini, koroner arter tutulumunu ve inflamasyonu azalttığı çalışmalarda belgelenmiştir (48). Fakat IVIG direncini gösteren Japon skorlama sistemi Kuzey Amerika toplumu açısından duyarlılığı düşük bulunmuştur (49). Bu yüzden, KH tanılı tüm çocuklara primer tedavi olarak kortikosteroid kullanılması için çok ırklı bir popülasyonda yüksek riskli çocukları tanımlayan yeni bir risk skorunun geliştirilmesi gerekmektedir (2).

2) İnfliximab

Japonya'da yapılan bazı çalışmalar, akut evrede vakaların plazmasında proinflamatuvar sitokin TNF- α 'nın yüksek seviyelerde olduğunu saptamıştır. Infliximab (IFX) , dolaşımdaki sitokinleri azaltabilen TNF- α 'ya bağlanan kimerik bir

monoklonal antikordur. Burns ve ark. (50), IFX'ın inflamatuvar yanıtların önlenmesinde refrakter ve dirençli KH tanılı hastaların tedavisinde etkili olduğunu bildirdi. Ayrıca infliksimab tedavisinin, ilk IVIG tedavisine karşı dirençli olan KH tanılı hastalar için ikinci bir IVIG tedavisine alternatif olabileceğini gösterdi. Başka bir çift kör, plasebo kontrollü randomize bir çalışma da, Kawasaki tanılı hastalar IVIG ve aspirin ile birlikte tek doz infliksimab (5 mg/kg) veya plasebo ile tedavi edildi. Çalışmanın sonucu, hem tedaviye direnç oranında hemde koroner arter anormalliği olan hastaların oranında farklılık saptanmadı. Sonuç olarak, IVIG ve aspirine ek olarak infliksimab tedavisinin kullanılması için daha fazla veri gerekmektedir (3,21,50).

3) Etanercept

Küçük bir faz I etiketli çalışma, etanerseptin IVIG ve yüksek doz aspirin alan hastalarda ek bir tedavi olarak genel olarak güvenli görüldüğünü ileri sürdü. Ancak, etanersept ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir. Etanerseptin potansiyel olarak avantajı, sekonder enfeksiyonlar söz konusu olduğunda daha kısa yarı ömürlü olması olabilir (12,51).

C) IVIG Direnci ve Tedavisi

IVIG direnci, KH tanılı hastaların %10 ile %20'sinde görülüp ilk IVIG tedavisinin tamamlanmasından en az 36 saat sonra ateşin devam etmesi veya tekrar ortaya çıkmasıdır. IVIG direnci olan hastalarda koroner arter anevrizma gelişme riski daha yüksektir (52).

Son dönemlerde Kawasaki tedavisine dirençli hastalar için etkili yeni tedaviler araştırılmaktadır. IVIG ve steroid tedavisinden cevap alınamayan vakalarda metotreksat, infliksimab, siklosporin, anakinra, plazma değişimi, siklofosfamid, tosilizumab tedavileri alternatif olarak öne çıkmaktadır (18,49,52–58).

1) İkinci doz IVIG

Birçok uzman, IVIG dirençli vakalarda ikinci bir IVIG infüzyonu ile tedaviyi önermektedir. Ancak IVIG ile ikinci kez tedavi için yeterli, kontrollü randomize bir klinik çalışma yoktur (60).

2) Kortikosteroidler

Günümüzde IVIG dirençli vakaların tedavisi konusunda net bir algoritma henüz yoktur. 237 vakanın katıldığı bir çalışmada, IVIG dirençli vakaların ikinci kez

IVIG ve pulse metilprednizolon (MPZ) tedavi yanıtları karşılaştırılmış. Hastaların koroner arter anormalliği ve tedavi başarısızlığı oranı arasında fark saptanmamıştır. Furukawa ve ark. (3), 63 IVIG dirençli vakanın 44'üne intravenöz MPZ, sonrasında oral MPZ 7 güne tamamlanacak şekilde vermiş, 19 hastaya da ikinci kez IVIG infüzyonu vermiştir. Ancak, bu hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. KH'da kortikosteroid tedavisinin optimal kullanımının belirlenmesindeki zorluklar devam etmektedir. Bu nedenle, hem uzun süreli steroid hem de pulse steroid tedavisi seçenek olarak kalmaya devam etmektedir (3,61).

3) İnfliximab

IVIG-dirençli hastalara tedavi olarak ikinci bir IVIG dozu veya infliximab (IFX) uygulayan iki merkezin retrospektif bir incelemesi değerlendirildi. IFX alan hastaların daha kısa süre hastanede kaldıklarını ve ateşinin daha kısa sürede düştüğünü, ancak koroner arter anormalliği olan hasta oranının benzer olduğunu belgelemiştir. Bu verilere dayanarak, IFX dirençli hastalar için ikinci bir IVIG tedavisine bir alternatif olarak düşünülebilir (57,62).

4) Diğer tedaviler

✓ Siklosporin

Siklosporin, spesifik bir kalsinörin inhibitörüdür. Suzuki ve ark. (63), 2 doz IVIG tedavisi uyguladıktan sonra ateşi devam eden 28 hastaya siklosporin tedavisi verilmesi üzerine çalışma yaptı. Çalışma sonucunda, siklosporin kullanan 28 hastanın 18'inin üç gün içerisinde ateşi düştü ve hiçbir hastada ciddi yan etkiler görülmedi. Son zamanlarda yapılan küçük çalışmalar, siklosporin tedavisinin iyi tolere edildiğini ve umut verici bir seçenek olduğunu düşündürmektedir. Siklosporinin, IVIG'ye dirençli KH hastalarında hem antifebril hem de antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu görüldü. Ancak, siklosporin tedavisinin dozunu, koroner arter tutulum oranı üzerine etkisini, optimum zamanlamasını ve süresini netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (3,63,64).

✓ Diğer monoklonal antikor tedavisi

Lee ve ark. (52), IL-1'in koroner arter iltihabında rol oynadığını ve koroner arter anevrizma gelişiminin IL-1R blokajı ile önlenebileceğini gösterdi. İki vaka raporunda, yüksek oranda dirençli KH tanılı hastalarına insan IL-1 reseptör

antagonistinin rekombinant, non-oksidatlanmış bir formu olan anakinranın tedavide başarılı bir şekilde kullanımını göstermiştir (3).

✓ **Plazma Değişimi Tedavisi**

Plazma değişimi (PE), umut verici etkinliği olan bir yöntemdir. Ancak, gelişmiş tıbbi ekipmanların gerekliliği, yapabilen tesis sayısının sınırlı olması ve diğer tedavilere kıyasla tıbbi maliyetinin olması olumsuz yönleridir. IFX veya steroidlerle karşılaştırıldığında ise, PE'nin bazı avantajları vardır. Eşlik eden enfeksiyona rağmen PE yapılabilir. Ayrıca, kalp yetmezliği olan hastalar için yavaş yapılan PE uygun bir seçenektir. IFX'ın bebekler için güvenilirliği belirsizdir, ancak PE'nin yaş sınırı yoktur. Bu nedenle PE, IVIG'ye dirençli hastalar için etkili tedavi seçeneklerinden biridir ve diğer yardımcı tedaviler başarısız olduğunda PE düşünülmelidir (65).

✓ **Sitotoksik Ajanlar**

Kawasaki hastalığında siklofosfamid gibi sitotoksik ajanların potansiyel rolü son derece sınırlıdır, ancak tedaviye yanıt vermeyen akut KH'li vakalarda yararlı olabilir. Siklofosfamid, daha çok poliarteritis nodoza gibi vaskülitlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Sitotoksik ajanların Kawasaki hastalığında kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur (3,64).

D) Koroner arter trombozu tedavisi

Nadir görülmesi nedeniyle, Kawasaki tanılı hastalarda koroner arter trombozu tedavisi randomize kontrollü çalışmalarla test edilmemiştir. Arteriyel lümende tam veya parsiyel tıkanıklığı olan koroner arter trombozlarında, trombolitik tedavi veya yeterli büyüklükteki hastalarda kardiyak kateterizasyon yapılmalıdır. Trombolitik ajanlar düşük doz heparin ve düşük doz aspirin ile birlikte uygulanır. Bu hastalar, kanama açısından yakın takip edilmelidir (3).

Rekürren Kawasaki Hastalığı

Kawasaki hastalığının tekrarı nadir görülür. Nükslerin çoğu ilk ataktan sonraki ilk iki yıl içerisinde ortaya çıkar. Çoğu zaman kliniği daha hafif ve klinik özellikleri belirgin değildir. Bu nedenle rekürren KH tanısı kolayca gözden kaçabilir (66,67). ABD ve Japonya'daki çalışmalar vakaların yaklaşık %2-4'ünde hastalığın tekrarladığını belgelemiştir (68). Bazı çalışmalar, rekürren KH'da koroner arter tutulum riskinin arttığını bildirmiş olsa da (66,68,69), sonuçlar çelişkilidir (70). Aynı

bireyde çoklu nüksler de bildirilmiştir (71). Yang ve ark. (72), IVIG uygulamasından önceki ateş süresini, hemoglobin düşüklüğünü, aspartat aminotransferaz artışını rekürren KH için risk faktörü olarak saptamıştır.

2.1.12. Uzun süreli izlem

Kawasaki hastalığında prognoz kardiyovasküler tutulumu ve derecesine bağlıdır. Uzun dönem izlemde hedef kardiyovasküler sağlığı optimal seviyede tutarak miyokardiyal iskemi ve trombozu engellemektir (3).

Zamanında IVIG ile tedavi gören çocuklarda koroner tutulum sıklığı %5'in altına gerilemiş ve çocukların sadece %1'inde dev anevrizmalar görülmüştür (28). Koroner tutulumu olan çocuklarda subakut/kronik vaskülit ve LMP'nin patolojisini hedefleyen spesifik bir tedavi bulunmamaktadır (73).

Koroner arter tutulumu olan hastalarda tutulumun şiddetine göre kardiyolojik takip planlanır. Bu konuya AHA 2017 rehberi ayrıntılı olarak değinmiştir. Koroner arter tutulumu olmayan hastalarda 6 ile 8 hafta sonra aspirin kesilir. İzlemde herhangi bir tanısal teste gerek yoktur, ancak periyodik takip önerilir. Koroner arter anevrizması olan hastalar ise düşük doz aspirini sürekli kullanmalıdır. Geniş bir koroner arter anevrizması varsa aspirin ve warfarin birlikte kullanılmalıdır.

Anevrizma varlığından bağımsız vakaların ümünde en az yılda bir defa lipid profili bakılmalı, beden kitle indeksi, kan basıncı ölçülmeli, fiziksel aktivite, diyet ve sigara öyküsü sorgulanmalıdır (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif ve prospektif olarak yapılan bu çalışmaya, 1 Haziran 2012-1 Nisan 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilen, Kawasaki hastalığı tanısıyla yatırılan ve tedavi edilen 35 olgu dahil edildi.

Çalışma öncesinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.01.2021 tarihli, 2021/230 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

Kawasaki Hastalığı tanısı Amerikan Kalp Birliği tanı kriterlerine göre konuldu (3). Komplet KH en az beş gün süren ateş ve beş ana kriterden (bilateral eksüdatif olmayan konjonktivit, dudak ve orofarengeal mukoza değişiklikleri, servikal lenfadenopati, döküntü, ekstremitelerde eritem, ödem veya soyulma) en az dördünün eşlik etmesi ile konuldu. En az 5 gün süren ateş ile birlikte 2 veya 3 kriter olması ya da en az 7 gün süren nedeni bilinmeyen ateş olması durumunda aşağıdakiler (a ile birlikte b veya c) varsa hastalar inkomplet Kawasaki Hastalığı kabul edildi.

- a- Akut faz reaktan yüksekliği (CRP $\geq 3,0$ mg/dL ve/veya ESR ≥ 40 mm/saat) ve
- b- Üç yardımcı laboratuvar bulgusu olması (yaşa göre anemi, ateşin yedinci gününden sonra trombosit sayısı $\geq 450.000/\text{mm}^3$, lökosit $\geq 15000/\text{mm}^3$, artmış alanin transaminaz, albümin $\leq 3\text{gr/dL}$ ve idrarda ≥ 10 lökosit/hpf bulunması) veya
- c- Koroner arter tutulumu olan hastalar inkomplet KH olarak kabul edildi.

Kawasaki tanısını alan hastaların demografik bilgileri, anamnez bilgileri, fizik muayene bulguları, vücut ağırlıkları, laboratuvar değerleri, elektrokardiyografi ve ekokardiyografik bulguları değerlendirildi. Retrospektif değerlendirmede dosya ve bilgisayar sistem kayıtlarından yararlanıldı. Prospektif olarak çalışmaya katılan tüm hastalardan onam alındı. Araştırmacı tarafından hazırlanan detaylı bilgi içeren yazılı onam formları hasta veya hasta yakını tarafından imzalandı. Demografik veri olarak tanı yaşı, cinsiyet ve tanı konulduğu mevsim kaydedildi. Ateşin süresi, şiddeti, tedaviden kaç saat sonra ateşin düştüğü ve yatış süresi kaydedildi. Klasik temel

kriterleri dışında olgularda görülen diğer klinik bulgular da kaydedildi Kawasaki hastalığı ön tanısı ile yatırılan, ancak retrospektif olarak hasta verilerinin yetersiz olduğu 15 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

Laboratuvar parametrelerinden tanı anında ve izlemde önemli bulunanlardan; C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), tam idrar tetkiki, tam kanda hemoglobin, lökosit sayısı, trombosit sayısı, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, albümin, kreatinin, total bilirubin, sodyum ve sonuçları yaşa ve cinsiyete göre değerlendirildi (31,74). Olguların Harada skoru (beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, CRP, hematokrit, albümin, yaş ve cinsiyet) hesaplanmış olup yedi kriterin en az dördüne sahip hastalar pozitif kabul edildi (34,35).

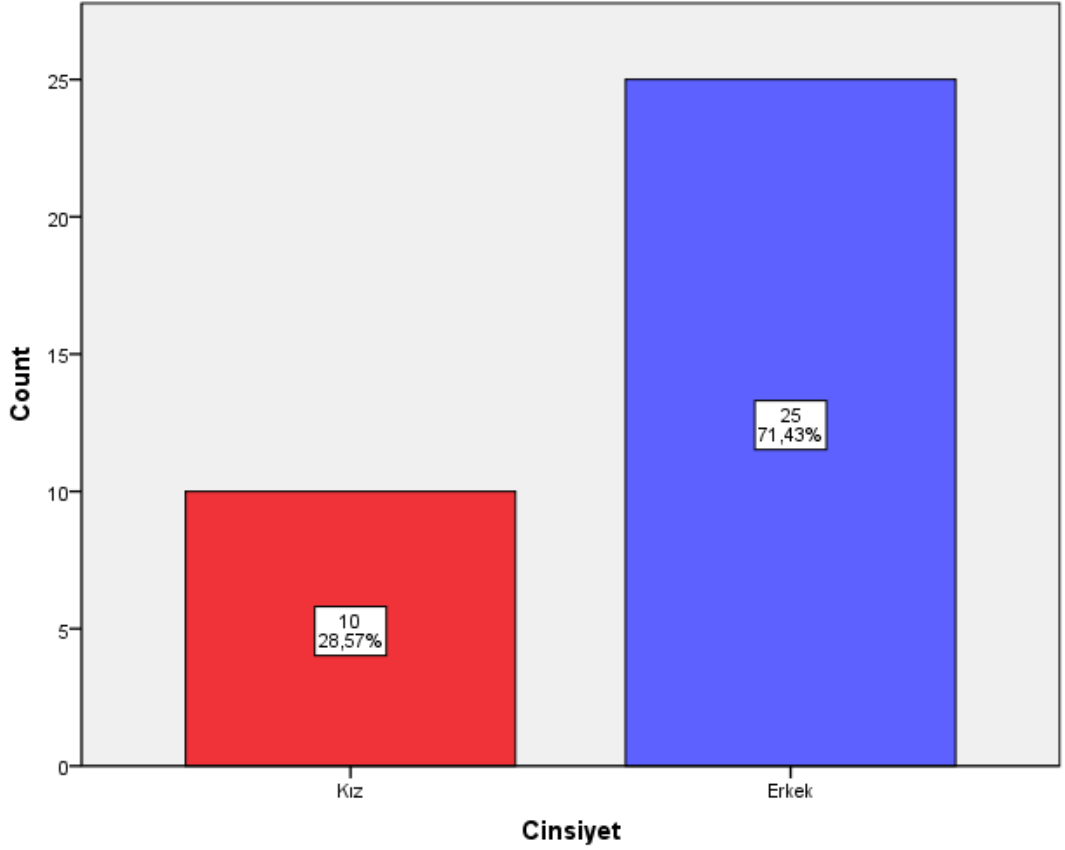
Tanı anında tüm olgular, iki boyutlu (2D) ekokardiyografik görüntüleme ile hem koroner arter anomalileri hem de diğer kardiyolojik patolojiler ve kardiyak değerlendirme açısından çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Olguların EKO incelemesi için Vivid 7 Pro® (GE Medical Systems, Vigmed Ultrasound AS, N-3190 Horten, Norway) kullanıldı. Koroner arterde şu bulguların olması koroner arter tutulumu olarak kabul edildi: Perivasküler parlaklık, ektazi (dilatasyon) ve anevrizma. Koroner arterler, Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından önerilen vücut yüzey alanına göre oranlanmış koroner arter segment çaplarının hesaplanması ile oluşturulan Z skorları ile değerlendirildi (3).

İstatistiksel analiz

Çalışmaya alınan olgulardan elde edilen veriler değerlendirilirken istatistiksel analizler için ‘Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 25’ programı kullanıldı. Nicel değişkenler ortalama ve $\pm$ standard sapma (SD) ile gösterilirken nitel değerler ise sayı ve yüzde ile sunuldu. Normal dağılıma uyan nicel verilerin grup karşılaştırılmasında Independent Samples T testi kullanılırken, normal dağılıma uymayan parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Bağımlı parametrelerin karşılaştırılmasında Paired Samples T test kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Chi Kare testleri kullanıldı. Çalışmadaki analizlerde olasılık (p) değeri 0.05’ten küçük olduğu ($p < 0.05$) karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

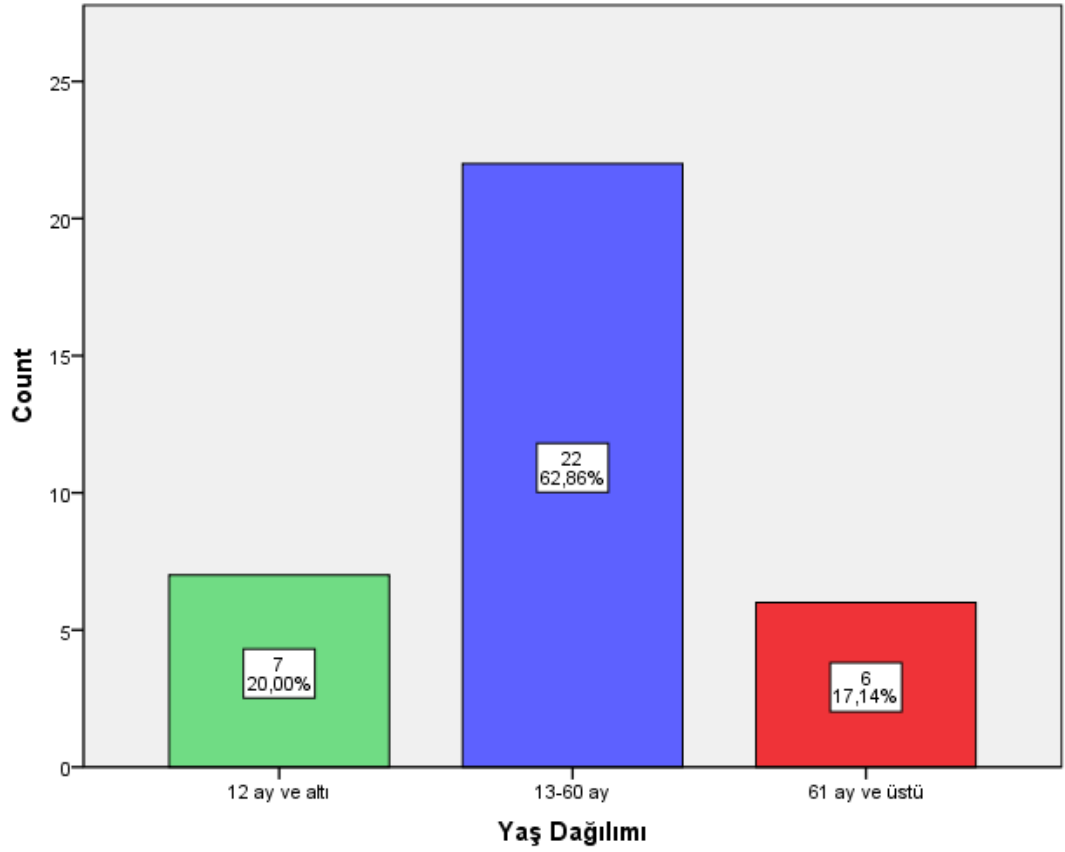
4. BULGULAR

Bu çalışma, Kawasaki hastalığı tanısıyla yatırılan ve tedavi edilen 35 olgudan oluştu. Olguların 10'u kız, 25'i erkek olup istatistiksel açıdan anlamlı olarak erkeklerde daha yüksek oranda Kawasaki hastalığı görüldü (Erkek/Kız oranı: 2,5) (Grafik 1, p:0.017).



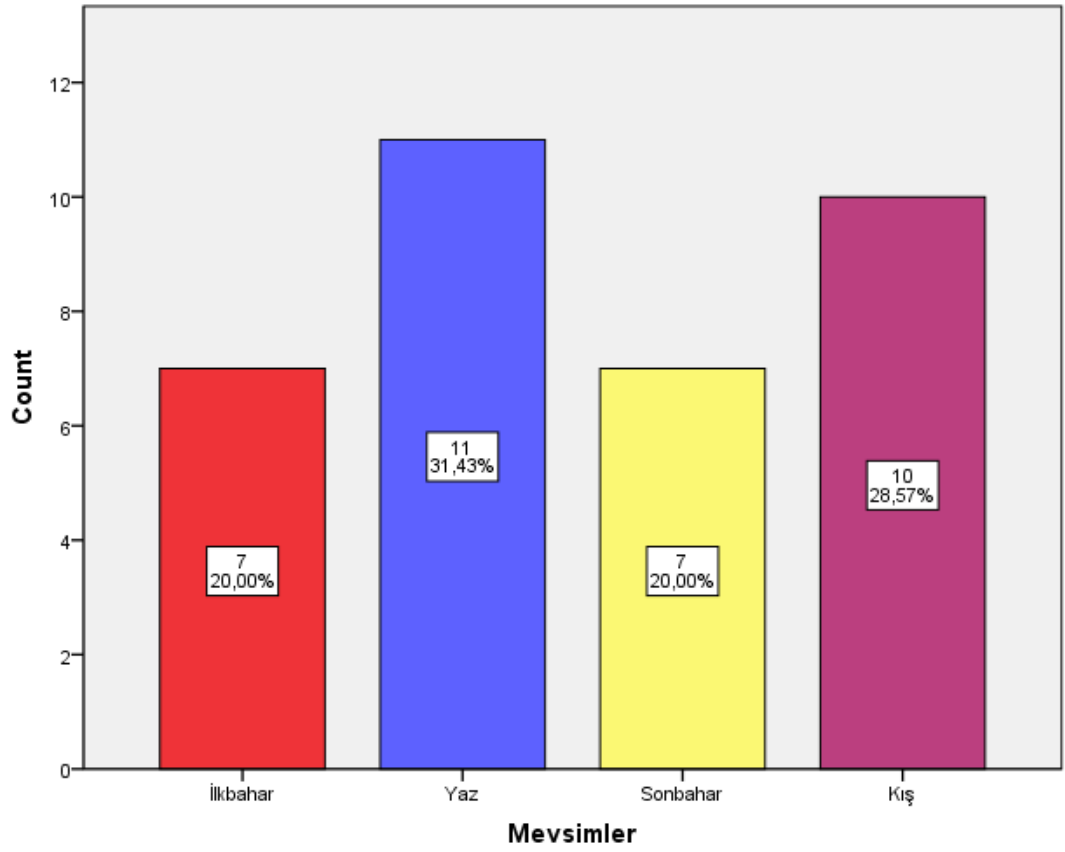
Grafik 1: Olguların cinsiyetlere göre dağılımı

Olguların tanı anındaki yaş ortalaması $33,8 \pm 26,1$ ay, yaş aralığı 6,5-113 ay saptandı. Olguların %20'si 12 ay ve altında, %62,86'sı 13-60 ay aralığında ve %17,14'ü 61 ay ve üstünde olduğu görüldü (Grafik 2).



Grafik 2: Olguların yaş dağılımları

Mevsimsel dağılıma bakıldığında sıklık sırasıyla olguların %31,43'ü yaz, %28,57'si kış, %20'si ilkbahar ve %20'si sonbahar aylarında tanı aldı. Olguların yaz ve kış aylarında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek oranda tanı aldığı görüldü (Grafik 3, $p:0.011$).



Grafik 3: Olguların mevsimlere göre dağılımı

Kawasaki hastalığının klinik bulguları değerlendirildi. Beş günden uzun süren ateş öyküsü tüm olgularda vardı. Tanı kriterlerinden oral mukoza değişiklikleri olguların tümünde görülürken, %85,7'sinde konjonktivit, %82,9'unda döküntü, %62,9'unda lenfadenopati %54,3'ünde ekstremitte değişiklikleri mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 2: Tanı kriterlerinin dağılımı

Tanı Kriterleri	Olgu Sayısı	
	n	%
Ateş (5 günden uzun süren)	35	100
Oral mukoza değişiklikleri	35	100
Konjonktivit	30	85,7
Döküntü	29	82,9
Lenfadenopati	22	62,9
Ekstremitte değişiklikleri	19	54,3

Olguların yaş dağılımı ile tanı kriterlerinin dağılımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 13-60 ay aralığındaki olgular ile lenfadenopati arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ayrıca 13-60 ay aralığındaki olguların %100'ünde oral mukoza değişiklikleri, %90,9'unda konjonktivit, %77,3'inde döküntü, %50,0'sinde ekstremitte değişiklikleri görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Tanı kriterleri -yaş dağılımı

Tanı Kriterleri	Yaş Dağılımı								p
	≤ 12 ay		13-60 ay		≥61 ay		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Oral mukoza değişiklikleri	7/7	100	22/22	100	6/6	100	35/35	100	1
Konjonktivit	6/7	85,7	20/22	90,9	4/6	66,7	30/35	85,7	0,323
Lenfadenopati	1/7	14,3	17/22	77,3	4/6	66,7	22/35	62,9	0,011
Döküntü	7/7	100	17/22	77,3	5/6	83,3	29/35	82,9	0,381
Ekstremitte değişiklikleri	6/7	85,7	11/22	50,0	2/6	33,3	19/35	54,3	0,135

Tanı kriterleri dışında kalan ancak ek bulgu olarak görülebilen steril piyüri 2 olguda (%5,7), artrit/artralji dört olguda (%11,4), safra kesesi hidropsu 2 olguda (%5,7) görüldü. Ayrıca 3 olguda (%8,6) BCG aşısı yerinde eritem mevcuttu.

Bu çalışmadaki olguların elektrokardiyografik değerlendirmesinde; 3 olguda (%8,5) sinüs taşikardisi, 1 olguda (%2,8) birinci derece AV Blok, 1 olguda (%2,8) sinüs taşikardisi ve supraventriküler ekstra atım, 1 olguda (%2,8) sinüs taşikardisi ve biventriküler hipertrofisi, 1 olguda (%2,8) sinüs taşikardisi ve sol ventrikül (LV) hipertrofisi olduğu saptandı.

Tanı konulan tüm olgulara 2 g/kg dan 12 saatlik infüzyon şeklinde tek doz IVIG ve aspirin tedavisi verildi. Bu çalışmada ateşi ilk 48 saatte düşmeyen sadece 1 olguya (%2,85) 2.do IVIG tedavisi verildi ve yanıt alındığı görüldü.

Kawasaki tanılı olgularda IVIG tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında IVIG tedavi öncesi CRP, WBC, ALT, MPV ve nötrofil sayısı ortalama değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanırken; üre, total protein, albumin, total kalsiyum, potasyum, hemoglobin, MCV, eritrosit sayısı, trombosit sayısı ve lenfosit sayısı ortalama değerleri ise istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı (Tablo 4). Başvuru anında bakılan ortalama trombosit sayısı $461.42 \pm 271.88/\text{mm}^3$ iken, 1 hafta sonra bakılan kontrol ortalama trombosit sayısı $629.27 \pm 251.87/\text{mm}^3$ idi.



Tablo 4: Kawasaki tanılı olgularda IVIG tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	IVIG öncesi			IVIG sonrası			P
	N	Ort	±SS	N	Ort	±SS	
Üre (mg/dL)	28	17,04	11,78	28	22,86	9,18	0,020
Kreatinin (mg/dL)	29	0,35	0,12	29	0,35	0,12	0,732
Albumin (gr/dL)	28	2,92	0,57	28	3,06	0,42	0,004
Total protein(gr/dL)	26	6,24	0,90	26	7,80	0,48	0,000
Total Bil (gr/dL)	23	0,77	1,31	23	0,26	0,12	0,069
ALT (U/L)	32	44,53	64,84	32	25,97	18,28	0,002
AST (U/L)	32	46,31	41,47	32	42,97	20,35	0,679
Ca (mg/dL)	25	8,90	0,46	25	9,37	0,47	0,002
Na (mmol/L)	28	134,39	2,58	28	134,54	1,95	0,606
K(mmol/L)	28	4,26	0,62	28	4,81	0,37	0,001
CRP (mg/dL)	35	9,74	8,80	35	2,04	4,40	0,000
ESR (mm/saat)	25	46,68	21,80	25	50,68	22,19	0,503
WBC (10e3/uL)	33	15,35	7,71	33	10,54	3,63	0,000
RBC (10e6/uL)	33	4,22	0,64	33	4,32	0,52	0,000
MCV(fL)	33	74,06	5,78	33	74,36	6,07	0,000
RDW (%)	33	13,70	4,56	33	13,45	2,39	0,361
HGB (g/dL)	33	10,17	1,51	33	10,32	1,25	0,000
PLT (10e3/uL)	33	461,42	271,88	33	629,27	251,87	0,001
MPV (fL)	33	7,20	1,50	33	6,51	1,40	0,000
# NEU (10e3/uL)	33	9,95	6,08	33	3,94	2,54	0,000
#LYM (10e3/uL)	33	3,62	1,88	33	5,27	2,26	0,000
# MON (10e3/uL)	33	1,13	0,70	33	0,93	1,07	0,405

WBC: White Blood Cell, **RBC:** Eritrosit sayısı **MCV:** Mean Corpuscular Volume **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği **HGB:** Hemoglobin, **PLT:** Platelet, **MPV:** Mean Platelet Volum, **#LYM:** Mutlak lenfosit sayısı, **#NEU:** Mutlak nötrofil sayısı, **#MONO:** Mutlak monosit sayısı **Bil:** Bilirubin, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:**Aspartat aminotransferaz, **Ca:** Total Kalsiyum, **Na:** Sodyum, **K:** Potasyum, **CRP:** C reaktif protein **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı N: Laboratuvar bulgularına bakılan hasta sayısı

Olguların 24'ü (%68,6) komplet KH, 11'i (%31,4) inkomplet KH tanısı aldı. Komplet KH tanısı alan olguların yaş ortalaması $31,85 \pm 26,99$ ay olup en küçük olgu 7 aylık, en büyük olgu ise 113 aylıktı. İnkompel KH tanısı alan en küçük olgu 6,5 aylık, en büyük olgu 82 aylık olup yaş ortalaması $38,04 \pm 24,98$ aydı.

Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı olguların yaş, vücut ağırlığı, hastanede yatış süresi, başvuru anındaki vücut ısısı, ateşin kaçınıcı gününde hastaneye başvurduğu, IVIG tedavisinden kaç saat sonra ateşin düştüğü karşılaştırıldı ve iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı olguların yaş, vücut ağırlığı, hastanede yatış süresi, başvuru anındaki vücut ısısı, ateşin kaçınıcı gününde hastaneye başvurduğu, IVIG tedavisinden kaç saat sonra ateşin düştüğünün karşılaştırılması

	Komplet KH		İnkompel KH		
	N:24		N:11		
	Ort ±SS		Ort ±SS		p
Yaş (Ay)	31,85	26,99	38,04	24,98	0,524
Vücut Ağırlığı (Kg)	13,72	7,29	15,66	7,50	0,474
Yatış Süresi(Gün)	8,75	4,66	7,18	3,15	0,320
Başvuru anındaki vücut ısısı(Derece)	38,06	0,91	38,00	1,04	0,439
Başvuru anındaki ateş süresi(Gün)	9,58	5,99	9,82	4,83	0,791
IVIG’ten sonra ateşin düşmesi(saat)	20,13	14,81	17,45	9,84	0,280

Olgularda 13-60 ay aralığında olanların %72,7'si komplet KH, %27,3'ü inkomplet KH tanısını aldı. Tüm olgular değerlendirildiğinde olguların komplet veya inkomplet olması ile yaş grupları arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6). Olguların komplet veya inkomplet tanılı olması ile cinsiyet dağılımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde erkeklerin %60'ı komplet KH, %40'ı inkomplet KH tanısını almış olup istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Komplet ve inkomplet Kawasaki tanılı olguların karşılaştırılması-1

	Komplet KH		İnkomplet KH		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							
Kız	9/10	90	1/10	10	10/10	100	0,120
Erkek	15/25	60	10/25	40	25/25	100	
Yaş grubu							
≤ 12 ay	5/7	71,4	2/7	28,6	7/7	100	0,559
13-60 ay	16/22	72,7	6/22	27,3	22/22	100	
≥61 ay	3/6	50	3/6	50	6/6	100	

Olguların komplet veya inkomplet tanılı olması ile tanı kriterlerinin dağılımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; komplet kawasaki tanılı olgularda ekstremite değişiklikleri görülme sıklığı daha fazla olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken; konjonktivit, lenfadenopati, döküntü ve oral mukoza değişiklikleri görülmesi arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 7: Komplet ve inkomplet Kawasaki tanılı olguların karşılaştırılması-2

Tanı Kriterleri	Komplet KH		İnkomplet KH		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Konjonktivit	22/24	91,7	8/11	72,7	30/35	85,7	0,297
Lenfadenopati	18/24	75	4/11	36,4	22/35	62,9	0,057
Döküntü	22/24	91,7	7/11	63,6	29/35	82,9	0,063
Ekstremitte değişiklikleri	17/24	70,8	2/11	18,2	19/35	54,3	0,011
Oral mukoza değişiklikleri	24/24	100	11/11	100	35/35	100	1

Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı olgularda tanı anındaki laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında komplet kawasaki tanılı olgularda CRP ortalama değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek, ALT ortalama değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı olgularda tanı anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Komplet KH			İnkomplet KH			P
	N	Ort ±SS		N	Ort ±SS		
Üre (mg/dL)	23	17,26	12,50	11	15,09	6,23	0,334
Kreatinin (mg/dL)	24	0,33	0,13	11	0,36	0,09	0,466
Albumin (gr/dL)	24	2,92	0,57	10	2,99	0,51	0,355
Total protein(gr/dL)	23	6,27	0,97	10	6,41	0,93	0,538
Total Bil (gr/dL)	23	0,72	1,32	8	0,44	0,30	0,205
ALT (U/L)	24	33,04	26,09	11	61,55	105,37	0,014
AST (U/L)	24	41,46	30,77	11	50,55	57,06	0,103
Ca (mg/dL)	23	8,96	0,44	9	8,97	0,65	0,105
Na (mmol/L)	24	134,67	2,54	10	134,10	2,07	0,258
K(mmol/L)	24	4,27	0,60	10	4,22	0,54	0,806
CRP (mg/dL)	24	11,58	9,73	11	5,73	4,46	0,014
ESR (mm/saat)	24	51,17	21,70	11	44,73	12,42	0,189
WBC (10e3/uL)	24	15,88	8,06	11	14,78	6,48	0,490
RBC (10e6/uL)	24	4,10	0,62	11	4,43	0,61	0,159
MCV(fL)	24	74,88	5,46	11	72,27	5,79	0,208
RDW (%)	24	14,17	5,23	11	13,18	2,13	0,503
HGB (g/dL)	24	9,90	1,42	11	10,66	1,49	0,160
PLT (10e3/uL)	24	493,21	302,01	11	451,09	228,13	0,527
MPV (fL)	24	7,20	1,24	11	6,99	1,95	0,124
# NEU (10e3/uL)	24	10,18	6,29	11	9,54	5,40	0,775
#LYM (10e3/uL)	24	3,77	2,13	11	3,66	1,83	0,421
# MONO (10e3/uL)	24	1,25	0,78	11	0,97	0,50	0,099
INR	8	1,11	0,12	3	1,11	0,08	0,363
Troponin (ng/L)	17	3,51	4,90	4	0,65	0,81	0,129

WBC: White Blood Cell, **RBC:** Eritrosit sayısı **MCV:** Mean Corpuscular Volume **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği **HGB:** Hemoglobin, **PLT:** Platelet, **MPV:** Mean Platelet Volum, **#LYM:** Mutlak lenfosit sayısı, **#NEU:** Mutlak nötrofil sayısı, **#MONO:** Mutlak monosit sayısı **Bil:** Bilirubin, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:**Aspartat aminotransferaz, **Ca:** Total Kalsiyum, **Na:** Sodyum, **K:** Potasyum, **CRP:** C reaktif protein **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı **N:** Laboratuvar bulgularına bakılan hasta sayısı

Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı olgularda IVIG tedavi sonrası laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında inkomplet kawasaki tanılı olgularda eritrosit sayısı ve ALT ortalama değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 9).



Tablo 9: Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı olgularda IVIG tedavi sonrası laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Komplet KH			İnkomplet KH			P
	N	Ort ±SS		N	Ort ±SS		
Üre (mg/dL)	20	22,85	9,08	9	21,89	9,88	0,799
Kreatinin (mg/dL)	20	0,36	0,12	9	0,33	0,12	0,627
Albumin (gr/dL)	20	3,07	0,44	9	3,04	0,36	0,703
Total protein(gr/dL)	20	7,76	0,48	8	7,73	0,65	0,230
Total Bil (gr/dL)	18	0,26	1,24	8	0,23	0,13	0,616
ALT (U/L)	23	23,83	13,22	9	31,44	27,70	0,000
AST (U/L)	23	44,09	20,46	9	40,11	21,00	0,627
Ca (mg/dL)	20	9,47	0,51	8	9,18	0,33	0,129
Na (mmol/L)	20	134,35	2,03	9	135,22	1,78	0,278
K(mmol/L)	20	4,87	0,39	9	4,74	0,34	0,418
CRP (mg/dL)	24	2,41	5,25	11	1,25	1,16	0,122
ESR(mm/saat)	18	51,50	24,31	7	48,57	16,97	0,332
WBC (10e3/uL)	23	10,94	3,31	10	9,61	4,31	0,126
RBC (10e6/uL)	23	4,19	0,37	10	4,60	0,70	0,009
MCV (fL)	23	75,22	5,93	10	72,40	6,24	0,226
RDW (%)	23	13,48	2,29	10	13,40	2,75	0,461
HGB (g/dL)	23	10,07	1,16	10	10,90	1,33	0,083
PLT (10e3/uL)	23	654,22	210,19	10	571,90	335,13	0,107
MPV (fL)	23	6,44	1,32	10	6,68	1,64	0,621
# NEU (10e3/uL)	23	4,09	2,40	10	3,61	2,94	0,169
#LYM (10e3/uL)	23	5,56	2,40	10	4,59	1,83	0,260
# MON (10e3/uL)	23	1,03	1,27	10	0,70	0,19	0,204

WBC: White Blood Cell, **RBC:** Eritrosit sayısı **MCV:** Mean Corpuscular Volume **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği **HGB:** Hemoglobin, **PLT:** Platelet, **MPV:** Mean Platelet Volum, **#LYM:** Mutlak lenfosit sayısı, **#NEU:** Mutlak nötrofil sayısı, **#MONO:** Mutlak monosit sayısı **Bil:** Bilirubin, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:**Aspartat aminotransferaz, **Ca:** Total Kalsiyum, **Na:** Sodyum, **K:** Potasyum, **CRP:** C reaktif protein **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı N: Laboratuvar bulgularına bakılan hasta sayısı

Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı olgularda tanı anındaki patolojik laboratuvar bulgularının karşılaştırıldı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10). Olguların 16'sında (%45,7) trombositoz, 2'sinde (%5,7) trombositopeni saptandı.

Tablo 10: Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı olgularda tanı anındaki patolojik laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Patolojik Laboratuvar Bulguları	Komplet KH N:24		İnkomplet KH N:11		Toplam N:35		
	n	%	n	%	n	%	p
Lökopeni	1	50	1	50	2	100	0,536
Lökositoz	12	70,6	5	29,4	17	100	0,803
Anemi	20	71,4	8	28,6	28	100	0,466
HCT düşüklüğü (< % 35)	18	69,2	8	30,8	26	100	0,886
Trombositopeni (PLT <150 10e3/uL)	1	50,0	1	50,0	2	100	0,536
Trombositoz (PLT >450 10e3/uL)	11	68,8	5	31,3	16	100	0,983
Kreatinin yüksekliği	1	100	0	0	1	100	0,492
Albumin düşüklüğü (<3.5 gr/dL)	21	72,4	8	27,6	29	100	0,574
Total bilirubin yüksekliği	2	66,7	1	33,3	3	100	0,754
ALT yüksekliği	7	70	3	30	10	100	0,908
AST yüksekliği	4	57,1	3	42,9	7	100	0,466
Hiponatremi (Na <135 mmol/L)	12	63,2	7	36,8	19	100	0,285
CRP yüksekliği (>0,5 mg/dL)	23	67,6	11	32,4	34	100	0,492
ESR yüksekliği (>20 mm/saat)	23	67,6	11	32,4	34	100	0,492

HCT: Hemotokrit, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **CRP:** C reaktif protein,

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı **N:** Laboratuvar bulgularına bakılan hasta sayısı

Olguların %37,1'inde koroner arter tutulumu saptanmış olup olguların %8,5'sinde ektazi, %25,7'sinde anevrizma ve %2,8'inde hem ektazi hemde anevrizma olduğu görüldü. Çalışmamızdaki anevrizmaların; 6 olguda (%17,1) sadece LMCA'da, 1 olguda (%2,8) sadece RCA'da, 2 olguda (%5,7) LAD, RCA ve Cx'de olduğu görüldü. Ektazilerin 2 olguda (%5,7) sadece LMCA'da, 1 olguda (%2,8) sadece RCA'da olduğu ve ayrıca 1 olguda (%2,8) RCA'da ektazi ve LMCA'da anevrizma beraber olduğu görüldü.

Koroner arter tutulumu olan olguların yaş ortalaması $17,46 \pm 15,80$ ay olup en küçük olgu 6,5 aylık, en büyük olgu ise 61 aylıktı. Koroner arter tutulumu olmayan olguların ise yaş ortalaması $43,45 \pm 26,52$ ay olup en küçük olgu 8 aylık, en büyük olgu ise 113 aylıktı.

Koroner arter tutulumu olan olguların %53,8'si komplet KH, %46,2'si inkomplet KH tanısını aldı. Koroner arter tutulum ile olguların komplet veya inkomplet kawasaki tanısı alması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 11).

Tablo 11: Koroner arter tutulum- komplet/inkomplet KH oranları

Koroner arter tutulumu	Komplet KH		İnkomplet KH		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Yok	17/22	77,3	5/22	22,7	22/22	100	0,258
Var	7/13	53,8	6/13	46,2	13/13	100	

Koroner arter tutulumu olan ve olmayan olguların yaş, vücut ağırlığı, hastanede yatış süresi, başvuru anındaki vücut ısısı, IVIG tedavisinden önceki ateş süresi, IVIG tedavisinden kaç saat sonra ateşin düştüğü karşılaştırıldı. Koroner arter tutulumu olan olgularda, koroner arter tutulumu olmayan olgulara göre yatış süresi, IVIG tedavisinden önceki ateş süresi ve IVIG tedavisinden sonra ateşin düşme süresinin ortalama değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanırken; yaş, vücut ağırlığı ve başvuru anındaki vücut ısı derecesinin ortalama değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı (Tablo 12).

Tablo 12: Koroner arter tutulumu olan ve olmayan olguların yaş, vücut ağırlığı, hastanede yatış süresi, başvuru anındaki vücut ısı, IVIG tedavisinden önceki ateş süresi, IVIG tedavisinden kaç saat sonra ateşin düştüğünün karşılaştırılması

	Koroner arter tutulumu olmayan		Koroner arter tutulumu olan		
	N:22		N:13		
	Ort ±SS		Ort ±SS		p
Yaş (Ay)	43,45	26,52	17,46	15,80	0,001
Vücut Ağırlığı (Kg)	16,68	8,12	10,35	2,92	0,003
Yatış Süresi(Gün)	7,68	2,37	9,23	6,32	0,020
Başvuru anındaki vücut ısı(Derece)	38,22	0,78	37,73	1,12	0,007
IVIG'ten önceki ateş süresi(Gün)	9,41	2,87	12,00	8,73	0,000
IVIG'ten sonra ateşin düşmesi(saat)	17,59	9,54	22,15	18,22	0,028

Koroner arter tutulumu olması ile yaş grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde en çok koroner arter tutulum oranı %85,7 ile 12 ay ve altı görülürken en az tutulum %16,7 oranla 61 ay ve üstü olgularda olduğu bulundu (Tablo 13). Koroner arter tutulumu olması ile cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13: Koroner arter tutulum olan ve olmayan olguların karşılaştırılması-1

	Koroner arter tutulumu olmayan		Koroner arter tutulumu olan		Toplam		
	n	%	n	%	n	%	p
Cinsiyet							
Kız	8/10	80	2/10	20	10/10	100	0,259
Erkek	14/25	56	11/25	44	25/25	100	
Yaş Grubu							
≤ 12 Ay	1/7	14,3	6/7	85,7	7/7	100	0,011
13-60 Ay	16/22	72,7	6/22	27,3	22/22	100	
≥ 61 Ay	5/6	83,3	1/6	16,7	6/6	100	

Olguların koroner arter tutulumu ile tanı kriterlerinin dağılımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; koroner arter tutulumu olmayan olgularda lenfadenopati görülme sıklığı daha fazla olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken; konjonktivit, ekstremitte değişiklikleri, döküntü ve oral mukoza değişiklikleri görülmesi arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Koroner arter tutulum olan ve olmayan olguların karşılaştırılması-2

Tanı Kriterleri	Koroner arter tutulumu olmayan		Koroner arter tutulumu olan		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Konjonktivit	20/22	90,9	10/13	76,9	30/35	85,7	0,337
Lenfadenopati	17/22	77,3	5/13	38,5	22/35	62,9	0,033
Döküntü	17/22	77,3	12/13	92,3	29/35	82,9	0,377
Ekstremitte değişiklikleri	11/22	50	8/13	61,5	19/35	54,3	0,508
Oral mukoza değişiklikleri	22/22	100	13/13	100	35/35	100	1

Olgularda Harada skoru hesaplanmış olup koroner arter tutulum ile Harada skorunun pozitif olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Harada skoru ile koroner arter tutulum dağılımı

Harada skoru	Koroner arter tutulumu olmayan		Koroner arter tutulumu olan		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Pozitif	15	60	10	40	25	100	0,580

N: Harada skoru pozitif olan hasta sayısı

Çalışmadaki 35 olgunun 18'inde (%51,4) ekokardiyografi bulgularında koroner arter tutulumu ve mitral yetmezlik, triküspit yetmezlik, perikardiyal efüzyon gibi (3) anormallikler saptanmış olup bunların 3'ünde (%16,6) ektazi, 9'unda (%50,0) anevrizma, 1'inde (%5,5) hem ektazi ve hem anevrizma, 3'ünde (%16,6) mitral yetersizlik, 1'inde (%5,5) mitral ve triküspit yetmezlik, 3'ünde (%16,6) perikardiyal efüzyon görüldü.

Koroner arter tutulumu olan ve olmayan olgularda tanı anındaki laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında koroner arter tutulumu olan olgularda potasyum, trombosit sayısı, lenfosit sayısı ve ESR ortalama değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek, total bilirubin ve MPV ortalama değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı (Tablo 16).

Tablo 16: Koroner arter tutulumu olan ve olmayan olgularda tanı anındaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Koroner arter tutulumu olmayan			Koroner arter tutulumu olan			P
	N	Ort ±SS		N	Ort ±SS		
Üre (mg/dL)	21	19,33	12,08	13	12,08	6,57	0,056
Kreatinin (mg/dL)	22	0,36	0,13	13	0,31	0,09	0,131
Albumin (gr/dL)	22	2,93	0,48	12	2,97	0,67	0,128
Total protein(gr/dL)	21	6,43	0,98	12	6,11	0,89	0,364
Total Bil (gr/dL)	19	0,87	1,43	12	0,30	0,12	0,024
ALT (U/L)	22	52,36	76,22	13	24,46	19,24	0,118
AST (U/L)	22	42,23	41,54	13	47,85	39,22	0,598
Ca (mg/dL)	20	8,88	0,48	12	9,11	0,50	0,198
Na (mmol/L)	21	134,71	2,41	13	134,15	2,44	0,517
K(mmol/L)	21	4,03	0,46	13	4,61	0,59	0,003
CRP (mg/dL)	22	10,66	8,19	13	8,19	9,90	0,433
ESR (mm/saat)	22	47,00	14,89	13	52,77	25,44	0,033
WBC (10e3/uL)	22	15,44	6,99	13	15,69	8,63	0,288
RBC (10e6/uL)	22	4,30	0,62	13	4,05	0,63	0,267
MCV (fL)	22	75,14	5,65	13	72,23	5,26	0,142
RDW (%)	22	13,73	5,49	13	14,08	1,97	0,369
HGB (g/dL)	22	10,49	1,32	13	9,55	1,57	0,068
PLT (10e3/uL)	22	425,45	173,40	13	572,23	389,90	0,001
MPV (fL)	22	7,15	1,09	13	7,10	2,03	0,007
# NEU (10e3/uL)	22	10,61	5,77	13	8,92	6,33	0,410
#LYM (10e3/uL)	22	3,15	1,65	13	4,74	2,24	0,022
# MON (10e3/uL)	22	1,09	0,63	13	1,28	0,85	0,136
INR	7	1,08	0,09	4	1,17	0,14	0,246
Troponin(ng/L)	13	4,18	5,31	8	0,99	1,84	0,072

WBC: White Blood Cell, RBC: Eritrosit sayısı MCV: Mean Corpuscular Volume RDW: Eritrosit dağılım genişliği HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet, MPV: Mean Platelet Volum, #LYM: Mutlak lenfosit sayısı, #NEU: Mutlak nötrofil sayısı, #MONO: Mutlak monosit sayısı Bil: Bilirubin, ALT: Alanin aminotransferaz, AST:Aspartat aminotransferaz, Ca: Total Kalsiyum, Na: Sodyum, K: Potasyum, , CRP: C reaktif protein ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı N: Laboratuvar bulgularına bakılan hasta sayısı

Koroner arter tutulumu olan ve olmayan olgularda tanı anındaki patolojik laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Lökopeni ve HTC düşüklüğü ile koroner arter tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 17).

Tablo 17: Koroner arter tutulumu olan ve olmayan olgularda tanı anındaki patolojik laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Patolojik Laboratuvar Bulguları	Koroner arter tutulumu olmayan		Koroner arter tutulumu olan		Toplam		
	N: 22		N: 13		N: 35		
	n	%	n	%	n	%	p
Lökopeni	0	0	2	100	2	100	0,041
Lökositoz	11	64,7	6	35,3	17	100	0,826
Anemi	18	64,3	10	35,7	28	100	0,726
HCT düşüklüğü (< % 35)	14	53,8	12	46,2	26	100	0,045
Trombositopeni (PLT <150 10e3/uL)	1	50,0	1	50,0	2	100	0,698
Trombositoz (PLT >450 10e3/uL)	9	56,3	7	43,8	16	100	0,458
Kreatinin yüksekliği	1	100	0	0	1	100	0,435
Albumin düşüklüğü (<3.5 gr/dL)	20	69,0	9	31,0	29	100	0,211
Total bilirubin yüksekliği	3	100	0	0	3	100	0,148
ALT yüksekliği	8	80	2	20	10	100	0,184
AST yüksekliği	4	57,1	3	42,9	7	100	0,726
Hiponatremi (Na <135 mmol/L)	11	57,9	8	42,1	19	100	0,601
CRP yüksekliği (>0,5 mg/dL)	22	64,7	12	35,3	34	100	0,371
ESR yüksekliği (>20 mm/saat)	22	64,7	12	35,3	34	100	0,371

HCT: Hemotokrit, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **CRP:** C reaktif protein, **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı **N:** Laboratuvar bulgularına bakılan hasta sayısı

5. TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı; en az 5 gün süren ateş, bilateral eksudatif olmayan konjonktivit, çilek dili ve çatlamış dudaklarla birlikte orofarenks mukozasındaki eritem, ellerde ve ayaklarda ödem ve eritem gibi ekstremitte değişiklikleri, döküntü, servikal lenfadenopati gibi bulgularla karakterize; genellikle beş yaş altı çocukları etkileyen; etyolojisi bilinmeyen sistemik bir vaskülitir (3).

Kawasaki hastalığının yaşa göre dağılımına baktığımızda olguların yaklaşık %80'inin beş yaş altında ortaya çıktığı bilinmektedir (75). Cinsiyete göre dağılıma baktığımızda ise Kawasaki hastalığı erkek çocuklarda kızlara oranla daha fazla görülmektedir (Erkek/Kız: 1,5) (2). Japonya'da 1970 yılından beri yaklaşık 2 yılda bir ülke çapında KH ile ilgili epidemiyolojik araştırmalar yapılmaktadır (76). Amerika Birleşik Devletleri'nde de 1976 yılından bu yana Kawasaki hastaları ile ilgili gözetim yapılmakta ve hastalık ile ilgili bilgiler yıllar içinde revize edilen standart bir vaka raporu formu kullanılarak toplanmaktadır (19). 2018 yılında yayınlanan 31.675 olgusu olan Japonya çalışmasında erkek/kız oranı 1,34 bulunmuştur (77). 2020 yılında yayınlanan 2015-2017 yıllarını kapsayan toplam 15.378 Kawasaki olgunun dahil edildiği Kore'de yapılan bir çalışmada; erkek/kız oranı 1.41:1 saptanmış, olguların %83,5'inin beş yaş altı olduğu görülmüştür (78). 2019 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanan bir çalışmaya göre hastalığın erkek/kız oranı 1,4 bulunmuş, olguların %73'ünün 0-4 yaş arası çocuklar olduğu saptanmıştır (79). Bu çalışmada olguların %82,86'sı beş yaş ve altında, %17,14'ü beş yaş üstünde; erkek/kız oranı: 2.5 olup literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Sonuç olarak Kawasaki hastalığı erkeklerde daha sık görülmekte ve olguların çoğu beş yaş altındadır.

Kawasaki hastalığı ile ilgili çalışmalara göre vakalar mevsimsel farklılık göstermektedir (77,78). Japonya, Kore ve Amerika'da vakaların en sık kış ve ilkbahar aylarında tanı aldığını bildiren çalışmalar vardır (77-79). Tayvan'da Lee ve ark.'nın (80) ve Şanghay'da Xie ve ark.'nın (81) yayınladıkları çalışmada; hastalığın yaz aylarında daha sık tanı aldığı saptanmıştır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise; Gündüz ve ark.'nın (82) 2017 yılındaki çalışmasında; hastalığın en sık yaz aylarında tanı aldığı saptanırken, Şahin ve ark.'nın (83) ve Binnetoğlu ve ark.'nın (84)

çalışmasında ise en sık ilkbahar ve kış aylarında tanı aldığı görülmüştür. Bu çalışmada literatürdeki bazı çalışmalar (80–82) ile uyumlu olarak olguların en sık yaz aylarında tanı aldığı saptandı.

Yapılan araştırmalarda klinik bulgular ile ilgili ırksal farklılıklar olmakla birlikte, ateş dışında en sık görülen bulgu genellikle döküntü olduğu bildirilmektedir (85). 2018 yılında yayınlanan, 2006-2016 yıllarını kapsayan Fransa’da yapılan bir çalışmada sıklık sırasına göre olguların %83’ünde döküntü, %78’inde oral mukoza değişiklikleri, %73’ünde konjonktivit, %44’inde ekstremitte değişiklikleri ve %41’inde lenfadenopati olduğu bildirildi (86). La Harpe ve ark.’nın (87) 2019’da yayınladıkları bir çalışmasında ateş dışında en sık klinik bulgunun döküntü (%85) olduğunu bildirdiler. Bu klinik bulguyu sıklık sırasına göre oral mukoza değişiklikleri (%77,8), konjonktivit (%76,8), ekstremitte değişiklikleri (%69,9) ve lenfadenopati (%65,7) takip etmektedir. 2019 yılında yayınlanan, İspanya’da yapılan bir çalışmada ateşten sonra en sık görülen klinik bulgu oral mukoza değişiklikleri olup en az görülen lenfadenopati olduğu bulunmuştur (88). Türkiye’de Şahin ve ark.’nın (83) 2018’de yayınladıkları bir çalışmasında; ateşten sonra en sık klinik bulgu konjonktivit (%97,6) ardından oral mukoza değişiklikleri (%92,7) görülürken, en az görülen ise ekstremitte değişikliği (%51,2) idi. Kayıran SM ve ark. ‘nın (89) 2010’daki çalışmasında da ateşten sonra en sık klinik bulgu oral mukoza değişiklikleri (%97,1) ve konjonktivit (%97,1) olup ardından sıklık sırasına göre döküntü (%85,7), ekstremitte değişiklikleri (%65,7), lenfadenopati (%48,6) olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada literatürdeki çoğu çalışmalarla (88,89) uyumlu olarak ateş dışında en sık görülen klinik bulgu oral mukoza değişiklikleri (%100) olduğu saptandı ve ardından sıklık sırasına göre konjonktivit (%85,7), döküntü (%82,9), servikal lenfadenopati (%62,9) ve ekstremitte değişiklikleri (%54,3) olduğu görüldü. KH’nın tanısını koymada spesifik bir tanı kriteri ve laboratuvar bulgusu yoktur. Vakanın 5 günden uzun süren ateş öyküsü ile birlikte pozitif klinik bulgularına hekim dikkat etmeli ve çocuk hekimlerinin ayırıcı tanıda KH’nı akılda bulundurmalıdır. Cameron ve ark.’nın (90) çalışmasında; servikal lenfadenopatinin tüm yaş gruplarında en az görülen tanı kriteri olduğu ve 12 ay altı olgularda (%15), 12 ay ve üstü olgulara (%56) göre anlamlı olarak daha az görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda ekstremitte değişikliklerinin tüm yaş gruplarında en az görülen tanı kriteri olduğu görüldü ve tanı

kriterleri ile yaş dağılımı karşılaştırıldığında; lenfadenopati görülme olasılığının 13-60 ay aralığındaki olgularda anlamlı olarak daha fazla olduğu bulundu. Tanı kriterleri dışında kalan ancak ek bulgu olarak görülebilen steril piyüri, artrit veya artralji, safra kesesi hidropsu, BCG aşı yerinde eritem, plevral efüzyon, aseptik menenjit hastalarda saptanabilir. Steril piyüri, olguların yaklaşık %80'inde görülebildiği ancak bu bulgunun KH için özgün olmadığı bilinmektedir. Artrit veya artralji hastalığın ilk haftasında görülebilir, çok sayıda küçük interfalangeal eklemleri ve büyük eklemleri tutabilir. Olguların %60'ından fazlasında gastrointestinal semptomlar görülür. Yaygın gastrointestinal bulgular; hepatit, ishal, kusma, karın ağrısı, safra kesesi hidropsu ve daha az sıklıkta görülen pankreatit ve sarılığı içerir (3,31). Arat ve ark.'nın (91) çalışmasında; safra kesesi hidropsu 1 olguda (%4,8), Artrit 1 olguda (%4,8), aseptik menenjit 2 olguda (%9,5) saptanmıştır. Yavuz ve ark.'nın (92) çalışmasında; 5 olguda (%14,7) steril piyüri 3 olguda (%8,8) artrit, 3 olguda (%8,8) aseptik menenjit, 3 olguda (%8,8) ishal, 1 olguda (%2,9) konvülziyon bildirilmiştir. Bu çalışmada steril piyüri 2 olguda (%5,7), artrit/artralji 4 olguda (%11,4), safra kesesi hidropsu 2 olguda (%5,7) görüldü. Steril piyüri, artrit/artralji, safra kesesi hidropsu, gastrointestinal semptomlar gibi bulgular düşük oranda görülsede beraberinde uzun süren ateş öyküsü olan hastaların ayırıcı tanısında KH'ı unutulmamalıdır. Tanı kriterleri dışında kalan ancak KH'da görülen bir diğer bulgu da BCG aşı yerinde eritem olmasıdır. Uehera ve ark.'nın (93) yapmış olduğu çalışmada olguların yaklaşık %50'sinde BCG aşı yerinde eritem görüldüğü bildirildi. Özyürek ve ark.'nın çalışmasında bir olguda (%9) ve Şahin ve ark.'nın çalışmasında bir olguda (%2,4) BCG aşı yerinde eritem görülmüş (83,94). Bu çalışmada 3 olguda (%8,6) BCG aşı yerinde eritem saptandı, görülme oranının düşük olması olguların retrospektif olarak değerlendirildiğinden bulguların hasta dosyasına eksik kaydedilmesinden veya bu bulguya dikkat edilmemesinden kaynaklanabilir. Hastalığın akut evresinde EKG de atriyoventriküler ve sinüs düğümündeki anormalliklere bağlı nonspesifik ST ve T dalgası değişiklikleri, PR uzaması, aritmi; miyokart veya perikart etkilenirse voltaj düşüklüğü saptanabilir (3). Çin'de 1370 olgunun katıldığı bir çalışmada; akut dönemde olguların 387'sinin (%28,2) elektrokardiyografik incelemesi yapılmış. Bu olgulardan sinüs taşikardisi ve sinüs aritmisi dışında; uzamış PR veya QT aralığı (57 vaka, %14,7), düşük voltaj (53 vaka,

%13.7), spesifik olmayan ST ve T dalgası değişiklikleri (77 vaka, %19.9), atriyoventriküler blok (40 vaka, %10.3), dal bloğu (32 vaka, %8.3), eksen sapması (9 vaka, %2.3) ve sinüs bradikardisi (4 vaka, %1.0) dahil olmak üzere 206 olguda (%53.2) anormal bulunmuştur (95). Özyürek ve ark.'nın (94) çalışmasında; olguların %27,2'sinde PR mesafesinde uzama görülmüş, ST ve T dalgası değişiklikleri saptanmamıştır. Bu çalışmadaki olguların elektrokardiyografik değerlendirmesinde ise 3 olguda (%8,5) sinüs taşikardisi, 1 olguda (%2,8) birinci derece AV Blok, 1 olguda (%2,8) sinüs taşikardisi ve supra ventriküler ekstra atım, 1 olguda (%2,8) sinüs taşikardisi ve biventriküler hipertrofisi, 1 olguda (%2,8) sinüs taşikardisi ve LV hipertrofisi olduğu saptandı.

Kawasaki hastalığı, özellikle koroner arterleri tutan multisistemik bir inflamatuvar hastalık olup, akut faz reaktanlarında artış saptanır (32). Kawasaki hastalığının akut döneminde lökositoz sıktır, ayrıca normositik anemi sık görülen bir laboratuvar bulgudur (3). Binnetoğlu ve ark. nın (84) çalışmasında tanı anında bakılan laboratuvar değerlerinde; olguların hemoglobin değeri ortalama $10,2 \pm 1,2$ gr/dl olup %58,3'ünde anemi saptanmıştır. Lökosit sayısı ortalama $16.98 \pm 6.71/\text{mm}^3$ olup %62,5'inde lökositoz ($>15.000/\text{mm}^3$) saptanmıştır. Kayıran ve ark.'nın (89) çalışmasında; olguların hemoglobin değeri ortalama $11,1 \pm 0,9$ gr/dl olup %40'ında anemi saptanmış ve lökosit sayısı ortalama $15.89 \pm 6.38 /\text{mm}^3$ olup %50'sinde lökositoz ($>15.000/\text{mm}^3$) saptanmıştır. Gündüz ve ark.'nın (82) çalışmasında; başvuru anında bakılan lökosit sayısı ortalaması $15.04 \pm 5.75/\text{mm}^3$, 2 hafta sonra kontrol bakılan lökosit sayısı ortalaması $11.92 \pm 4.60/\text{mm}^3$ olup kontrol bakılan lökosit değeri anlamlı olarak daha düşük saptanmış ve başvuru anında bakılan hemoglobin değeri ortalama $10,39 \pm 1,06$ gr/dl, 2 hafta sonra kontrol bakılan hemoglobin değeri ortalaması 10.08 ± 1.19 gr/dl olup anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada başvuru anında bakılan lökosit sayısı ortalaması $15.35 \pm 7.71 /\text{mm}^3$ ve ortalama hemoglobin değeri $10.17 \pm 1.51 /\text{mm}^3$, IVIG tedavisi sonrası bakılan kontrol lökosit sayısı ortalaması $10.54 \pm 3.63/\text{mm}^3$ ve ortalama hemoglobin değeri $10.32 \pm 1.25/\text{mm}^3$ olup anlamlı olarak tedavi sonrası lökosit değerinin daha düşük, hemogram değerinin daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda başvuru anında olguların %48,5'inde lökositoz, %80'inde anemi olduğu görüldü.

Trombositoz (genellikle $>450.000/\text{mm}^3$) Kawasaki hastalığı için karakteristiktir. Çoğunlukla ikinci haftada ortaya çıkar ve üçüncü haftada pik yapar (ortalama $700.000/\text{mm}^3$). Çoğu vakada hastalığın başlangıcından 4 ile 6 hafta sonrasında normale döner (3). Uysal ve ark.'nın (96) çalışmasında; ortalama trombosit sayısı $605,54 \pm 279,10/\text{mm}^3$ olup olguların %72,7'sinde trombositoz saptanmıştır. Şahin ve ark.'nın (83) çalışmasında tanı anında ortalama trombosit sayısı $420.19 \pm 214.36/\text{mm}^3$ ve %36.6 olguda trombositoz olup bir hafta sonra kontrol bakılan ortalama trombosit sayısı $512.390 \pm 215.186/\text{mm}^3$ ve %56 olguda trombositoz saptanmıştır. Gündüz ve ark.'nın (82) çalışmasında; başvuru anında bakılan trombosit sayısı ortalaması $399.95 \pm 207.57/\text{mm}^3$, 2 hafta sonra kontrol bakılan trombosit sayısı ortalaması $598.41 \pm 227.30/\text{mm}^3$ olup kontrol bakılan trombosit değeri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada başvuru anında bakılan ortalama trombosit sayısı $461.42 \pm 271.88/\text{mm}^3$, 1 hafta sonra bakılan kontrol trombosit sayısı ortalaması $629.27 \pm 251.87/\text{mm}^3$ olup anlamlı olarak tedavi sonrası bakılan trombosit değerinin daha yüksek olduğu görüldü ve başvuru anında olguların %45,7'sinde trombositoz saptandı.

KH'da ESR ve CRP gibi akut faz reaktanları neredeyse daima artar. Ayrıca, IVIG tedavisinden dolayı ESR yükselebilir. Bu nedenle, IVIG tedavisine yanıtın değerlendirilmesi amacıyla ESR'nin düşmesinin beklenmesi doğru değildir. CRP, akut hastalığın tedavisinden sonra bir inflamasyon belirteci olarak daha faydalıdır (28). Türkuçar ve ark.'nın (97) çalışmasında toplam 94 hasta dahil edilmiş ve IVIG yanıtı 77 hastanın IVIG tedavi öncesi CRP medyan değeri 54,50 (23,30-116,55) mg/L olup IVIG tedavi sonrası CRP medyan değeri 13.3 (5.0-25.0) mg/L; IVIG tedavi öncesi ESR medyan değeri 58 (38-82) mm/saat olup IVIG tedavi sonrası ESR ortalama değeri $65,89 \pm 39.76$ mm/saat olarak bulunmuştur. Gündüz ve ark.'nın (82) çalışmasında; başvuru anında bakılan CRP ortalama değeri 108.29 ± 71.77 mg/dl, 2 hafta sonra kontrol bakılan CRP ortalama değeri 16.77 ± 23.10 mg/dl olup başvuru anında bakılan CRP ortalama değeri anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ve başvuru anında ESR ortalama değeri $60,10 \pm 33,06$ mm/saat, 2 hafta sonra kontrol bakılan ESR ortalama değeri 62.97 ± 29.63 mm/saat olup kontrol bakılan ESR ortalama değeri artmış ancak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada olgularımızın ESR ortalama değeri; başvuru anında $46,68 \pm 21,80$ mm/saat, IVIG

tedavi sonrası $50,68 \pm 22,19$ mm/saat olup tedaviden sonra arttığı görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. CRP ortalama değeri ise başvuru anında $9,74 \pm 8,80$ mg/dl, IVIG tedavi sonrası $2,04 \pm 4,40$ mg/dl olup başvuru anında bakılan CRP ortalama değeri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0.001$). Sonuç olarak inflamasyonu yansıtacak şekilde olgularımızın %45,7'inde trombositoz, %80'inde anemi, %48,5'inde lökositoz, %97,1'inde CRP ve ESR yüksekliği saptanması çalışmamızın kawasaki hastalığının inflamatuvar bir hastalık olduğunu desteklemektedir.

Kawasaki hastalığında hiponatremi görülebilir. Hipoalbuminemi ise yaygın olup daha ağır ve uzun süren akut hastalık ile ilişkilidir. Olguların %40 ile %60'ında karaciğer enzimlerinde hafif-orta derecede artış görülür ve yaklaşık %10'unda hafif hiperbilirubinemi görülür (3). Uysal ve ark.'nın (96) çalışmasında; olguların %34,1'inde hipoalbuminemi ve %43,2'sinde serum transaminaz yüksekliği saptanmıştır. Arat ve ark.'nın (91) çalışmasında; olguların %28,6'sında ALT yüksekliği, %52,3'ünde AST yüksekliği, %14,4'ünde hipoalbuminemi saptanmıştır. Bu çalışmada 19 olguda (%54,2) hiponatremi, 29 olguda (%82,8) hipoalbuminemi, 7 olguda (%20) AST yüksekliği, 10 olguda (%28,5) ALT yüksekliği, 3 olguda (%8,5) hiperbilirubinemi olup bu sonucun kawasaki hastalığında mevcut olan inflamasyona sekonder olduğu sonucuna varıldı.

İnkomplet KH tanılı hastalar, tüm Kawasaki tanılı olguların yaklaşık %15,0-%36,2'si olduğu düşünülmektedir ve özellikle 6 aylıktan küçük olan süt çocuklarında sık görüldüğü bilinmektedir (3,98). Japonya'da, 2013-2014 yıllarını kapsayan bir çalışmada inkomplet KH sıklığını %19,5 oranında bulmuştur (77). İranda yayınlanan bir çalışmada; olguların %60'ı komplet KH, %40'ı ise inkomplet KH tanısını aldı. Tanı anında komplet Kawasaki tanılı olguların yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptanırken; cinsiyet dağılımının her iki grupta benzer olduğu görülmüş (99). Kore'de yapılan bir başka çalışmada; hem komplet hem de inkomplet Kawasaki tanılı hastalarda erkek cinsiyetin ağırlıkta olduğu ve inkomplet Kawasaki tanılı hastaların yaş ortalamasının daha düşük olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (100). 2018 yılında yayınlanan, Fransa'da yapılan bir çalışmada; komplet ve inkomplet KH olgularının yaş ve cinsiyet dağılımının benzer

olduğu saptandı (86). Bu çalışmada olguların %68,6'si komplet KH, %31,4'ü inkomplet KH tanısını almış olup literatürdeki çalışmalarla uyumluydu. Komplet KH tanısı alan olgularımızın yaş ortalaması $31,85 \pm 26,99$ ay, inkomplet KH tanısını alanların ise yaş ortalaması $38,04 \pm 24,98$ ay olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda olguların komplet veya inkomplet Kawasaki tanılı olması ile yaş ve cinsiyet dağılımı arasında farklılık saptanmadı. İspanya'da Fernandez-Cooke ve ark. 'nın (88) ve İran'da Behmadi ve ark.'nın (99) yayınladıkları çalışmada; olguların komplet veya inkomplet tanılı olması ile tanı kriterlerinin dağılımı arasındaki ilişki değerlendirilmiş, her iki çalışmada da tanı kriterlerinin hepsini karşılayan hasta sıklığı komplet Kawasaki tanılı olgularda daha fazla olduğu saptanmıştır. Polanya'da yayınlanan çalışmada; komplet Kawasaki tanılı olgularda konjonktivit, lenfadenopati ve ekstremitte değişikliklerinin anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (101). Yunanistan'da yayınlanan bir çalışmada ise komplet Kawasaki tanılı olgularda konjonktivit, ekstremitte değişiklikleri ve oral mukoza değişiklikleri anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur (102). Bu çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da komplet Kawasaki tanılı olgularda ekstremitte değişikliklerinin görülme sıklığının daha fazla olduğu saptandı, ancak diğer bulgular açısından anlamlı fark bulunmadı. İranda yayınlanan bir çalışmada; ateş süresi açısından komplet ve inkomplet Kawasaki tanılı olgular arasında anlamlı fark bulunmadı (99). Avusturya'da, 2003-2012 yıllarını kapsayan bir çalışmada; komplet ve inkomplet Kawasaki tanılı olgular arasında tanı konulana kadar olan ateşin süresinde anlamlı bir fark saptanmadı (103). Kore'de yapılan bir çalışmada; inkomplet Kawasaki tanılı olgularda IVIG tedavisinden önceki ateş süresi ve toplam ateş süresinin daha uzun olduğu saptanmış (100). Manlihot ve ark.'nın (104) yaptıkları bir çalışmada ise inkomplete Kawasaki tanılı olguların hastanede kalış süreleri biraz daha uzun olduğu görülmüş ($p=0.05$), ancak IVIG tedavisinden sonra ateşin süresinde anlamlı fark saptanmamıştır. Polanya'da yayınlanan bir çalışmada; komplet ve inkomplet Kawasaki tanılı olgular yaş, vücut ağırlığı ve hastanede yatış süresi açısından karşılaştırılmış, anlamlı fark saptanmamıştır (101). Çalışmamızda komplet ve inkomplet Kawasaki tanılı olguların yaş, vücut ağırlığı, hastanede yatış süresi, başvuru anındaki vücut ısısı, ateşin kaçınıcı gününde hastaneye başvurduğu ve IVIG tedavisinden kaç saat sonra ateşin düştüğü

karşılaştırıldı ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığı saptandı. Kore’de yayınlanan bir çalışmada; komplet ve inkomplet Kawasaki tanılı olgularda tanı anındaki laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; inkomplet Kawasaki tanılı olgularda sadece serum potasyum seviyesi anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca, komplet ve inkomplet Kawasaki tanılı olguların, tanı anındaki laboratuvar bulgularına kıyasla tedaviden sonra bakılan WBC ve CRP seviyesinde anlamlı olarak daha düşük saptandı (105). Manlihot ve ark.’nın (104) çalışmasında; inkomplet Kawasaki tanılı olgularda komplet Kawasaki tanılı olgulara göre hemoglobin ortalama değeri anlamlı olarak daha yüksek, ALT ortalama değeri daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada komplet Kawasaki tanılı olgularda inkomplet Kawasaki tanılı olgulara göre tanı anındaki CRP ortalama değeri anlamlı olarak daha yüksek; ALT ortalama değeri anlamlı olarak daha düşük saptandı. Çalışmamızda ayrıca komplet ve inkomplet Kawasaki tanılı olgularda IVIG tedavi sonrası laboratuvar bulguları da karşılaştırılmış olup inkomplet Kawasaki tanılı olgularda eritrosit sayısı ve ALT ortalama değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bazı çalışmalarda, inkomplet KH olgularında koroner arter tutulumun komplet KH’larına göre daha sık olduğu bildirildi (100,106). Bu çalışmada da inkomplet KH tanısı alan olguların (%54,5) koroner tutulum oranı komplet KH’larına (%29,2) göre daha fazla olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ancak bununla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ekokardiyografi, Kawasaki hastalığında kardiyak değerlendirme için ideal görüntüleme yöntemidir. Akut fazda proksimal koroner arter dilatasyonunun tespiti hastalığın tanısında önemlidir. Tüm ana koroner arter segmentleri ölçülmeli ve normal değerlerle karşılaştırılmalıdır. Koroner arterde perivasküler parlaklık, ektazi (dilatasyon) ve anevrizma olması koroner arter tutulumu olarak kabul edilir (2,3). Chantasiriwan ve ark.’nın çalışmasında koroner arter tutulum oranı %34 olduğu bildirildi (107). İspanya’da yapılan bir çalışmada; olguların %12’sinde ektazi, %9,6’sında ise anevrizma saptandı (88). Avusturalya’da yapılan bir çalışmada; olguların %16,7’sinde ektazi, %6,8’sinde ise anevrizma olduğu bildirildi (108). Türkiye’de yapılan çalışmalarda koroner arter tutulum oranı; Gündüz ve ark.’nın (82) çalışmasında %56.4, Binnetoğlu ve ark.’nın (84) çalışmasında %12.5, Yavuz ve ark.’nın (92) çalışmasında %32.3, Özyürek ve ark.’nın (94) çalışmasında ise %27.2

olarak saptanmıştır. Türkiye’den bildirilen çalışmalarda; koroner arter tutulum oranları arasında farklar olup (%12.5-%56.4) çalışmamızdaki koroner arter tutulumu ülkemizde bildirilen değerlere yakındır. Bu çalışmadaki 35 olgunun 13’ünde (%37,1) koroner arter tutulumu saptanmış olup olguların %8,5’sinde ektazi, %25,7’sinde anevrizma ve %2,8’inde hem ektazi hemde anevrizma olduğu görüldü. Koroner arter tutulumu Kawasaki hastalığındaki en önemli bulgu olup sıklığını artıran başlıca faktörlerden biri hastaların geç tanı almasıdır. Bu nedenle hekimlerin Kawasaki hastalığının klinik bulguları ve ayırıcı tanı konusunda bilgi sahibi olması koroner arter tutulumu sıklığını azaltabilecek başlıca faktörlerden biridir.

Fernandez Cooke ve ark.’ın (88) çalışmasında; %6,7 oranında mitral yetersizlik ve %7,7 oranında perikardiyal efüzyon saptanmıştır. Binnetoğlu ve ark.’nın (84) çalışmasında; 2 olguda (%8.3) hafif mitral yetersizliği ve 2 olguda (%8.3) hafif perikardiyal efüzyon görülmüştür. Çalışmamızda bu iki çalışmaya benzer şekilde olguların 3’ünde (%8,5) mitral yetersizlik, 1’inde (%2,85) mitral ve triküspit yetmezlik, 3’ünde (%8,5) perikardiyal efüzyon olduğu saptandı. Cameron ve ark.’nın çalışmasında; 12 ay altı olgularda, 12 ay ve üstü olgulara göre daha çok oranla koroner arter dilatasyonu görüldüğü belirtildi (90). Chang ve ark.’nın (109) çalışmasında; koroner arter tutulumu olanlarda erkek cinsiyet anlamlı olarak daha yüksek oranda görülürken, koroner tutulum ile yaş dağılımı arasında anlamlı fark bulunmadı. Türkuçar ve ark.’nın (97) ve Chantasiriwan ve ark.’nın(107) çalışmasında; koroner arter tutulumu ile yaş ve cinsiyet dağılımı arasında fark bulunmadı. Japonya’da yapılan bir çalışmada, 12 ay altındaki olgularda ve erkek cinsiyette koroner tutulum oranlarının daha fazla olduğunu gösterdi (110). Bu çalışmada, Japonya’daki çalışmaya (110) benzer şekilde, koroner arter tutulum oranı erkek cinsiyette daha fazla idi (erkeklerin %44’ü, kızların %20’si), ancak koroner tutulum ile cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda 12 ay ve altındaki olgularda koroner arter tutulum anlamlı olarak en yüksek oranda saptandı. Sonuç olarak 12 ay ve altında olan bir olgunun koroner arter tutulum riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varıldı.

Kim ve ark.’nın (111) ve Türkuçar ve ark.’nın (97) yayınladıkları çalışmada; koroner arter tutulumu olan olgularda IVIG tedavisinden önceki ateş süresinin daha

uzun olduğunu bildirdi. Chantasiriwan ve ark.'nın (107) çalışmasında da; koroner arter tutulumu olan olgularda IVIG tedavisinden önceki ateş süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğunu saptadı. Fernandez-Cooke ve ark.'nın (88) çalışmasında; olguların vücut sıcaklığı arttığında (40°C değerlerine ulaşana kadar) anevrizma olasılığının azaldığı saptanmıştır. Fabi ve ark.'nın (112) çalışmasında; toplam ateş süresinin koroner arter tutulumu olanlarda anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü. Liang ve ark.'nın (113) çalışmasında; koroner arter tutulumu ile hastanede yatış süresi arasında fark saptanmamış olup toplam ateş süresinin koroner arter tutulumu olanlarda anlamlı olarak daha uzun olduğu görülmüştür. Bu çalışmada koroner arter tutulumu olan olgularda tutulum olmayanlara göre başvuru anındaki vücut ısı derecesinin ortalaması anlamlı olarak daha düşük; hastaneye yatış süresi, IVIG tedavisinden önceki ateş süresi ve IVIG tedavisinden sonra ateşin düşme süresinin ortalaması anlamlı olarak daha uzun saptanması daha düşük vücut ısı ve daha uzun süren ateş süresinin olması koroner arter tutulumu için risk oluşturduğunu göstermektedir.

Fernandez Cooke ve ark.'ın (88) çalışmasında; koroner arter tutulumu olanların yaş ve vücut ağırlığı ortalaması anlamlı olarak daha düşüktü. Uysal ve ark.'nın (96) çalışmasında da koroner arter tutulumu olanların yaş ortalaması anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızda bu iki çalışmaya benzer şekilde koroner arter tutulumu olan olgularda yaş ve vücut ağırlığı ortalaması anlamlı olarak daha düşük saptandı. Chang ve ark.'nın (109) ve Chantasiriwan ve ark.'nın (107) yayınladıkları çalışmada; koroner arter tutulumu olan ve olmayan olgular arasında tanı kriterlerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptandı. Lee ve ark.'nın (114) çalışmasında; koroner arter tutulumu olan olgularda lenfadenopati görülme sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ise literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak koroner arter tutulumu olmayan olgularda lenfadenopati görülme sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ve ancak bununla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Koroner arter anevrizmaların bulunduğu bölgelerin görülme sıklığı sırasıyla şu şekildedir; proksimal LAD ve proksimal RCA, ardından LMCA, LCX, distal RCA ve son olarak da RCA ile arka inen koroner arter arasındaki kavşak takip eder (28). Gillebert ve ark.'nın (115) yaptıkları çalışmada; sol koroner arter tutulumunun sağ koroner artere

göre daha fazla olduğu saptanmıştır. La Harpe ve ark.(87) yaptıkları çalışmada da sol koroner arter (LAD>LMCA) tutulumunun sağ koroner artere göre daha fazla olduğu görülmüştür. Edraki ve ark.'nın (116) İran'da yaptıkları bir çalışmada; en sık koroner arter tutulumu LAD'de, ardından LMCA'da ve sonrasında RCA'da olduğunu ve Cx arter tutulumunun gözlenmediğini bildirdi. Bu çalışmada da sol koroner arter tutulumu sağ koroner artere göre daha fazla olup literatür ile uyumlu bulundu.

Koroner tutulum ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki ile ilgili yapılan çalışmalarda toplumlara göre farklılıklar olduğu bilinmektedir. Tayvan'da Chang ve ark.'nın (109) yayınladıkları çalışmada; koroner arter tutulumu olan olgularda CRP, nötrofil sayısı ve ALT ortalama değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptanırken, hemoglobin ve albumin ortalama değerleri daha düşüktü. Tayland'da Chantasiriwan ve ark.'nın (107) yayınladıkları çalışmada; koroner arter tutulumu olan olgularda trombosit sayısı, WBC ve ESR ortalama değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. İran'da Edraki ve ark.'nın (116) yayınladıkları çalışmada ise koroner arter tutulumu olan ve olmayan hastalar ile laboratuvar bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını bildirdi. Demir ve ark.'nın (117) çalışmasında; koroner arter tutulumu olan olgularda nötrofil sayısı ve CRP değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Öztarhan ve ark.'nın (118) yaptığı çalışmada ise koroner arter tutulumu olan olgularda potasyum, trombosit sayısı, CRP ve WBC değerleri anlamlı olarak daha yüksek; albümin ve hemotokrit değerleri daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada koroner arter tutulumu olan olgularda potasyum, trombosit sayısı, lenfosit sayısı ve ESR ortalama değerleri anlamlı olarak daha yüksek; total billirubin ve MPV ortalama değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı. Koroner arter tutulumu öngören laboratuvar bulguları ile ilgili yapılan çalışmalar topluluklara göre farklılık göstermekle birlikte yüksek riskli çocukları tanımlamak için hekimlerin yararlanabileceği standart bir form geliştirilmesi oluşabilecek komplikasyonların sıklığını azaltmasında faydalı olacaktır.

Koroner arter tutulumu açısından yüksek riskli çocukları tanımlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu konuda Harada ve arkadaşlarının oluşturduğu Harada skorlaması, Japonya'da KH tanısı alan tüm hastaların IVIG ile tedavi edilmediği yıllarda geliştirilen ilk skordur. Harada skoru beyaz küre sayısı, trombosit

sayısı, CRP, hematokrit, albümin, yaş ve cinsiyet kriterlerini içerir. Yedi kriterin en az dördüne sahip hastalar koroner arter lezyonu açısından yüksek riskli kabul edilmektedir (33,34). Tewelde ve ark.'nın (34) yayınladıkları bir çalışmada; Amerikalılarda da Harada skorunun koroner arter tutulum açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesinde faydalı olduğunu bildirdi. İran'da yapılan bir çalışmada ise Harada skoru pozitifliği ile koroner arter tutulum açısından yüksek riskli hastaları tahmin etme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını bildirdi (116). Binnetoğlu ve ark.'nın (84) çalışmasında; 24 olgunun 14'ünde dörtten fazla risk kriteri bulunmuş ancak sadece bir olguda koroner arter tutulumu görülmüş ve koroner arter tutulumu olan 3 olgudan 1'inde Harada skoru >4 saptanmıştır. Aydın ve ark.'nın (119) çalışmasında; Harada skorunun Kawasaki tanılı Türk olgularında koroner tutulumu öngörmeye etkili olmadığını saptamıştır. Bu çalışmada olgulara Harada skorlaması uygulandı ve koroner arter tutulumu ile Harada skorunun pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışmamız Harada skorunun Türk popülasyonunda koroner tutulumunu öngörmeye etkili olmadığını göstermektedir. Ancak daha çok sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada tüm olguların %80'inde yaşına göre anemi, koroner arter tutulumu olanların ise %76,9'unda yaşına göre anemisi saptandı, ancak koroner arter tutulumu ile anemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Koroner arter tutulumu olan 13 olgumuzun 12'sinde ise HTC düşüklüğü olup (%92,3) koroner arter tutulum ile HTC düşüklüğü ve lökopeni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

Sonuç olarak, çalışmamızda Kawasaki tanısını alan hastaların demografik bilgileri, anamnez bilgileri, fizik muayene bulguları, vücut ağırlıkları, laboratuvar değerleri, elektrokardiyografi ve ekokardiyografik bulguları değerlendirildi. Kawasaki hastalığı erkek cinsiyette daha sık görüldü ve olguların çoğu beş yaş altında idi. Çalışmamızdaki olguların tümünde beş günden uzun süren ateş öyküsü vardı ve ateşten sonra en sık görülen klinik bulgu oral mukoza değişiklikleri olup ardından sıklık sırasına göre konjonktivit, döküntü, servikal lenfadenopati ve ekstremitte değişiklikleri olduğu görüldü. Tanıdan bir hafta sonra bakılan ortalama trombosit sayısı, tanı anında bakılan ortalama trombosit sayısına göre anlamlı olarak daha yüksekti. Komplet Kawasaki tanılı olgularda inkomplet tanılı olgulara göre ekstremitte değişikliklerinin görülme sıklığı daha fazla idi. Koroner arter tutulumu

olan olgularda tutulum olmayanlara göre başvuru anındaki vücut ısı derecesinin ortalaması anlamlı olarak daha düşük; hastaneye yatış süresi, IVIG tedavisinden önceki ateş süresi ve IVIG tedavisinden sonra ateşin düşme süresinin ortalaması anlamlı olarak daha uzun saptandı. Çalışmamızda 12 ay ve altındaki olgularda koroner arter tutulum anlamlı olarak en yüksek oranda saptandı. Koroner arter tutulumu olmayan olgularda olanlara göre lenfadenopati görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazla idi. Koroner arter tutulum ile HTC düşüklüğü ve lökopeni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Çalışmamızdaki olguların ekokardiyografik değerlendirilmesinde; sol koroner arter tutulumu sağ koroner artere göre daha fazla olduğu görüldü. Hastalığın tanı anında hekimlerin yararlanabileceği standart bir form geliştirilmesi hem hastalığın erken tanınması ve tedavisinde hem de oluşabilecek komplikasyonların sıklığını azaltmasında faydalı olacaktır. Ancak Türkiye’de hastalığın görülme sıklığı, epidemiyolojisi, uzun süreli izlemi ve olası komplikasyonları tam olarak bilinmediğinden, ülkedeki diğer merkezlerle birlikte daha geniş ve kapsamlı prospektif klinik çalışmalara ve uzun süreli izleme ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza yaşları 6,5 ay ile 113 ay arasında 35 hasta dahil edildi, hastaların 10'u kız, 25'i erkekti (Erkek/Kız oranı: 2,5).
2. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $33,8 \pm 26,1$ ay idi. Olguların %20'si 12 ay ve altında, %62,86'sı 13-60 ay aralığında, %17,14'ü 61 ay ve üstünde bulundu.
3. Çalışmamızdaki olguların %31,43'ü yaz, %28,57'si kış, %20'si ilkbahar ve %20'si sonbahar aylarında tanı aldı.
4. Beş günden uzun süren ateş öyküsü tüm olgularımızda vardı. Tanı kriterlerinden oral mukoza değişiklikleri olguların tümünde görülürken, %85,7'sinde konjonktivit, %82,9'unda döküntü, %62,9'unda lenfadenopati %54,3'ünde ekstremitte değişiklikleri olduğu saptandı.
5. Tanı kriterleri dışında kalan ancak ek bulgu olarak görülebilen steril piyüri 2 hastamızda (%5,7), artrit/artralji dört hastamızda (%11,4), safra kesesi hidropsu 2 hastamızda (%5,7) görüldü. Ayrıca 3 hastamızda (%8,6) BCG aşı yerinde eritem mevcuttu.
6. Tanı konulan tüm hastalara 2 g/kg dan 12 saatlik infüzyon şeklinde tek doz IVIG ve aspirin tedavisi verildi. Çalışmamızda ateşi ilk 48 saatte düşmeyen sadece 1 olguya (%2,85) 2.doz IVIG tedavisi verildi ve yanıt alındığı görüldü.
7. Olguların yaş dağılımı ile tanı kriterlerinin dağılımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 13-60 ay aralığındaki olgular ile lenfadenopati arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p:0.011$).
8. Kawasaki tanılı olgularda IVIG tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında IVIG tedavi öncesi CRP, WBC, ALT, MPV ve nötrofil sayısı ortalama değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanırken; üre, total protein, albumin, total kalsiyum, potasyum, hemoglobin, MCV, eritrosit sayısı, trombosit sayısı ve lenfosit sayısı ortalama değerleri ise istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı. Başvuru anında bakılan ortalama trombosit sayısı $461.42 \pm 271.88/\text{mm}^3$ iken, 1 hafta sonra bakılan kontrol ortalama trombosit sayısı $629.27 \pm 251.87/\text{mm}^3$ idi.

9. Olgularımızın %45,7'inde trombositoz, %80'inde anemi, %48,6'ında lökositoz, %97,1'inde CRP ve ESR yüksekliği saptandı.
10. Çalışmamızda 19 olguda (%54,2) hiponatremi, 29 olguda (%82,8) hypoalbuminemi, 7 olguda (%20) AST yüksekliği, 10 olguda (%28,5) ALT yüksekliği, 3 olguda (%8,5) hiperbilirubinemi görüldü.
11. Çalışmamızda 24 hasta (%68,6) komplet KH, 11 hasta (%31,4) inkomplet KH tanısı aldı.
12. Komplet KH tanısı alan 24 olgudan 15'i erkek (%62,5), inkomplet KH tanısı alan 11 olgudan ise 10'u erkek (%90,9) olup erkek cinsiyetin her iki grupta da fazla olduğu görüldü.
13. Komplet KH tanısı alan olguların yaş ortalaması $31,85 \pm 26,99$ ay olup en küçük olgu 7 aylık, en büyük olgu ise 113 aylıktı. İnkomplet KH tanısı alan en küçük olgu 6,5 aylık, en büyük olgu 82 aylık olup yaş ortalaması $38,04 \pm 24,98$ aydı. Olguların komplet veya inkomplet tanılı olması ile yaş ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
14. Olguların komplet veya inkomplet tanılı olması ile tanı kriterlerinin dağılımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; komplet kawasaki tanılı hastalarda extremitte değişiklikleri görülme sıklığı daha fazla olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken ($p=0.011$); konjonktivit, lenfadenopati, döküntü ve oral mukoza değişiklikleri görülmesi arasında anlamlı fark bulunmadı.
15. Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı hastalarda IVIG tedavisi öncesi laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında komplet kawasaki tanılı hastalarda CRP ortalama düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek, ALT ortalama düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı.
16. Komplet ve inkomplet kawasaki tanılı hastalarda IVIG tedavisi sonrası laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında inkomplet kawasaki tanılı hastalarda ALT, RBC ortalama düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptandı.
17. Çalışmamızda 35 olgunun 13'ünde (%37,1) koroner arter tutulumu saptandı.
18. Koroner arter tutulumu olan olguların %53,8'si komplet KH, %46,2'si inkomplet KH tanısını aldı. Koroner arter tutulum ile olguların komplet veya

inkomplet kawasaki tanısı alması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

19. Koroner arter tutulumu olan olguların 2'si kız, 11'i erkekti. Koroner arter tutulumu olması ile cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
20. Koroner arter tutulumu olan olguların yaş ortalaması $17,30 \pm 15,59$ ay olup en küçük olgu 6,5 aylık, en büyük olgu ise 60 aylıktı. Koroner arter tutulumu olmayan olguların ise yaş ortalaması $43,45 \pm 26,52$ ay olup en küçük olgu 8 aylık, en büyük olgu ise 113 aylıktı.
21. Koroner arter tutulumu olması ile yaş grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde en çok koroner arter tutulum oranı %85,7 ile 12 ay ve altı görülürken en az tutulum %16,7 oranla 61 ay ve üstü hastalarda olduğu bulundu ($p=0.011$).
22. Koroner arter tutulumu olan ve olmayan olguların yaş, vücut ağırlığı, hastanede yatış süresi, başvuru anındaki vücut ısı, IVIG tedavisinden önceki ateş süresi, IVIG tedavisinden kaç saat sonra ateşin düştüğü karşılaştırıldı. Koroner arter tutulumu olan olgularda, koroner arter tutulumu olmayan olgulara göre yatış süresi, IVIG tedavisinden önceki ateş süresi ve IVIG tedavisinden sonra ateşin düşme süresinin ortalama değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanırken; yaş, vücut ağırlığı ve başvuru anındaki vücut ısı derecesinin ortalama değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü.
23. Olguların koroner arter tutulumu ile tanı kriterlerinin dağılımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; koroner arter tutulumu olmayan olgularda lenfadenopati görülme sıklığı daha fazla olup istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken ($p=0.033$); konjonktivit, ekstremitte değişiklikleri, döküntü ve oral mukoza değişiklikleri görülmesi arasında anlamlı fark bulunmadı.
24. Çalışmamızdaki anevrizmaların; 6 olguda (%17,1) sadece LMCA'da, 1 olguda (%2,8) sadece RCA'da, 2 olguda (%5,7) LAD, RCA ve Cx'de olduğu görüldü. Ektazilerin 2 olguda (%5,7) sadece LMCA'da, 1 olguda (%2,8) sadece RCA'da olduğu ve ayrıca 1 olguda (%2,8) RCA'da ektazi ve LMCA'da anevrizma beraber olduğu görüldü.

25. Çalışmamızdaki olguların elektrokardiyografik değerlendirmesinde; 3 olguda (%8,5) sinüs taşikardisi, 1 olguda (%2,8) birinci derece AV Blok, 1 olguda (%2,8) sinüs taşikardisi ve supra ventriküler ekstra atım, 1 olguda (%2,8) sinüs taşikardisi ve biventriküler hipertrofisi, 1 olguda (%2,8) sinüs taşikardisi ve LV hipertrofisi olduğu saptandı.
26. Çalışmamızda koroner arter tutulumu olanların %76,9'unda anemi saptandı, ancak koroner arter tutulumu ile anemi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Koroner arter tutulumu olan 13 olgumuzun 12'sinde ise HTC düşüklüğü olup (%92,3) koroner arter tutulum ile HTC düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0.045$).
27. Çalışmamızda hiponatremi, hipoalbuminemi, AST yüksekliği, ALT yüksekliği ve hiperbilirubinemi ile koroner arter tutulumu arasında anlamlı fark bulunmadı.
28. Koroner arter tutulum ile Harada skorunun pozitif olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
29. Koroner arter tutulumu olan ve olmayan hastalarda tanı anındaki laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında koroner arter tutulumu olan hastalarda K, ESR, PLT, LYM ortalama düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek, total billirubin ve MPV ortalama düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Saguil A. Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *Kawasaki Dis.* 2015;91(6):8.
2. Park MK, Salamat M. Kawasaki's Disease. İçinde: Park's pediatric cardiology for practitioners. 7. edition. Elsevier; 2021. s. 273-279.
3. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, vd. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(17):e927-999.
4. Kuo H-C, Li S-C, Guo MM-H, Huang Y-H, Yu H-R, Huang F-C, vd. Genome-wide association study identifies novel susceptibility genes associated with coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154943.
5. Kil H-R, Yu J-W, Lee S-C, Rhim J-W, Lee K-Y. Changes in clinical and laboratory features of Kawasaki disease noted over time in Daejeon, Korea. *Pediatr Rheumatol.* 2017;15(1):60.
6. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *The Lancet.* 2004;364(9433):533-544.
7. Burns JC. Kawasaki disease update. *Indian J Pediatr.* 2009;76(1):71-76.
8. Kim DS. Kawasaki disease. *Yonsei Med J.* 2006;47(6):759-772.
9. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, vd. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 2004;110(17):2747-2771.
10. Cimaz R, Fanti E, Mauro A, Voller F, Rusconi F. Epidemiology of Kawasaki disease in Italy: surveillance from national hospitalization records. *Eur J Pediatr.* 2017;176(8):1061-1065.
11. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child.* 2015;100(11):1084-1088.
12. Hugh D. Allen, Robert E. Shaddy, Daniel J. Penny, Timothy F. Feltes, Frank

- Cetta. Moss and Adams' Heart Disease In Infants, Children and Adolescents Including the Fetus and Young Adult. ninth edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2016. 1355-1372 s.
13. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(3):247-258.
 14. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Tsuboi S, Kojo T, Aoyama Y, vd. Mortality among Japanese with a history of Kawasaki disease: results at the end of 2009. *J Epidemiol*. 2013;23(6):429-434.
 15. Nagao Y, Urabe C, Nakamura H, Hatano N. Predicting the characteristics of the aetiological agent for Kawasaki disease from other paediatric infectious diseases in Japan. *Epidemiol Infect*. 2016;144(3):478-492.
 16. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, vd. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet*. 2012;44(5):517-521.
 17. Khor CC, Davila S, Shimizu C, Sheng S, Matsubara T, Suzuki Y, vd. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. *J Med Genet*. 2011;48(7):467-472.
 18. Rowley AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):20-25.
 19. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012;22(2):79-85.
 20. Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis*. 2017;21(1):16-19.
 21. Shulman ST, Rowley AH. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(8):475-482.
 22. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, vd. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011–2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 2015;JE20140089.
 23. Onouchi Y, Ozaki K, Buns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, vd. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet*. 2010;19(14):2898-2906.
 24. Khor CC, Davila S, Breunis WB, Lee Y-C, Shimizu C, Wright VJ, vd.

Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet.* 2011;43(12):1241-1246.

25. Lin M-T, Wang J-K, Yeh J-I, Sun L-C, Chen P-L, Wu J-F, vd. Clinical implication of the C allele of the ITPKC gene SNP rs28493229 in Kawasaki disease: association with disease susceptibility and BCG scar reactivation. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(2):148-152.
26. Kuo H-C, Hsu Y-W, Lo M-H, Huang Y-H, Chien S-C, Chang W-C. Single-nucleotide polymorphism rs7251246 in ITPKC is associated with susceptibility and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *PLoS One.* 2014;9(3):e91118.
27. Zeff AS, Burns JC, Yeung RS, McCrindle BW, et al. Kawasaki disease and exposure to fine particulate air pollution. *J Pediatr.* 2016;177:179-183.
28. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki Disease. *Pediatr Rev.* 2018;39(2):78-90.
29. Fujimaru T, Ito S, Masuda H, et al. Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange. *Cytokine.* 2014;70(2):156-160.
30. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *Plos One.* 2012;7(6):e38998.
31. Kliegman RM, ST Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM. Kawasaki disease. Ed: Nelson Textbook of Pediatrics. 21. Edition. pp:1310-1315. Elsevier, Philadelphia, USA, 2019.
32. Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, et al. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(12):1022.
33. ElAdawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal liver panel in acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(2):141.
34. Tewelde H, Yoon J, Van Ittersum W, et al. The Harada score in the US population of children with Kawasaki disease. *Hosp Pediatr.* 2014;4(4):233-238.
35. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M, et al. Critical overview of the risk scoring systems to predict non-responsiveness to intravenous immunoglobulin in Kawasaki syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):278.

36. Pilania RK, Bhattarai D, Singh S. Controversies in diagnosis and management of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr.* 2018;7(1):27.
37. Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki disease. *Front Pediatr.* 2018;6:198.
38. Franco A, Touma R, Song Y, et al. Specificity of regulatory T cells that modulate vascular inflammation. *Autoimmunity* 2014;47(2):95-104.
39. Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):64-69.
40. American Academy of Pediatrics. Kawasaki disease. İçinde: *Red Book 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 30 th edition. Elk Grove Village; 2015. s. 494-500.
41. Nolan BE, Wang Y, Pary PP, et al. High-dose intravenous immunoglobulin is strongly associated with hemolytic anemia in patients with Kawasaki disease. *Transfusion.* 2018;58(11):2564-2571.
42. Luban NL, Wong EC, Henrich Lobo R, Pary P, Duke S. Intravenous immunoglobulin-related hemolysis in patients treated for Kawasaki disease. *Transfusion.* 2015;55(S2):90-94.
43. Padmore R. Possible mechanisms for intravenous immunoglobulin-associated hemolysis: clues obtained from review of clinical case reports. *Transfusion.* 2015;55(S2):59-64.
44. Hamada H, Suzuki H, Abe J, et al. Inflammatory cytokine profiles during cyclosporin treatment for immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Cytokine.* 2012;60(3):681-685.
45. Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol.* 2011;9(1):1-5.
46. Dallaire F, Fortier-Morissette Z, Blais S, et al. Aspirin dose and prevention of coronary abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatrics.* 2017;139(6):e20170098.
47. Lee G, Lee SE, Hong YM, Sohn S. Is high-dose aspirin necessary in the acute phase of Kawasaki disease? *Korean Circ J.* 2013;43(3):182.
48. 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(2):76-82.
49. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*. 2011;158(5):831-835.
 50. Mori M, Imagawa T, Hara R, et al. Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: report of an open-label case series. *J Rheumatol*. 2012;39(4):864-867.
 51. Portman MA, Olson A, Soriano B, et al. Etanercept as adjunctive treatment for acute Kawasaki disease: study design and rationale. *Am Heart J*. 2011;161(3):494-499.
 52. Campbell AJ, Burns JC. Adjunctive therapies for Kawasaki disease. *J Infect*. 2016;72:1-5.
 53. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, et al. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2012;161(3):506-512.
 54. Ebato T, Ogata S, Ogihara Y, et al. The clinical utility and safety of a new strategy for the treatment of refractory Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2017;191:140-144.
 55. Rashid AKMM, Kamal SM, Ashrafuzzaman M, Mustafa KG. Kawasaki disease and its treatment - an update. *Curr Rheumatol Rev*. 2014;10(2):109-116.
 56. Jang H, Kim KY, Kim DS. Clinical outcomes of low-dose methotrexate therapy as a second-line drug for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Yonsei Med J*. 2018;59(1):113.
 57. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr*. 2011;158(4):644-649.
 58. Newburger JW. Kawasaki disease: medical therapies. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(5):641-643.
 59. Sánchez-Manubens J, Gelman A, et al. A child with resistant Kawasaki

- disease successfully treated with anakinra: a case report. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):1-3.
60. Yang X, Liu G, Huang Y, Chen S, Du J, Jin H. A meta-analysis of re-treatment for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Cardiol Young.* 2015;25(6):1182-1190.
 61. Teraguchi M, Ogino H, Yoshimura K, et al. Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: A prospective study. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(4):959-963.
 62. Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2014;164(5):1128-1132.
 63. Suzuki H, Terai M, Hamada H, et al. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(10):871-876.
 64. Son MB, Sundel RP. Kawasaki Disease. *Textb Pediatr Rheumatol.* 2016;467-483.e6.
 65. Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, et al. Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2012;54(1):99-103.
 66. Guleria S, Pilonia RK, Jindal AK, et al. Recurrent Kawasaki disease at a tertiary care center in Chandigarh, North West India: 24 years of clinical experience. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(7):1183-1187.
 67. Kamal S, Khan MA, Altorok N. Recurrent Kawasaki disease: Mind the age, but it does not matter. *JCR J Clin Rheumatol.* 2016;22(4):223-224.
 68. Maddox RA, Holman RC, Uehara R, et al. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int.* 2015;57(6):1116-1120.
 69. Chahal N, Somji Z, Manlhiot C, et al. Rate, associated factors and outcomes of recurrence of Kawasaki disease in Ontario, Canada. *Pediatr Int.* 2012;54(3):383-387.
 70. Huang Y-H, Lin K-M, Ho S-C, et al. Increased incidence of Kawasaki disease in Taiwan in recent years: a 15 years nationwide population-based cohort study. *Front Pediatr.* 2019;7:121.
 71. Goswami N, Marzan K, De Oliveira E, Wagner-Lees S, Szmuszkowicz J.

- Recurrent Kawasaki disease: a case report of three separate episodes at > 4-year intervals. *Children*. 2018;5(11):155.
72. Yang H, Du Z-D, Fu P. Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *Eur J Pediatr*. 2013;172(12):1641-1647.
 73. Blankier S, McCrindle BW, Ito S, Yeung RSM. The role of atorvastatin in regulating the immune response leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(2):193-201.
 74. Dallman PR. Blood and blood-forming tissues. Ed: Paediatrics New York: Appleton-Century-Crofts. 16 th ed. Rudolp AM; 1977.
 75. Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):16-19.
 76. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et all. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009–2010 nationwide survey. *J Epidemiol*. 2012;22(3):216-221
 77. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, et all. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013–2014. *Pediatr Int*. 2018;60(6):581-587.
 78. Kim GB, Eun LY, Han JW, Kim SH, et all. Epidemiology of Kawasaki Disease in South Korea: A Nationwide Survey 2015–2017. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):1012-1016.
 79. Ghimire LV, Fu-Sheng C, 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;29(6):828-832.
 80. Lee M-H, Dai Z-K, Lee M-S, et all. The recommended frequency of echocardiography in follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease. *Acta Paediatr Taiwanica Taiwan Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 2005;46(6):346-351.
 81. Xie L, Yan W, Huang M, et all. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from 2013 through 2017. *J Epidemiol*. 2020;30(10):429-435.
 82. Gündüz M, Akın Y, Kuzaytepe EÇ, et all. Clinical evaluation of children with Kawasaki Disease hospitalized in our clinic: a retrospective study. *South Clin Ist Euras*. 2017;28(4):255-260.
 83. Şahin A, Şahin L, Karabulut M, Dalgıç N. Kawasaki hastalığı tanısı ile takip

- edilen olgularımızın klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *J Pediatr Inf.* 2018;12(3):87-92.
84. Binnetoglu K, Kusdal Y, Altun G, Babaoglu K. The clinical and epidemiologic features of Kawasaki disease in Kocaeli region: results of 24 patients/Kocaeli bölgesinde Kawasaki hastalığı tanısı alan 24 hastanın klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *J Pediatr Infect.* 2010;4(2):71-76.
 85. Kuo H-C, Yang KD, Chang W-C, Ger L-P, Hsieh K-S. Kawasaki disease: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol.* 2012;53(1):4-11.
 86. Chbeir D, Gaschignard J, Bonnefoy R, et al. Kawasaki disease: abnormal initial echocardiogram is associated with resistance to IV Ig and development of coronary artery lesions. *Pediatr Rheumatol.* 2018;16(1):1-10.
 87. de La Harpe M, Di Bernardo S, Hofer M, Sekarski N. Thirty years of Kawasaki disease: a single-center study at the University Hospital of Lausanne. *Front Pediatr.* 2019;7:11.
 88. Fernandez-Cooke E, Barrios Tascón A, Sánchez-Manubens J, et al. 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.
 89. Kayiran SM, Dindar A, Gurakan B. An evaluation of children with Kawasaki disease in Istanbul: a retrospective follow-up study. *Clinics.* 2010;65(12):1261-1265.
 90. Cameron SA, Carr M, Pahl E, et al. Coronary artery aneurysms are more severe in infants than in older children with Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2019;104(5):451-455.
 91. Arat C, Yeşim A, Türkmenoğlu Y, et al. Kawasaki disease: review of 21 cases. *Cukurova Med J.* 2016;41(1):97-104.
 92. Yavuz T, Öner N, Ömeroğlu REE, Dindar A, Aydoğan Ü, Ertuğrul T. Kawasaki hastalığı: 34 olgu sunumu Orijinal Araştırma. *Türk Pediatri Arş.* 2006;41(4):197-200.
 93. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(5):430-433.

94. Özyürek AR, Ülger Z, Levent E, Gürses D. Kawasaki Hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı Ve Hastalık Derg.* 2004;47(3):172-177.
95. Ruan Y, Ye B, Zhao X. Clinical characteristics of Kawasaki syndrome and the risk factors for coronary artery lesions in China. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(10):397-402.
96. Uysal F, Bostan OM, Celebi S, Uysal B, Hamitoglu S, Cil E. Outcomes of Kawasaki disease: a single-center experience. *Clin Pediatr.* 2015;54(6):579-584.
97. Türkuçar S, Yıldız K, Acarı C, et all. Risk factors of intravenous immunoglobulin resistance and coronary arterial lesions in Turkish children with Kawasaki disease. *Turk J Pediatr.* 2020;62(1):1-9.
98. Jun HO, Yu JJ, Kang SY, et all. Diagnostic characteristics of supplemental laboratory criteria for incomplete Kawasaki disease in children with complete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2015;58(10):369-373.
99. Behmadi M, Alizadeh B, Malek A. Comparison of clinical symptoms and cardiac lesions in children with typical and atypical Kawasaki disease. *Med Sci.* 2019;7(4):63.
100. Ha K-S, Jang GY, Lee J, Lee KC, Son CS. Laboratory markers in incomplete Kawasaki disease according to coronary artery outcome. *Korean Circ J.* 2018;48(4):287-295.
101. Gorczyca D, Postępski J, Olesińska E, et all. The clinical profile of Kawasaki disease of children from three Polish centers: a retrospective study. *Rheumatol Int.* 2014;34(6):875-880.
102. Giannouli G, Tzoumaka-Bakoula C, Kopsidas I, et all. Epidemiology and risk factors for coronary artery abnormalities in children with complete and incomplete Kawasaki disease during a 10-year period. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(6):1476-1481.
103. Binder E, Griesmaier E, Giner T, Sailer-Höck M, Brunner J. Kawasaki disease in children and adolescents: clinical data of Kawasaki patients in a western region (Tyrol) of Austria from 2003–2012. *Pediatr Rheumatol.* 2014;12(1):1-6.
104. Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, et all. Complete and incomplete

- Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):657-662.
105. Cho HJ, Choi YE, Song ES, Cho YK, Ma JS. Procalcitonin levels in patients with complete and incomplete Kawasaki disease. *Dis Markers*. 2013;35.
 106. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, et al. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):651-656.
 107. Chantasiriwan N, Silvilairat S, Makonkawkeyoon K, Pongprot Y, Sittiwangkul R. Predictors of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease. *Paediatr Int Child Health*. 2018;38(3):209-212.
 108. Saundankar J, Yim D, Itotoh B, et al. The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia. *Pediatrics*. 2014;133(4):1009-1014.
 109. Chang L-S, Lin Y-J, Yan J-H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and scoring system for predicting coronary artery lesions of Kawasaki disease. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):1-7.
 110. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, et al. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: the 19th nationwide survey. *Pediatr Int*. 2010;52(5):790-794.
 111. Kim J-J, Hong YM, Yun SW, et al. Assessment of risk factors for Korean children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(4):513-520.
 112. Fabi M, Andreozzi L, Frabboni I, et al. Non-coronary cardiac events, younger age, and IVIG unresponsiveness increase the risk for coronary aneurysms in Italian children with Kawasaki disease. *Clin Rheumatol*. 2021;40(4):1507-1514.
 113. Liang C-D, Kuo H-C, Yang KD, Wang C-L, Ko S-F. Coronary artery fistula associated with Kawasaki disease. *Am Heart J*. 2009;157(3):584-588.
 114. Lee HY, Song MS. Predictive factors of resistance to intravenous immunoglobulin and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2016;59(12):477.
 115. Gillebert C, Vandeyk K, Troost E, Gewillig M, Budts W. Mid-term outcome of patients with Kawasaki disease, single-centre experience. *Acta Cardiol*.

2010;65(3):291-295.

116. Edraki MR, Mohammadi H, Mehdizadegan N, et al. Japanese Kawasaki Disease Scoring Systems: Are they Applicable to the Iranian Population? Arch Iran Med. 2020;23(1):31-36.
117. Demir F, Karadeniz C, Özdemir R, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease. Balk Med J. 2015;32(4):371.
118. Öztarhan K, Varlı YZ, Ayaz NA. Usefulness of Kawasaki disease risk scoring systems to the Turkish population. Anatol J Cardiol. 2020;24(2):97.
119. Aydın EA, Ertugrul I, Bilginer Y, et al. The factors affecting the disease course in Kawasaki disease. Rheumatol Int. 2019;39(8):1343-1349.