

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

**KAWASAKİ HASTALIĞI TANISI İLE İZLENEN HASTALARDA KLİNİK
VE LABORATUVAR BULGULARININ VE HEMATOLOJİK
PARAMETRELERİNİN KLİNİK TABLOYA ETKİSİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nur TEKİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR

İSTANBUL 2022

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

**KAWASAKİ HASTALIĞI TANISI İLE İZLENEN HASTALARDA KLİNİK
VE LABORATUVAR BULGULARININ VE HEMATOLOJİK
PARAMETRELERİNİN KLİNİK TABLOYA ETKİSİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nur TEKİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR

İSTANBUL 2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, plan aşamasında yazım sürecine kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Nur TEKİN

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan hem teorik hem de pratik uygulama açısından ilerlememi sağlayan, eğitimimde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Erkan ÇAKIR'a, uzmanlık eğitimim boyunca her zaman sabırlı ve sakin davranan, hem tez çalışmamın her aşamasında hem de eğitim sürecimdeki diğer zorluklarda yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR'e teşekkür ederim. Asistanlık hayatım boyunca sadece eğitim hayatıma büyük katkıları ile değil aynı zamanda aile olduğumuzu da derinden hissettiren sayın hocalarım Prof. Dr. Yılmaz YOZGAT, Yrd. Doç. Dr. Selçuk UZUNER, Prof. Dr. Fatma Betül ÇAKIR, Prof. Dr. Emel TORUN, Doç. Dr. Aysel VEHAPOĞLU, Doç. Dr. Feyza USTABAŞ KAHRAMAN, Doç. Dr. Güzide DOĞAN ve teşekkürlerin az kalacağı isimlerini yazamadığım hocalarım, uzman abi ve ablalarım, asistan, hemşire arkadaşlarım ve tüm hastane personeline teşekkür ederim.

Çocuk yoğun bakım teorik ve pratik tecrübelerini benimle paylaşan, akademik hayatıma ve asistanlık eğitimime büyük katkıları olan sayın hocam Doç. Dr. Osman YEŞİLBAŞ'a teşekkür ederim.

Asistanlık hayatımı anlamlı kılan, her daim yanımda hissettiğim, motivasyonumuzu, bilgilerimizi paylaştığımız arkadaşlarım Gökçe Ergün, Lala Nurmammadova, Esra Tekin Uzun, Türkay Babayeva, Nigar Bayramova'ya teşekkür ederim.

Varlığıyla huzur bulduğum, desteğini her zaman arkamda hissettiğim, hakkını asla ödeyemeyeceğim canım annem Aysun TEKİN'e, değerli fikirleriyle yol gösteren, babadan öte bana arkadaş olan, sevgisini merhametini her zaman hissettiğim canım babam Hasan TEKİN'e, beraber büyümekten mutluluk duyduğum, bana örnek teşkil eden, yolundan yürüdüğüm canım abim Muammer TEKİN'e, yengeden öte bana abla olan, zor durumlarımda beni yargılamadan dinleyen, desteğini her zaman hissettiğim canım ablam Dilek TEKİN'e, beni bu hayata bağlayan, yaşama sevinci kaynaklarım canım yeğenlerim Zeynep ve Alina TEKİN'e çok teşekkür ederim.

Dr. Nur TEKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	11
1. GİRİŞ ve AMAÇ	19
2. GENEL BİLGİLER	21
2.1. Kawasaki Hastalığı	21
2.1.1. Tarihçe	21
2.2. Epidemiyoloji	22
2.2.1. Dünyadaki Kawasaki hastalığı epidemiyolojisi	22
2.2.2. Türkiye’de Kawasaki hastalığı epidemiyolojisi	24
2.2.3. Kawasaki hastalığı ve cinsiyet ilişkisi	25
2.2.4. Kawasaki hastalığı ve yaş ile ilişkisi	25
2.2.5. Kawasaki hastalığının mevsimler ve aylar ile ilişkisi	26
2.2.6. Kawasaki hastalığı ile ilişkili morbidite ve mortalite	27
2.3. Kawasaki Hastalığında Etiyoloji ve Patogenez	28
2.4. Kawasaki Hastalığında Patoloji	32
2.5. Klinik Özellikler	33
2.5.1. Kawasaki hastalarında tanı kriterleri	33
2.5.2. Kawasaki hastalığının klinik özellikleri	35
2.5.3. İnkomplet (nonklasik, atipik) Kawasaki hastalığı	42
2.5.4. Lenf nodu bulgularının öncelikli izlendiği Kawasaki hastalığı ..	43
2.5.5. Kawasaki hastalığının kardiyak tutulum özellikleri	44
2.5.6. Kawasaki hastalığının klinik seyri	46
2.5.7. Kawasaki hastalığında laboratuvar özellikleri	47
2.6. Kawasaki Hastalığında Ayırıcı Tanı	50

2.7. Tedavi	54
2.7.1 Primer tedaviler.....	54
2.7.1.1. Primere ek tedaviler	56
2.7.2. IVIG direnci	57
2.7.2.1. IVIG direnci tedavisi	59
2.7.3. Trombozu önleme tedavisi.....	62
2.8. Prognoz ve Uzun Süreli İzlem	63
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	66
4. BULGULAR	69
5. TARTIŞMA	93
6. SONUÇLAR	108
7. KAYNAKLAR	112

KISALTMALAR

KH	: Kawasaki Hastalığı
IVIG	: intravenöz immünglobulin
ASA	: Aspirin, asetilsalisilik asit
EKO	: Ekokardiyografi
LCA	: Sol koroner arter
RCA	: Sağ koroner arter
AY	: Aort Yetmezliği
MY	: Mitral Yetmezlik
TY	: Triküspit Yetmezlik
KAA	: Koroner arter anevrizması
KKY	: Konjestif Kalp Yetersizliği
USG	: Ultrasonografi
LAP	: Lenfadenopati
MI	: Miyokard infarktüsü
STEMI	: ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü
NSTEMI	: ST-segment yükselmesiz miyokard infarktüsü
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
JİA	: Juvenil İdiyopatik Artrit
BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IL	: İnterlökin
WBC	: Total Lökosit Sayısı, Beyaz Küre Sayısı
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
MNS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
MLS	: Mutlak Lenfosit Sayısı
RDW	: Red Blood Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği)
Hb/RDW	: Hemoglobin/ Eritrosit Dağılım Genişliği Oranı

PLT	: Trombosit – Platelet
PDW	: Platelet Distribution Width (Trombosit Dağılım Genişliği)
MPV	: Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)
PCT	: Plateletkrit (Kandaki trombositlerin kapladığı hacim yüzdesi)
NLR	: Nötrofil/Lenfosit oranı
PLR	: Platelet/Lenfosit oranı
LMR	: Lenfosit/Monosit oranı
MPV/L	: Ortalama Trombosit Hacmi/Lenfosit oranı
MPV/PDW	: Ortalama Trombosit Hacmi/Trombosit dağılım genişliği oranı
MPV/PC	: Ortalama Trombosit Hacmi/Platelet sayısı oranı
BUN	: Kan Üre Azotu
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
AST	: Aspartat Amino Transferaz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Cl	: Klor
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
Mg	: Magnezyum
CK	: Kreatinin kinaz
NT-ProBNP	: N-terminal Prohormon Brain Natriüretik Peptit
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	: C Reaktif Protein

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Türkiye’de yayınlanan başlıca vaka serileri	24
Tablo 2 : Türkiye’de yayınlanan vaka serilerinde hastalığın en sık görüldüğü mevsimler	27
Tablo 3 : Kawasaki hastalığında epidemiyolojik risk faktörleri	30
Tablo 4 : Kawasaki ile ilişkili aday genler	31
Tablo 5 : Kawasaki tanı kriterleri	34
Tablo 6 : Kawasaki hastalığında görülen tanı kriteri olmayan klinik özellikler ...	40
Tablo 7 : Kawasaki hastalığı olan çocuklarda koroner arter anormalliklerinin sınıflandırılması	45
Tablo 8 : Kawasaki hastalığında ortak laboratuvar bulguları	47
Tablo 9 : Çocuklarda hemotolojik parametrelerin normal değerleri.....	48
Tablo 10 : Kawasaki hastalığında ayırıcı tanı	53
Tablo 11 : Kawasaki hastalığı risk skorum sistemleri	58
Tablo 12 : Uzun süreli izlem algoritması	64
Tablo 13 : KH tanı kriteri olan klinik özelliklerin dağılımları.....	72
Tablo 14 : Kontrol ve hasta gruplarının laboratuvar özelliklerinin kıyaslanması....	75
Tablo 15 : Tüm hastaların 0. gün ve 10. günden sonraki laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması.....	79
Tablo 16 : Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı gruplarının klinik olarak karşılaştırılması	81
Tablo 17 : Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı gruplarının laboratuvar olarak karşılaştırılması	82
Tablo 18 : Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalarının 10. günden sonraki laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması	83
Tablo 19 : Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalarının 0. ve 10. günden sonraki laboratuvar parametre farklarının kıyaslanması.....	84
Tablo 20 : IVIG direncine göre klinik özelliklerin kıyaslanması.....	85
Tablo 21 : IVIG direncine göre hastaların 10. günden sonraki laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması	86
Tablo 22 : Kardiyak tutulumu olan-olmayan hastaların laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması.....	88

Tablo 23 : Kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastaların 0. gün ve 10. günden sonraki laboratuvar parametre farklarının kıyaslanması.....	89
Tablo 24 : Koroner arter tutulumu olan ve olmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	90
Tablo 25 : Koroner arter tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....	91
Tablo 26 : Seroloji durumuna göre hastaların kıyaslanması.....	92



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	: Ülkelerin 5 yaş altı Kawasaki insidanslarının dünya haritasında gösterimi	23
Şekil 2	: Ülkelerin 5 yaş altı Kawasaki hastalığı insidansları	23
Şekil 3	: Türkiye’de yayınlanan vaka serilerindeki erkek/kız oranı	25
Şekil 4	: Türkiye’de yayınlanan vaka serilerindeki yaş ortalaması	26
Şekil 5	: Bilateral konjonktivit	35
Şekil 6	: Çatlamış dudak ve çilek dili görünümü	36
Şekil 7	: Döküntü	37
Şekil 8	: El ve ayaklarda ödem ve soyulma	37
Şekil 9	: Tek taraflı servikal lenfadenopati	38
Şekil 10	: BCG aşısı bölgesinde endurasyon	39
Şekil 11	: Kawasaki hastalığında görülen tanı kriteri olmayan klinik özellikler	41
Şekil 12	: İnkomplet Kawasaki hastalığına yaklaşım	42
Şekil 13	: Kawasaki hastalığında IVIG tedavisinin etkileri	55
Şekil 14	: Hastaların aylara göre dağılımı	69
Şekil 15	: Hastaların mevsimlere göre dağılımı	70
Şekil 16	: Hastaların geldiği bölgelere göre dağılımı	70
Şekil 17	: Hastaların geldiği illere göre dağılımı	71
Şekil 18	: KH tanı kriteri olmayan klinik özellikleri dağılımları	72
Şekil 19	: Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı gruplarının cinsiyet açısından karşılaştırılması	80
Şekil 20	: Kawasaki hastalarının kardiyak tutulum tipleri	87
Şekil 21	: Seroloji durumuna göre hastaların dağılımı	92



ÖZET

KAWASAKİ HASTALIĞI TANISI İLE İZLENEN HASTALARDA KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ VE HEMATOLOJİK PARAMETRELERİNİN KLİNİK TABLOYA ETKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Kawasaki hastalığı çocuklarda akut ateş ile giden bir vaskülitir. Hastalık özellikle koroner arterler üzerindeki etkileri nedeniyle önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Klinik bulgularla tanı konulduğundan ve tanısız gecikme, mortalite ve morbiditeyi arttırdığından hastalığı ve seyrini gösterebilecek klinik ve laboratuvar parametrelerin varlığına ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda klinik, laboratuvar ve ekokardiyografi bulguların birbiri ile ilişkisini değerlendirerek hastalığı erken dönemde tanımaya yönelik ipucu bulunması, prognozu gösteren değişkenlerin saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza, Ocak 2011 - Ocak 2021 tarihleri arasında, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Kawasaki Hastalığı tanısı ile takip edilen, başka ek hastalığı olmayan 72 hasta ve kronik hastalığı bulunmayan ve son 15 gün içinde ateşli hastalığı olmayan 72 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hastaların elektronik dosya kayıtlarından demografik, klinik, laboratuvar, ekokardiyografi, batin USG bulguları ve hastalığın komplikasyonları incelendi. Komplet-inkomplet Kawasaki hastalığı, kardiyak tutulum olan-olmayan, koroner arter tutulumu olan-olmayan, IVIG direnci olan-olmayan hasta grupları laboratuvar, görülme sıklığı, yaş, cinsiyet, klinik bulgular açısından karşılaştırıldı. Bu gruplar arasında laboratuvar tetkiklerinden elde edilen NLR, PLR, LMR, MPV/L, MPV/PDW, MPV/PC, Hb/RDW, AST/ALT, Fibrinojen/Albümin, CRP/Albümin oranları karşılaştırıldı. Tüm hastalar ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve hemogram parametreleri ve NLR, PLR, LMR, MPV/L, MPV/PDW, MPV/PC, Hb/RDW oranları karşılaştırıldı. İstatistik analizlerin tamamı R yazılımı (versiyon 4.2.0) ile gerçekleştirildi. İstatistik analizlerde rstatix v0.7.0 ve gtsummary v1.6.0 paketleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile denetlendi. Sürekli veriler bağımsız gruplar için Mann Whitney U ve Student t-testi ile analiz edilirken bağımlı gruplar için Wilcoxon testi ve bağımlı gruplarda t testi ile analiz edildi. Kategorik veriler için

gözlem sayısının yeterli olduğu durumlarda Pearson Ki-kare testi, gözlem sayılarının yetersiz olduğu durumlarda Fisher'in kesin testi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza katılan hastalarda erkek /kız oranı 1:1 idi. Hastaların yaşları 1,5 ay ile 142 ay arasında değişmekteydi. Hastaların yaş ortalaması $39,6 \pm 30,9$ ayken ortancası 30 (19-56.2) aydı. Çalışmamızda hastaların %16,7'si 1 yaş altında %78'i ise 5 yaş altındaydı.

Kawasaki hastalığı tanı kriteri olan klinik özellikleri dağılımları değerlendirildiğinde, orofaringeal değişiklikler en sık, el ayaklarda eritem ve ödem en az görülen bulguydu. Hasta grubu ile kontrol grubu laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda WBC, nötrofil sayısı, monosit sayısı, RDW, PLT, MPV, Plateletkrit, NLR, PLR, MPV/L, MPV/PDW oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Lenfosit sayısı, Hemoglobin, Hematokrit, PDW, LMR, Hb/RDW oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p < 0,01$).

Kawasaki hastalarının tanı günü (0. gün) laboratuvar parametreleri ile tanıdan sonra 10. günden sonraki laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında hastaların 0. gün laboratuvar parametrelerinden WBC ($p < 0,01$), nötrofil ($p < 0,01$), monosit ($p = 0,09$), MPV ($p < 0,01$), PDW ($p < 0,01$), CRP ($p < 0,01$), ESR ($p < 0,01$), NLR ($p < 0,01$), PLR ($p = 0,021$), MPV/L ($p < 0,01$), MPV/PC ($p < 0,01$) ve hemoglobin/RDW oranı ($p = 0,02$) 10. günden sonra olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek, Lenfosit ($p < 0,01$), RDW ($p < 0,01$), Platelet ($p < 0,01$), Plateletkrit ($p < 0,01$), LMR ($p < 0,01$) ise 10. günden sonra olanlara göre daha düşüktü.

Hastaların %38.9'i inkomplet Kawasaki hastasıydı. Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında ESR inkomplet Kawasaki hastalığı olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p = 0.048$). Nötrofil/lenfosit oranı ise inkomplet Kawasaki hastalığı olgularında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p = 0.040$). Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının tanıdan 10 gün veya daha sonrasında alınan kan tetkikleri karşılaştırıldı. İnkomplet Kawasaki hastalığı olgu grubunda RDW, MPV ve MPV/PDW oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0,05$). Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının tanı günü laboratuvar parametreleri ile 10. günden sonraki laboratuvar parametreleri farkları (10. günden sonraki değer- 0. günkü değer) karşılaştırıldığında fark PDW değeri istatistiksel olarak

anlamli derecede inkomplet Kawasaki grubunda daha yu'kse'k, fark NLR, PLR ve MPV/PDW oranı ise inkomplet Kawasaki grubunda komplet Kawasaki grubuna g'ore istatistiksel olarak anlamli derecede daha du'su'ktu' ($p<0,05$).

Olguların %20,8'inde IVIG direnci vardı. IVIG direnci olanların 5 (%33)'i 1 yaş altındaydı. IVIG direnci olmayan grupta 5 (%12) hasta 1 yaş altındaydı. Hastaların IVIG direncine g'ore klinik o'zellikleri değerlendirildiğinde ateş-IVIG su'resi, hastane yatış su'resi, ocuk yoğun bakıma yatış oranı ve hepatomegali IVIG direnci olan grupta olmayanlara g'ore istatistiksel olarak anlamli derecede yu'kse'k bulundu. Tanı anında alınan laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde PDW, IVIG direnci olan grupta olmayan gruba g'ore istatistiksel olarak anlamli derecede du'su'k bulundu. IVIG direncine g'ore olguların tanıdan 10 gunden sonrasında bakılan laboratuvar parametreleri ve oranları karşılaştırıldığında IVIG direnci olan grupta monosit sayısı, CRP, ESR, MPV/PDW oranı IVIG direnci olmayan gruba g'ore istatistiksel olarak anlamli derecede daha yu'kse'k bulundu. PDW değeri, IVIG direnci olan grupta olmayan gruba g'ore istatistiksel olarak anlamli derecede daha du'su'ktu'.

Hastaların eko'kardiyografi bulguları incelendiğinde 24 (%33,3)'u'nun kardiyak tutulumu olduğu saptandı. Kardiyak tutulumu olan 8 (%33,3) hastada koroner arterde ekojenite artışı, 9 (%37,5) hastada koroner arter dilatasyonu, 5 (%21) hastada mitral yetmezlik, 2 (%8,3) hastada koroner arter anevrizması g'oru'du'. Tu'm hastaların %15,3'unde koroner arter tutulumu g'oru'du'. Tu'm hastaların %12,5 'unda koroner arter dilatasyonu, %2,8 inde koroner arter anevrizması g'oru'du'.

Kardiyak tutulumu olan ve olmayan gruplar laboratuvar o'zellikleri açısından değerlendirildiğinde RDW değeri kardiyak tutulumu olan grupta olmayanlara g'ore istatistiksel olarak anlamli derecede daha yu'kse'k ($p=0,043$), Hb/RDW ($p=0,038$) ve kreatinin kinaz ($p=0,035$) ise daha du'su'k bulundu. Koroner arter tutulumu olan hastaların ateş-tanı şu'phe su'resi ortancası 10 (6-12,5) koroner arter tutulumu olmayan hastaların 6 (5-8) gundu'. Çalışmamızda koroner tutulumu olanlarda olmayanlara g'ore istatistiksel olarak tanıdan daha geç şu'phelenildiği g'oru'lmuştu'r. Koroner arter tutulumu olanlarda n'otrofil, hemoglobin, hematokrit, Hb/RDW ve platelet değeri koroner arter tutulumu olmayanlara g'ore istatistiksel olarak anlamli derecede du'su'k bulunurken RDW ortancası, MPV/PC oranı yu'kse'k bulundu.

Hastalardan viral seroloji verisine ulaşılabilen hastaların 32 hastanın 8 (%25)'i pozitifdir. Pozitiflerden 3 (pozitiflerin %37,5)'u parvovirus, 2 (%25)'i CMV, 1 (%12,5)'i EBV, 1 (%12,5)'i İnfluenza A, 1 (%12,5)'i mumps viru's pozitifdir.

Sonuç: Olgularımızın klinik bulguları literatür ile uyumludur ve koroner arter tutulumu sık olduğundan bu komplikasyonu öngörmek önemlidir. Çalışmamızda, Kawasaki olgularımız hasta-kontrol grubu, koroner tutulumu olan-olmayan, IVIG direnci olan-olmayan, komplet-inkomplet olarak kendi içlerinde karşılaştırıldığında; bu hasta gruplarında bazıları daha önce hiç çalışılmayan NLR, PLR, LMR, MPV/L, MPV/PDW, MPV/PC, Hb/RDW gibi bazı hematolojik parametrelerin hastalığı, klinik seyri ve prognozu öngörmede katkısı olabileceği sonucuna vardık.

Anahtar Sözcükler: Kawasaki hastalığı, kardiovasküler komplikasyonlar, nötrofil/ lenfosit oranı, platelet/ lenfosit oranı, Hb/RDW oranı



ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE EFFECT OF CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS AND HEMATOLOGICAL PARAMETERS ON CLINICAL PICTURE IN PATIENTS WHO ARE BEING FOLLOWED UP WITH A DIAGNOSIS OF KAWASAKI DISEASE

Objective: Kawasaki disease is a vasculitis that is characterized by acute fever in children. The disease is a significant cause of morbidity and mortality especially because of its effects on the coronary arteries. Presence of clinical and laboratory parameters, which could indicate the disease and its course, is needed, because the diagnosis is made with clinical findings, and diagnostic delay increases mortality and morbidity. In our study, we aimed to find clues, which could detect the disease in the early period, and specify the variables, which indicate the prognosis, by evaluating the relationship of clinical, laboratory and echocardiographic findings with each other.

Material and Method: Seventy two patients who were followed up between January 2011 and January 2021 at Bezmialem Foundation University Hospital, Department of Pediatrics with a diagnosis of Kawasaki disease, who did not have other comorbidities, and 72 healthy children, who did not have any chronic disease and febrile illness in the last 15 days, were included in the study. The patients' demographic, clinical, laboratory, echocardiographic and abdominal USG findings, and the complications of the disease were examined from electronic file records. The patient groups who had complete and incomplete kawasaki disease, who did and did not have cardiac involvement, who did and did not have coronary artery involvement, and who did and did not have IVIG resistance were compared in terms of laboratory findings, incidence, age, sex and clinical findings. NLR, PLR, LMR, MPV/L, MPV/PDW, MPV/PC, Hb/RDW, AST/ALT, Fibrinogen/Albumin, CRP/Albumin ratios obtained from the laboratory tests, were compared between these groups. Age, sex and hemogram parameters and the NLR, PLR, LMR, MPV/L, MPV/PDW, MPV/PC, Hb/RDW ratios were compared between all patients and the control group. All statistical analyses were performed using R software (version 4.2.0). Rstatix v0.7.0 and gtsummary v1.6.0 packages were used in statistical analyses. Compatibility of the variables to normal distribution was tested using the Shapiro Wilk test and Q-Q plot

and histogram graphs. The continuous data were analysed using the Mann Whitney U and Student's t-test for independent groups and Wilcoxon test and student's t-test for dependent groups. For categorical data, the Pearson chi-square test was used when the number of observations was sufficient, and the Fisher's exact test was used when the number of observations was insufficient.

Results: In our study, the male/female ratio was 1:1. The patients' ages ranged between 1,5 months and 142 months. The mean age was $39,6 \pm 30,9$ months and the median age was 30 (19-56.2) months. In our study, 16,7% of the patients were under the age of 1 year, and 78% were under the age of 5 years.

When the distributions of the clinical characteristics, which are the diagnostic criteria for Kawasaki disease, were evaluated, it was found that oropharyngeal findings were the most common findings and erythema and edema on bilateral hands and feet were the least common finding. When the patient group and control group were compared in terms of laboratory parameters, it was found that WBC, neutrophil count, monocyte count, RDW, PLT, MPV, Plateletcrit, NLR, PLR, MPV/L, MPV/PDW ratio were found to be statistically significantly higher in the patient group compared to the control group. The lymphocyte count, Hemoglobin, Hematocrit, PDW, LMR, Hb/RDW ratio were found to be statistically significantly lower in the patient group compared to the control group ($p < 0,01$).

When the laboratory parameters on the day of diagnosis (the 0th day) and the laboratory parameters 10 days after the diagnosis were compared in the patients with Kawasaki disease, it was found that WBC ($p < 0,01$), neutrophil count ($p < 0,01$), monocyte count ($p = 0,09$), MPV ($p < 0,01$), CRP ($p < 0,01$), ESR ($p < 0,01$), NLR ($p < 0,01$), PLR ($p = 0,021$), MPV/L ($p < 0,01$), MPV/PC ($p < 0,01$) and hemoglobin/RDW ratio ($p = 0,02$) on the 0th day were statistically significantly higher and Lymphocyte ($p < 0,01$), RDW ($p < 0,01$), Platelet ($p < 0,01$), Plateletcrit ($p < 0,01$), LMR ($p < 0,01$) on the 0th day were lower compared to the measurements after the 10th day.

Incomplete Kawasaki disease was found in 38.9% of the patients. When the laboratory findings were compared between complete and incomplete Kawasaki patients, ESR was found to be statistically significantly higher in the patients who had incomplete Kawasaki disease ($p = 0.048$). The neutrophil/lymphocyte ratio was found to be statistically significantly lower in the incomplete Kawasaki group ($p = 0.040$). The blood tests, which were obtained on the 10th day of the diagnosis or afterwards, were

compared in the complete and incomplete Kawasaki patients. In the incomplete Kawasaki group, RDW, MPV and the MPV/PDW ratio were found to be statistically significantly higher ($p<0,05$). When the differences between the laboratory parameters on the day of diagnosis and the laboratory parameters after the 10th day (the value after the 10th day- the value on the 0th day) were compared in the complete and incomplete Kawasaki groups, the difference in PDW was statistically significantly higher and the difference in NLR, PLR and MPV/PDW ratio was statistically significantly lower in the incomplete Kawasaki group compared to the complete Kawasaki group ($p<0,05$). IVIG resistance was present in 20,8% of the patients. Five (33%) of the patients, who had IVIG resistance, were under the age of 1 year. In the group, who did not have IVIG resistance, 5 patients (12%) were under the age of 1 year. When the patients' clinical characteristics were evaluated by IVIG resistance, it was found that fever-IVIG duration, hospitalization period, rate of hospitalization in pediatric intensive care unit and rate of hepatomegaly were statistically significantly higher in the group who had IVIG resistance compared to the group who did not have IVIG resistance. When the laboratory results obtained at the time of diagnosis were evaluated, PDW was found to be statistically significantly lower in the group who had IVIG resistance compared to the group who did not have IVIG resistance. When the patients' laboratory parameters and ratios tested after the 10th day of diagnosis were compared by IVIG resistance, the monocyte count, CRP, ESR, MPV/PDW ratio were found to be statistically significantly higher in the group who had IVIG resistance compared to the group who did not have IVIG resistance. The PDW value was statistically significantly lower in the group who had IVIG resistance compared to the group who did not have IVIG resistance. When the patients' echocardiographic findings were examined, it was found that 24 patients (33,3%) had cardiac involvement. In the patient group who had cardiac involvement, 8 patients (33,3%) had increased echogenicity in the coronary arteries, 9 patients (37,5%) had coronary artery dilatation, 5 patients (21%) had mitral insufficiency and 2 patients (8,3%) had coronary artery aneurysm. Coronary artery involvement was observed in 15,3% of all patients. Coronary artery dilatation was observed in 12,5% of all patients and coronary artery aneurysm was observed in 2,8%. When the groups with and without cardiac involvement were compared in terms of laboratory characteristics, it was found that the RDW value was statistically significantly higher ($p=0.043$), and the Hb/RDW ($p=0,038$) value and creatinine kinase value ($p=0,035$) were lower in the group with

cardiac involvement compared to the group without cardiac involvement. The median fever-diagnostic suspicion duration was 10 (6-12,5) days in the patients who had coronary artery involvement and 6 (5-8) days in the patients who did not have coronary artery involvement. In our study, it was found that the diagnosis was suspected significantly later in the patients who had coronary involvement compared to the patients who did not have coronary involvement. The neutrophil, hemoglobin, hematocrit, Hb/RDW and platelet values were found to be statistically significantly lower and the median RDW value and the MPV/PC ratio were found to be higher in the patients who had coronary artery involvement compared to the patients who did not have coronary artery involvement. Among 32 patients whose viral serology data could be reached, 8 (25%) patients were found to be positive. In this patient group, 3 patients (37,5% of the positive patients) were parvovirus positive, 2 patients (25%) were CMV positive, 1 patient (12,5%) was EBV positive, 1 patient (12,5%) was influenza A positive and 1 patient (12,5%) was mumps virus positive.

Conclusion: Our patients' clinical findings are compatible with the literature, and it is important to predict coronary artery involvement, because this complication occurs frequently. In our study, comparisons were made between the Kawasaki patients and healthy controls, between the patients who did and did not have coronary involvement, between the patients who did and did not have IVIG resistance and between the complete and incomplete Kawasaki patients. We concluded that some hematological parameters such as NLR, PLR, LMR, MPV/L, MPV/PDW, MPV/PC, Hb/RDW, some of which had never been studied before in these patient groups, might have a contribution in predicting the disease, clinical course and prognosis.

Key words: Kawasaki disease, cardiovascular complications, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/ lymphocyte ratio, Hb/RDW ratio

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kawasaki hastalığı (KH) çoğunlukla 5 yaş altı çocuklarda görülen, akut başlangıca sahip ve kendini sınırlayan ateşli bir hastalıktır (1). Çevresel ve genetik çeşitli etkenler etiyolojide düşünülse de nedeni tam olarak bilinmemektedir. Hastalık özellikle koroner arterler üzerindeki etkileri nedeniyle önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Koroner arter anevrizmasına bağlı mortalite ve morbidite, tedavi edilmeyen olguların %20-25’inde görülebilir. Gelişmiş ülkelerde edinsel kalp hastalığının en sık nedenidir (2).

Hastalık tüm dünyada görülebilmektedir. İlk tanımlandığı Japonya’da ve bazı Asya ülkelerinde daha sık görülmektedir. Çeşitli ülkelerden 4,55/100.000 ile 19,6/100.000 arasında insidans oranları bildirilmekle birlikte bu oranlar Asya ülkelerinde 309/100.000’e kadar çıkabilmektedir (3). Ülkemizde ulusal boyutta hastalık insidansı bilinmemekle birlikte çocukluk çağı vaskülitlerinin %9’unu oluşturduğu tespit edilmiştir (4). Ayrıca çok sayıda vaka serisi de ülkemizden bildirilmiştir.

Kawasaki hastalığının mevsimsel ve coğrafi özellikler ile ilişkileri nedenleriyle öne sürülmüş çeşitli çevresel etiyolojik etmenler vardır. Bunun yanında hastalığa duyarlılık, tedaviye yanıt ve koroner arter anevrizması (KAA) gelişiminde etkili olduğu saptanmış çeşitli genetik özellikleri de mevcuttur. Bu çevresel ve genetik olası etmenlere karşın hastalık etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Fizyopatolojik olarak hastalık orta büyüklükteki arterler başta olmak üzere sistemik tutulumunu çeşitli inflamatuvar süreçlerle gerçekleştirmektedir.

Hastalığın tanısı klinik belirti ve bulgulardan oluşan tanı kriterleri ile konulmaktadır. Çeşitli laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemleri tanı ve ayırıcı tanıda rol oynayabilmektedir. Hastalığın temel tutulumu olan koroner arterleri görüntülemede kullanılan ekokardiyografi (EKO) ise hastalık tanısında çok önemli rol oynamaktadır. Ateş, döküntüler, oral değişiklikler, el ve ayak değişiklikleri, konjonktivit ve servikal lenfadenopati tanı koymada kullanılan temel klinik özellikleri oluşturmaktadır.

Bazen hastalar tanı kriterlerini dolduramayabilirler. Destekleyici laboratuvar bulguları ile “atipik ya da inkomplet” Kawasaki hastalığı tanısı alırlar (5).

Kawasaki hastalığında erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. IVIG tedavisinin ateşin başlamasından sonraki 10 gün içinde verilmesinin KAA riskini yaklaşık %25'ten <%5'e düşürdüğünü saptamışlardır (6, 7). Günümüzde hastalık tedavisi birincil olarak yüksek doz IVIG ve asetil salisilik asit ile yapılmaktadır. Birincil tedavi ile kontrol altına alınamayan vakalarda dirençli vaka tedavisinde farklı tercihler kullanılabilmektedir.

Bu çalışmada, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisinde,

Ocak 2011 ile Ocak 2021 tarihleri arasında Kawasaki Hastalığı tanısı ile izlenmiş olan hastalar retrospektif olarak değerlendirilerek;

Demografik özelliklerin incelenmesi,

Tanı, tedavi, komplikasyonlar ve hastalık süreci ile ilişkili klinik özelliklerin incelenmesi,

Tedaviye dirençli vakaların, kardiyak tutulum olan vakaların ve inkomplet Kawasaki vakalarının öngörülmesi için geliştirilmiş klinik ve laboratuvar özelliklerin incelenmesi,

Son zamanlarda başka hastalıklarda da kullanılmaya başlayan NLR, PLR, LMR, MPV/L, MPV/PDW, MPV/PC, Hb/RDW, AST/ALT, Fibrinojen/Albümin, CRP/Albümin oranlarının KH hastalarında IVIG direnci, komplet-inkomplet Kawasaki hastalığı ve kardiyak tutulum açısından karşılaştırılması ve ayrıca vaka grubu ile kontrol grubunda hematolojik parametreler açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kawasaki Hastalığı

2.1.1.Tarihçe

Kawasaki hastalığı ilk olarak 1961 yılında Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından tanımlanmıştır. Kawasaki, 1961-1967 yılları arasında uzamış yüksek ateş, tek taraflı servikal lenfadenopati (LAP), bilateral konjonktival hiperemi, polimorfik eritematöz döküntü, dudaklar ve oral kavite mukozasında değişiklikler, ekstremitelerde ödem ve eritem, el ve ayak parmaklarında soyulma bulgularını gösteren 50 infant ve çocuğu bildirmiştir. 1967 yılında Kawasaki, 50 vakalık deneyimini “El ve ayak parmaklarında karakteristik deskuamasyon gösteren pediatrik akut febril mukokutanöz lenf nodu sendromu” olarak raporlamıştır (1).

Kawasaki hastalığında kardiyak tutulumdan ilk kez 1968 yılında, bir hastada gallop ritmi ile geçici taşikardi, kardiyomegali ve minor elektrokardiyografi (EKG) bozuklukları görüldüğünde şüphelenilmiştir (8). 1970 yılında Japonya’da yapılan ilk ulusal çalışmada 10 çocuğun Kawasaki hastalığı geçirdikten sonraki 30 gün içinde koroner anevrizması ve akut tromboz nedeniyle kaybedildiği görülmüştür. Böylece hastalığı geçiren ve sorunsuz iyileştiği düşünülen bazı hastaların ağır vaskülitik süreçler sonucu hasar gören koroner arterlerde tromboz oluşumuna bağlı akut miyokard infarktüsü (MI) nedeniyle ani kardiyak ölüm riskinin bulunduğu anlaşılmıştır (9). Türkiye’de ilk Kawasaki hastalığı vakası 1976 yılında Özsoylu ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (10). 1976 yılında iki boyutlu ekokardiyografi Kawasaki hastalığının yönetiminde kullanıma girmiş ve o dönemden bu yana büyük ilerleme kaydedilmiştir. 1983 yılında Kawasaki hastalığının tedavisinde IVIG yer almaya başlamıştır (11).

Başlangıçta benign bir hastalık olduğu düşünülen ancak yapılan otopsilerde koroner arter tutulumunun gösterilmesiyle ölümcül olabileceği ortaya çıkan hastalığın prognozunu kardiyovasküler sistem tutulumu belirlemektedir. Tedavi edilmeyen hastalarda %20-25 oranında, tedavi edilenlerin ise %4’ünde vaskülit sekeli olarak koroner arterlerde tromboz, stenoz ve anevrizma geliştiği gösterilmiştir (12).

Hastalığın etiyolojisi 50 yıldır yapılan çalışmalara rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın tanısı klinik kriterler ile koyulur ve tanıyı doğrulamakta patognomonik bir test henüz yoktur (13). Dr. Tomisaku Kawasaki'nin belirlediği klinik kriterler halen hastalığın tanısını koymada temel tanı kriterlerini oluşturmaktadır (1).

2.2. Epidemiyoloji

2.2.1. Dünyadaki Kawasaki hastalığı epidemiyolojisi

Kawasaki Hastalığı insidansı tüm dünyada yıllık ortalama 5 yaş altı 100.000'de vaka sayısı olarak incelenmektedir

Kawasaki hastalığı, Japonya'da 1967'de Tomisaku Kawasaki tarafından ilk tanımlandığından beri yaklaşık 250.000 Kawasaki hastalığı vakası kaydedilmiştir. Beş yaşından küçük çocuklar arasındaki insidans, 2007 ve 2008 yıllarında yılda yaklaşık 100.000'de 215 iken, sıfır ila dört yaşındaki erkek çocuklarda insidans 100.000'de 240'a kadar çıkmıştır. Japonya'da 1979, 1982 ve 1986'da Kawasaki hastalığı salgınları görülmesine rağmen, 1986 'dan beri herhangi bir salgın görülmemiştir (14).

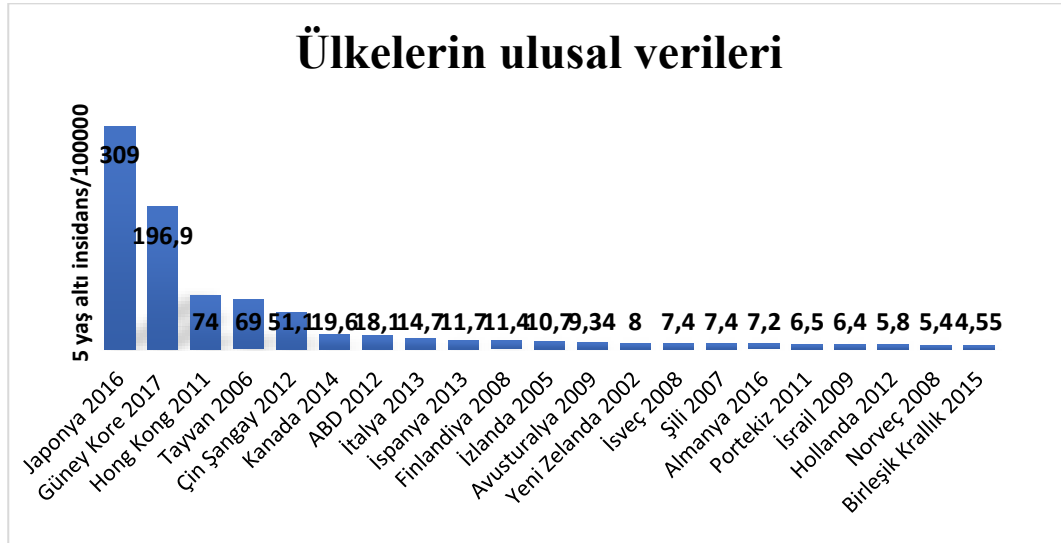
Amerika Birleşik Devletleri'nde; Kawasaki hastalığı insidansı, 2000 yılında 17,1/100.000, 2003 yılında 19,7/100.000, 2006 yılında 21,3/100.000, 2009 yılında 20/100.000 ve 2012 yılında 18,1/100.000 olarak saptanmıştır (15). Ülkelerin 5 yaş altı 100.000'de Kawasaki insidansları dünya haritasında Şekil 1'de gösterilmiştir (3).



Şekil 1. Ülkelerin 5 yaş altı Kawasaki insidanslarının dünya haritasında gösterimi (3)

KH insidansı, çeşitli coğrafi oluşum paternlerine sahiptir. KH insidansı Japonya, Güney Kore, Çin ve Tayvan dahil olmak üzere Kuzeydoğu Asya ülkelerinde; Kuzey Amerika ve Avrupa'dan 10-30 kat daha yüksektir (3).

Ülkelerin 5 yaş altı Kawasaki hastalığı insidansları karşılaştırmalı olarak Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. Ülkelerin 5 yaş altı Kawasaki hastalığı insidansları (3)

2.2.2. Türkiye’de Kawasaki hastalığı epidemiyolojisi

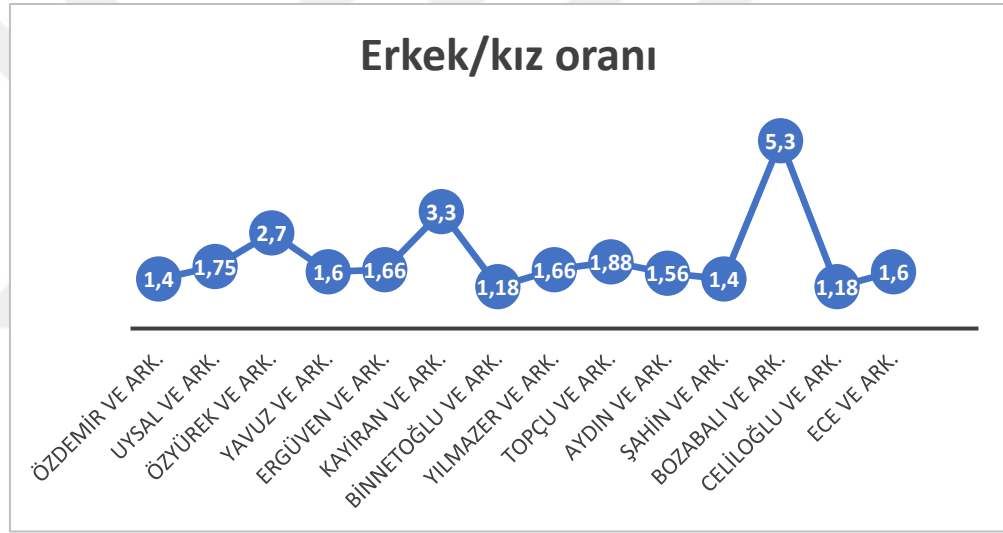
Türkiye’de insidans saptamış bir çalışma mevcut değildir. Ulusal verilerin Kawasaki hastalığı insidansı saptanması açısından değerlendirilmesine yönelik bir çalışma da yoktur. Bununla birlikte 2006 yılında Türk Pediatrik Vaskülit Grubu’nun çalışmasında, Kawasaki hastalığının çocukluk çağı vaskülitlerinin %9’unu oluşturduğu gösterilmiştir (4). Son zamanlarda Türkiye’den bildirilen başlıca vaka serileri aşağıdaki Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Türkiye’de yayınlanan başlıca vaka serileri (4, 16-29)

	Yıllar	Hastane	Vaka Sayısı
Özdemir ve ark.	1994-2009	Ankara Üniversitesi	24
Uysal ve ark.	1998-2014	Uludağ Üniversitesi	44
Özyürek ve ark.	1993-2003	Ege Üniversitesi	11
Yavuz ve ark.	2000-2005	İstanbul Üniversitesi	34
Ergüven ve ark.	2000-2009	Göztepe E.A.H	34
Kayiran ve ark.	2002-2010	İstanbul Amerikan Hastanesi	35
Binnetoğlu ve ark.	2003-2009	Kocaeli Üniversitesi	24
Yılmaz ve ark.	2004-2015	Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi	120
Topçu ve ark.	2005-2010	Ankara Çocuk Hematoloji ve Onkoloji E.A.H	49
Aydın ve ark.	2007-2016	Hacettepe Üniversitesi	100
Şahin ve ark.	2008-2017	Şişli Etfal Hastanesi	41
Bozlu ve ark.	2008-2014	Mersin Üniversitesi	44
Bozabalı ve ark.	2014-2017	Sıtkı Koçman Üniversitesi	19
Celiloğlu ve ark.	2014-2019	Adana Şehir E.A.H	24
Ece ve ark.	2000-2012	Dicle Üniversitesi	13

2.2.3. Kawasaki hastalığı ve cinsiyet ilişkisi

Hastalığa ait ilk tanımlanan vaka 1961 yılında Dr. Tomisaku Kawasaki'nin bildirdiği 4 yaşında bir erkek çocuktur (1). Kawasaki hastalığı erkek çocuklarda kızlara oranla (erkek/kız oranı 1.5/1 ile 1,7/1) daha sık görülmektedir (5). Japonya'da 1970'ten beri yapılmakta olan izlemlerde erkeklerde daha yüksek insidans saptanmıştır, erkek/kız toplam insidans oranı 1,31 olarak izlenmiştir (30). Türkiye'den yayınlanan serilerin erkek/kız vaka oranlarının incelemesi aşağıdaki Şekil 3'te gösterilmiştir.



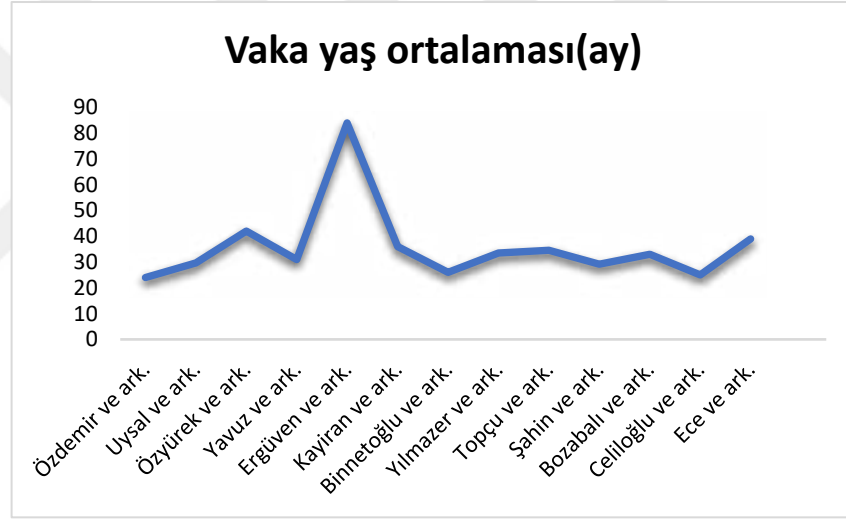
Şekil 3. Türkiye’de yayınlanan vaka serilerindeki erkek/kız oranı (4, 16-18, 20-29)

2.2.4. Kawasaki hastalığı ve yaş ile ilişkisi

Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından bildirilen ilk vaka 4 yaşındaydı (1). Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte, hastalık tanısı alanların %76’sının 5 yaş altında olduğu görülmektedir (5). Dünyadaki çalışmalara bakıldığında verilerin genel olarak benzer aralıkta olduğu görülmektedir. Japonya 2015-2016 verileri ayrıntılı incelendiğinde vaka insidansının en yüksek olduğu dönemin 9 ay ile 11 ay arasındaki dönem olduğu görülmüş,

bu zirve sonrasında yaş ilerledikçe insidansın azaldığı saptanmıştır. Çalışmadaki yaş ile insidans arasındaki ilişkiye daha yakından bakıldığında; 9-11 ay arası insidans 516,9/100.000 iken, 21-23 ay arası için bu oranın 392,1/100.000'e, 3 yaş-3 yaş 5 ay arası için 222/100.000'e ve 4 yaş için 140,2/100.000'e kadar gerilemiş olduğu görülmektedir. Sonraki yaşlar için oran gitgide daha da azalmaktadır. Çalışmada 2 yılda izlenmiş olan 31.595 KH vakasının %91,7'sinin 5 yaş altında olduğu tespit edilmiştir (31).

Türkiye'de yayınlanan serilerdeki yaş ortalamaları aşağıdaki Şekil 4'te belirtilmiştir.



Şekil 4. Türkiye’de yayınlanan vaka serilerindeki yaş ortalaması (4, 17, 18, 20-29)

2.2.5. Kawasaki hastalığının mevsimler ve aylar ile ilişkisi

25 ülkenin 1970-2012 yılları arasında verilerinin değerlendirildiği Kawasaki Hastalığı Küresel İklim Konferansı’nda kuzey yarım kürenin tropikal olmayan bölgelerinde, kış ve ilkbahar başında vakalarda artış şeklinde ilişki saptanmıştır ama bu tropikal bölgelerde ve güney yarım kürede anlamlı seviyede izlenmemiştir (32). Güney yarım küre ülkelerinden de bazı çalışmalarda kış ve ilkbahar başında vakalarda artış

bildirilmiştir (33). Bu durumun nedeni tam bilinmese de hakim rüzgarlar, virüsler gibi farklı nedenlerin bu etkiye neden olabileceği öne sürülmektedir (34).

Türkiye’den bildirilen serilerde, kış ve ilkbaharda vakalarda artış mevcuttur. Aşağıdaki Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Türkiye’de yayınlanan vaka serilerinde hastalığın en sık görüldüğü mevsimler (16-18, 20, 22-27)

	Hastalığın En Sık Görüldüğü Mevsimler
Uysal ve ark.	İlkbahar
Özyürek ve ark.	Sonbahar
Ergüven ve ark.	Kış
Kayiran ve ark.	Kış
Binnetoğlu ve ark.	İlkbahar ve kış
Topçu ve ark.	Sonbahar ve kış
Aydın ve ark.	İlkbahar ve kış
Şahin ve ark.	İlkbahar ve kış
Bozabalı ve ark.	Sonbahar ve kış
Celiloğlu ve ark.	İlkbahar

2.2.6. Kawasaki hastalığı ile ilişkili morbidite ve mortalite

Gelişmiş ülkelerde çocuklarda edinilmiş kardiyak hastalıkların en sık görülen sebebidir (2). Kawasaki hastalığına bağlı ölüm nedeni kardiyovasküler tutulum nedeniyledir. Japonya 2015-2016 ulusal verilerinde 2 hastanın kaybedilmiş olduğu bildirilmiş ve vaka mortalite oranı %0,01 olarak izlenmiştir (31). İtalya’dan 2008-2013 ve İspanya’dan 2011-2016 bildirilen ulusal verilerde Kawasaki hastalığından ölen hasta bildirilmemiştir (35, 36). Akut dönemdeki mortalitenin en yüksek olduğu zaman klinik bulguların başlangıcından 15-45 gün sonradır. Bu dönemde koroner arter vaskülitisi oturmuş, eş zamanlı olarak trombosit sayısı artmış ve hiperkoagülabilité gelişmiştir (37).

Aynı zamanda hastalarda yaş büyüdükçe tanı almada gecikmede artış nedeniyle koroner arter lezyonu gelişimi ve mortalite riski yükselmektedir (38). Erişkin dönemde yapılan retrospektif incelemelerde de Kawasaki hastalığının uzun dönem etkileri ile ilgili bilgiler elde edilmektedir. San Diego merkezli çalışmada 2005-2009 yılları arasında incelenen erişkin dönemi akut koroner hastalıklarının %5'inin altında Kawasaki hastalığı nedeni KAA saptanmıştır (39). Kawasaki hastalığının otoimmün hastalıklar ve kanser arasındaki ilişkisinin incelendiği bir çalışmada; Kawasaki hastalarında uzun vadeli iskemik kalp hastalığı riski, otoimmün hastalık ve kanser risklerinde ve ayrıca tüm bu nedenlere bağlı ölümlerde artış olduğu bildirilmiştir (40).

Türkiye'den bildirilen önde gelen serilerde kaybedilen vaka bildirilmemiştir (4, 26, 27, 29).

2.3. Kawasaki Hastalığında Etiyoloji ve Patogenez

Kawasaki hastalığında birçok etken öne sürülmesine karşın hala tam olarak etiyolojisi aydınlatılamamıştır. Hastalık gelişiminde bakteri, virüs ve riketsiya nedenli enfeksiyonlar, bazı kimyasallar, deterjanlar gibi alerjenler, ev tozu akarları neden olarak ileri sürülmüştür. Japonya ve Amerika gibi ülkelerde kış ve ilkbahar mevsimlerinde belirgin artış gösterilmesi, belirli periyotlarda epidemilerin saptanması enfeksiyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (6, 41).

Chang ve arkadaşlarının 2004-2010 yılları arasında Kawasaki hastalığı tanısı ile izledikleri 226 çocuktan aldıkları solunum yolu sürüntü polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) sonuçlarını değerlendirmesinde; Kawasaki hastalığı tanısı ile izledikleri çocuklarda kontrol grubuna göre PZR pozitifliği daha sık saptanmıştır. Etken olarak enterovirüs, adenovirüs, koronavirüs ve rhinovirüs için Kawasaki hastalığı vakalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla saptandığı bildirilmiştir (42). Bir olgu sunumunda aynı zamanlarda Kawasaki hastalığı tanısı almış 9 aylık kız ve 7 yaşındaki iki kardeşte parvovirus IgM pozitifliği bildirilmiştir (43). Bir başka olgu sunumunda 4 yaşındaki inkomplet Kawasaki hastalığı tanısı almış olguda mumps virüs birlikteliği gösterilmiştir (44). Moreira ve arkadaşlarının 7 yaşındaki komplet Kawasaki olgusunda hastalık ile parainfluenza virüs tip 3 birlikteliğini bildirmiştir (45).

Türkiye’den bildirilen çalışmalarda da enfeksiyöz etkenler olası neden olarak ortaya sürülmüştür. Türkay ve arkadaşları Kawasaki hastalığı ile ilişkili Epstein Bar virüs ve varisella zoster virüs enfeksiyonu saptamıştır (46). Güç ve arkadaşları Kawasaki olgusunda sitomegalovirüs enfeksiyonu saptamıştır (47). Giray ve arkadaşları Kawasaki hastalığında adenovirus, koronavirüs OC43/HKU1 ve parainfluenza virus tip 3 PZR pozitifliği bildirmiştir (48). Yozgat ve arkadaşları 13 yaşındaki Kawasaki şok sendromu olan bir olguda mumps virüs birlikteliği göstermiştir (49).

Hayward ve arkadaşları Washington’da 1987-2007 yılları arasındaki 995 Kawasaki hastasında yaptıkları çalışmada; anne yaşının 35 ve üzeri olması, erken süt çocuğu döneminde hastane yatışı ve bakteriyel enfeksiyon nedeniyle erken süt çocuğu döneminde hastane yatışı özelliklerini sonraki yıllarda gelişen Kawasaki hastalığı riskini artıran nedenler olarak saptanmıştır (50).

Hastalığın yaşamın ilk aylarında nadir olması, anneden transplasental yolla geçen antikorların koruyucu etkisine bağlı olabilir (41). Almanya’da yapılan 308 Kawasaki hastalığı vakası, 326 kontrol grubunda yapılan bir çalışmada D vitamini desteği ve anne sütü almanın koruyucu olduğu gösterilmiştir (51). 1999-2013 yılları arasında başvuran, tanı anında 6 aydan büyük olan ve yaşamın ilk 6 ayında anne sütü alan 249 Kawasaki hastasının retrospektif bir kohort çalışmasında; 6 ay veya daha uzun süre emzirmek, toplamda daha kısa ateş süresi ve daha düşük kalıcı koroner arter lezyonları geliştirme riski (%7.8’e karşı %20.2) ile ilişkilendirilmiştir (52).

Bir derlemede sanitize edici ajanların, antibiyotiklerin ve formüla beslemenin artan kullanımı nedeniyle daha steril veya temiz modern yaşam ortamlarının, düşük Ig G ve yüksek Ig E seviyelerine yol açarak Kawasaki hastalığına risk oluşturduğu bildirilmiştir (53) (Tablo 3).

Tablo 3. Kawasaki hastalığında epidemiyolojik risk faktörleri (53)

Faktör	Kawasaki hastalığına etkisi
İyi sosyoekonomik çevre ➤ Yüksek gelir ➤ Daha küçük nüfuslu aile ➤ Kentsel yaşam	Risk
Kentsel alanlar	Risk
Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ➤ Preterm doğum ➤ Düşük doğum ağırlığı	Risk
Aşı	Koruyucu
Anne sütü	Koruyucu

Başka bir çalışma da düşük vitamin D seviyesinin Kawasaki hastalığında IVIG direnci ile ilişkisi olduğunu göstermektedir (54). Çeşitli çalışmalarda vitamin D eksikliğinin Kawasaki hastalığında koroner arter lezyonlarında artışa neden olduğu öne sürülmektedir (55).

Homosistein yüksekliğinin koroner arter hastalıkları açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda vitamin B12 kullanımının homosistein seviyesini düşürerek indirekt yolla koroner arter hastalığı riskini azalttığı belirtilmektedir (56-58).

Atopik çocuklarda Kawasaki hastalığının 10 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir (59).

Kawasaki hastalığının tüm etnik gruplarda görülmesine rağmen özellikle Asya ülkelerinde daha yüksek oranlarda saptanması genetik etmenlerin de etiyojide önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (60). Genetik çalışmalarda bazı genler aday olarak bildirilmiştir. Bunlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Kawasaki ile ilişkili aday genler (61, 62)

Cytokines
IL-1 β , IL-1Ra, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, MCP-1, TGFB2, TGFBR2, SMAD
Chemokines
CXCR1, CXCR2, CX3CR1, CCR2, CCR3, CCR5, CCL3LI
Matrix metalloproteinases
MMP2, MMP3, MMP9, MMP12, MMP13, TIMP2
Fc fragment of IgG, low affinity
FCGR2A, FCGR2B, FCGR3A, FCGR3B
HLA
Bw15, Bw22J, Bw22J2, Bw44, Bw51, B35, B37, Cw09, DRB3*031+
Others
MTHFR, CRP, SLC11A1, UGT1A1, AGTR1, VEGFA, VEGF2, ACE, HMOX1, CD14, CD40, MICA, PAFAH, eNOS, iNOS, MBL

Ayrıca farklı genlerdeki ve gen bölgelerindeki birkaç tek nükleotid polimorfizmi (SNP'ler), aile bağlantısı ve genom ilişkilendirme çalışmalarında yer almıştır. Bunlar; kaspaz 3 (CASP3), inositol 1,4,5-trifosfat kinaz-C (ITPKC), CD40 ve B-hücresi lenfoid kinaz (BLK)dır.

İnositol 1, 4, 5- trifosfat 3 kinaz koroner arter tutulumunda artış ve immünglobulin tedavisine direnç ile ilişkili bulunmuştur (12). Yeni tanımlanmış immün belirteçlerden ALPL, EDEM2 ve HIST2H2BE ; Kawasaki hastalığında tanı göstergeleri olarak kullanılabilir (63).

Olguların %1' inde pozitif aile öyküsü vardır (64, 65). Ailede ilk olgu görüldükten sonra kardeşlerde ilk bir yıl içinde %2,1 oranında görülmüştür (66). Monozigot ikizlerde

ise görülme oranı %13 bulunmuştur (66-68). İndekslerin ve ikizlerin kardeşlerinde daha yüksek Kawasaki hastalığı oranları ortamdaki patojenik maddeye maruz kalma ve genetik yatkınlıkla ilgilidir. Matsubara ve arkadaşları bir ailede 6 yıl içinde 3 kardeşte toplamda 5 defa Kawasaki hastalığının ortaya çıktığını bildirmiştir (69). Japonya’da yapılan bir çalışmada rekürrens oranı %3 olarak belirtilmiştir (70).

2.4. Kawasaki Hastalığında Patoloji

Kawasaki hastalığı, özellikle orta büyüklükteki müsküler arterleri ve daha çok koroner arterleri etkileyen multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Kawasaki hastalığı arteriyopatisi, birbiri ile ilişkili üç vaskülopatik süreçle karakterize edilir. Bu süreçler;

1. Akut nekrotizan arterit; en ciddi vakalarda intima ve medyanın nekrozu ile sonuçlanan ve dev anevrizmalara neden olabilen bir nötrofilik süreçtir. Ciddi anevrizmaların oluşumuna yol açmasına rağmen kendi kendini sınırlayan tek evredir.

2. Subakut/kronik arterit; makrofajların, lenfositlerin, plazma hücrelerinin ve eozinofillerin infiltrasyonu ile ortaya çıkar. Bazı hastalarda aylarca yıllarca devam edebilir. Koroner arterler gibi orta çaplı arter segmentlerini ve venler dahil tüm damarları etkileyebilir.

3. Luminal myofibroblastik proliferasyon ise modifiye medial düz kas hücrelerinde proliferasyon ile ilerleyici arteriyel stenoza neden olabilen bir süreçtir. Üç sürecin tümü aynı koroner arterin bitişik veya bitişik olmayan segmentlerinde gözlenebilir veya farklı koroner arterleri etkileyebilir (71).

Koroner arter hasarının sonuçları lezyonların ciddiyetine bağlı olarak değişir. Hafif dilate ve inflame arterler normale dönebilir. Büyük sakküler anevrizmaların, intima, media ve elastik kısmını kaybetmiştir. Kalan adventisya ise yırtılabilir ya da tromboza neden olabilir.

Fusiform anevrizmalar, luminal myofibroblastik proliferasyon nedenli tromboz veya progresif darlık geliştirebilir. Dev anevrizmalar genellikle medyanın neredeyse tamamını kaybetmiştir, sadece adventisya kenarı kalmıştır. Bu anevrizmalar, kalan

adventisyaya en yakın en eski trombüsün organizasyonu ve kalsifikasyonu ile art arda trombüs tabakaları geliştirir.

Dev anevrizmalar ateşin başlamasından sonraki ilk 2-3 hafta içinde nadiren yırtılabilir. Luminal myofibroblastik proliferasyonun neden olduğu darlık kaynaklı akut miyokard enfarktüsü veya ilerleyici tromboz görülebilir.

Japonya'da son 50 yıldaki pediatrik vaskülit ölümleri üzerine yapılan bir araştırma, bu ölümlerin büyük çoğunluğunun Kawasaki hastalığının sonucu olduğunu ve ölüm oranlarının, IVIG tedavisinin ortaya çıktığı dönemde belirgin şekilde azaldığını göstermiştir (72).

2.5. Klinik Özellikler

2.5.1. Kawasaki hastalarında tanı kriterleri

Kawasaki Hastalığı tanısı klinik özelliklere göre konulmaktadır. Beş ya da daha fazla gün süren ateş (ateşin başladığı gün 1. gün) ve 5 klinik özellikten en az 4 tanesinin bulunması ile komplet (klasik, tipik) Kawasaki hastalığı tanısı konulur (73). McCrindle ve arkadaşlarının geliştirdiği algoritmada; en az 5 gün süren ateşe ilave olarak 2 ya da 3 klinik kriter varlığında ve eşlik eden 3 ve daha fazla destekleyici laboratuvar bulgusu varsa inkomplet Kawasaki hastalığı olarak tanımlanmakta, laboratuvar bulgusu üçten az ise EKO' da pozitif bulgu olması kriteri sağlanmakta ve inkomplet KH tanısı konulmaktadır ve tedavi önerilmektedir (5). Tanı kriterleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Kawasaki tanı kriterleri (5, 25, 73)

Komplet Kawasaki Tanı Kriterleri En az 5 gündür devam eden ateşe varlığına ilave olarak aşağıdaki 5 kriterden 4'ü olmalı 1. El ve ayak değişiklikleri: Akut dönemde el ayası, ayak tabanında ödem, Subakut fazda (2. ve 3. haftalarda) el ve ayak parmaklarında soyulma 2. Dudak ve ağız içi mukozasında değişiklikler: Eritematöz ve çatlamış dudaklar, çilek dili görünümü 3. Bilateral bulbar konjunktivit 4. Servikal lenfadenopati (genellikle tek taraflı 1,5 cm çapından büyük) 5. Döküntü: Polimorf ekzantem (veziküler ve büllöz olmayan)
İnkomplet Kawasaki Tanı Kriterleri Beş günden uzun süren ateş varlığında tanı kriterlerinden 2 ya da 3 kriter sağlandığı durumda CRP>3 mg/dL ve /veya ESH>40 mm/sa ise aşağıdaki laboratuvar bulgularından 3 ve üzerini sağlayanlar inkomplet Kawasaki hastalığı tanısı alırlar. 1. Anemi (hastanın yaşına göre) 2. Trombositoz (>450.000/mm³ yedinci günden sonra) 3. Albumin <3 g/dL 4. Alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği 5. Lökosit sayısı (WBC)>15.000/ mm³ 6. Piyüri (her sahada>10 lökosit)

Kawasaki hastalığı vakalarının yaklaşık %90'ında oral mukoz membran bulguları %70-90'ında polimorf döküntü, %50-85'inde ekstremitte değişiklikleri, %75'in üzerinde oküler değişiklikler ve %25-70'inde servikal lenfadenopati görülür (4, 74-76).

2.5.2. Kawasaki hastalığının klinik özellikleri

Ateş, Kawasaki hastalığının temel özelliğidir. Ateş, antipiretik ajanlara minimum düzeyde yanıt verir ve hastalığın seyrinde çoğunlukla 38.5°C'nin (101,3°F) üzerinde kalır. Öte yandan, ateş aralıklı da olabilir ve bu durumda ebeveynler tarafından gözden kaçırılabilir. Bu nedenle, uzamış, açıklanamayan ateşi ≥ 5 gün olan tüm çocuklarda tanı düşünülmeli, ancak Kawasaki hastalığı ile uyumlu başka bulguları olan görünüşte afebril çocuklarda yine de Kawasaki hastalığından şüphelenilmelidir. Yoshino ve arkadaşları koroner arter dilatasyonu gelişen iki afebril Kawasaki olgusu bildirmiştir (77).

Limbusun korunduğu ve eksüda içermeyen bilateral konjonktivit önemli ve spesifik bir klinik işarettir ve sıklıkla klinik tanı koymaya yardımcı olur (Şekil 5). Ağırlıklı olarak bulbar konjonktivit, tipik olarak ateşin başlamasından sonraki günler içinde başlar. Hastaların %89 kadarında görülebilir (78). Çocuklar da sıklıkla fotofobi mevcuttur. Ayrıca oküler bulguları olan çocukların %70 kadarında ön üveit gelişebilir (75, 79). Üveitin varlığı, Kawasaki hastalığında benzer prezantasyonlara sahip diğer hastalıklardan daha sık görüldüğünden, Kawasaki hastalığı tanısı için daha fazla kanıt sağlar.



Şekil 5. Bilateral konjonktivit (Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Acili - Hasta yakınından izin alınmıştır)

Mukozit genellikle Kawasaki hastalığı ilerledikçe belirginleşir. Eritematöz ve çatlamış dudaklar ve "çilek dili" karakteristiktir (Şekil 6). Çilek dili, filiform papillaların dökülmesinin ve iltihaplı glossal dokunun soyulmasının bir sonucudur. Oral mukozitin bu belirtileri tek başına, çok hafif bir biçimde ortaya çıkabilir veya hiç oluşmayabilir. Veziküller veya ülserler gibi ayrı ağız lezyonları ve tonsillar eksüda Kawasaki hastalığı dışında bir hastalık sürecini düşündürür (80).



Şekil 6. Çatlamış dudak ve çilek dili görünümü (49)

Kawasaki hastalığının deri bulguları polimorftur. Döküntü genellikle hastalığın ilk birkaç gününde, tipik olarak perineal eritem ve deskuamasyon olarak başlar, bunu gövde ve ekstremitelerde maküler, morbiliform veya target şeklinde deri lezyonları izler (Şekil 7). Veziküler veya büllöz lezyonlar genellikle gözlenmez, ancak Kawasaki hastalığı daha önce sedef hastalığı olduğu fark edilmeyen çocuklarda psoriaziform döküntüleri tetikleyebilir (81).



Şekil 7. Döküntü (49)

Ekstremitelerdeki değişiklikler genellikle en son ortaya çıkar. Çocuklarda el ve ayak dorsumunda sertleşmiş ödem; avuç içi ve ayak tabanlarında yaygın eritem gelişir.

Kawasaki hastalığının nekroz dönemi genellikle ellerin ve ayakların periungual bölgesinde başlayan tabaka benzeri pullanma ve lineer tırnak kıvrımları (Beau çizgileri) ile karakterizedir. Kawasaki hastalarında periungual deskuamasyon prevalansının %68-98 arasında değiştiği bildirilmiştir (82). El ayak değişiklikleri Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. El ve ayaklarda ödem ve soyulma (83)

Servikal lenfadenopati, Kawasaki hastalığının tanı kriterleri içinde en az görülen bulgusudur. Lenfadenopati görülenlerde öncelikle sternokleidomastoid kasların üzerini örten anterior servikal nodları tutma eğilimindedir (84). Hastaların yaklaşık yarısında

mevcuttur. Genellikle tek taraflıdır (Şekil 9). Sert olup 1,5 cm çapından büyüktür. Boynun ultrason görüntülemesi tipik olarak bir üzüm salkımı gibi düzenlenmiş çok sayıda ayrı lenf nodu ortaya çıksa da, sıklıkla yalnızca tek bir büyük lenf nodu palpe edilebilir (85).

Diffüz lenfadenopati veya diğer retiküloendotelyal tutulum belirtileri (örn: splenomegali) alternatif tanılar düşünülmelidir.



Şekil 9. Tek taraflı servikal lenfadenopati (49)

Artrit, Kawasaki hastalarının %7,5-25'inde bildirilmiştir (86, 87). Çin'de 1420 Kawasaki hastasında yapılan bir çalışmada artrit hastalarının %10,6'sında saptanmıştır. Aynı çalışmada artrit gelişen 151 hastanın 101'inde (%66,9) oligoartiküler tutulum, 50 hastada (%33,1) poliartiküler tutulum izlenmiştir. Erken başlangıçlı artrit ve geç başlangıçlı artrit sırasıyla 123 (%81,45) ve 28 (%18,54) hastada gözlenmiştir. Artritli Kawasaki hastalarında inflamatuvar belirteç seviyeleri önemli ölçüde arttığı ve artriti olanlarda (%7,28), artriti olmayanlara (%2,75) kıyasla daha yüksek bir koroner arter anevrizması insidansı gözlemlenmiştir ($p = 0.003$).

Kawasaki hastalığında artritin kendi kendini sınırladığı, sekel bırakmadığı ve ek ilaç gerektirmediği izlenmiştir. Artritli Kawasaki hastalarının, artriti olmayan hastalara göre koroner arter anevrizmaları olma olasılığı daha yüksek olması nedeniyle Kawasaki hastalığında eklemlerin incelenmesi önemlidir (88).

Bacille Calmette-Guérin aşılama bölgesinde eritem (Şekil 10), Kawasaki hastalarının %49,87'sinde bulunmuştur. BCG aşı yerinde endurasyonun mikobakteri ısı şok proteini HSP65 ile insandaki homoloğu olan HSP63 arasındaki çapraz reaksiyon nedeniyle olduğu öne sürülmüştür (89).



Şekil 10. BCG aşı bölgesinde endurasyon (89)

702 Kawasaki hastası ile yapılan bir çalışmada steril piyüri hastaların %9’unda saptanmış ve aynı çalışmada steril piyüri olan hastalarda daha şiddetli bir inflamatuvar yanıt olduğu ve IVIG direnci ve orta/dev koroner arter anevrizması geliştirme olasılıkları daha yüksek olduğu bulunmuştur (90).

Kawasaki hastalığına spesifik olmayan diğer semptomlar, tipik mukokutanöz özelliklerin gelişmesinden 7-10 gün önce, genellikle hastalığın prodromu sırasında ortaya çıkar. Bunlardan; ishal, kusma veya karın ağrısı hastaların %61’inde, irritabilite hastaların %50’sinde (Kawasaki hastalığında daha büyük çocuklarda irritabilite yerine letarji daha sık görülür) yalnız kusma hastaların %44’ünde, öksürük veya burun akıntısı hastaların %35’inde, azalmış oral alım hastaların %37’sinde, eklem ağrısı hastaların %15’inde görülür (5, 91).

Gastrointestinal tutulumu olan hastalarda radyolojik çalışmalarda sıklıkla psödoobstrüksiyon vardır. Gastrointestinal semptomların Kawasaki hastalığının tipik özelliklerinden önce ortaya çıkması tanıyı geciktirebilir ve gereksiz cerrahi girişimlere yol açabilir (92).

Fasiyal sinir paralizi, Kawasaki hastalığında oldukça nadirdir ve insidansı sadece %0,9-1.3’tür. Ancak bir çalışmada Kawasaki hastaları arasında fasiyal paralizisi olanlarda olmayanlara göre koroner arter lezyonu gelişme riski anlamlı olarak artmıştır (93).

Geçici sensörinöral işitme kaybı (20-35 dB) akut Kawasaki hastalığının sık görülen bir komplikasyonudur ve bazı hastalarda salisilat toksisitesi ile ilişkili olabilir. Kalıcı sensörinöral işitme kaybı nadirdir (94).

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), Kawasaki hastalığının nadir görülen, yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur. MAS gelişen Kawasaki hastalarında artmış

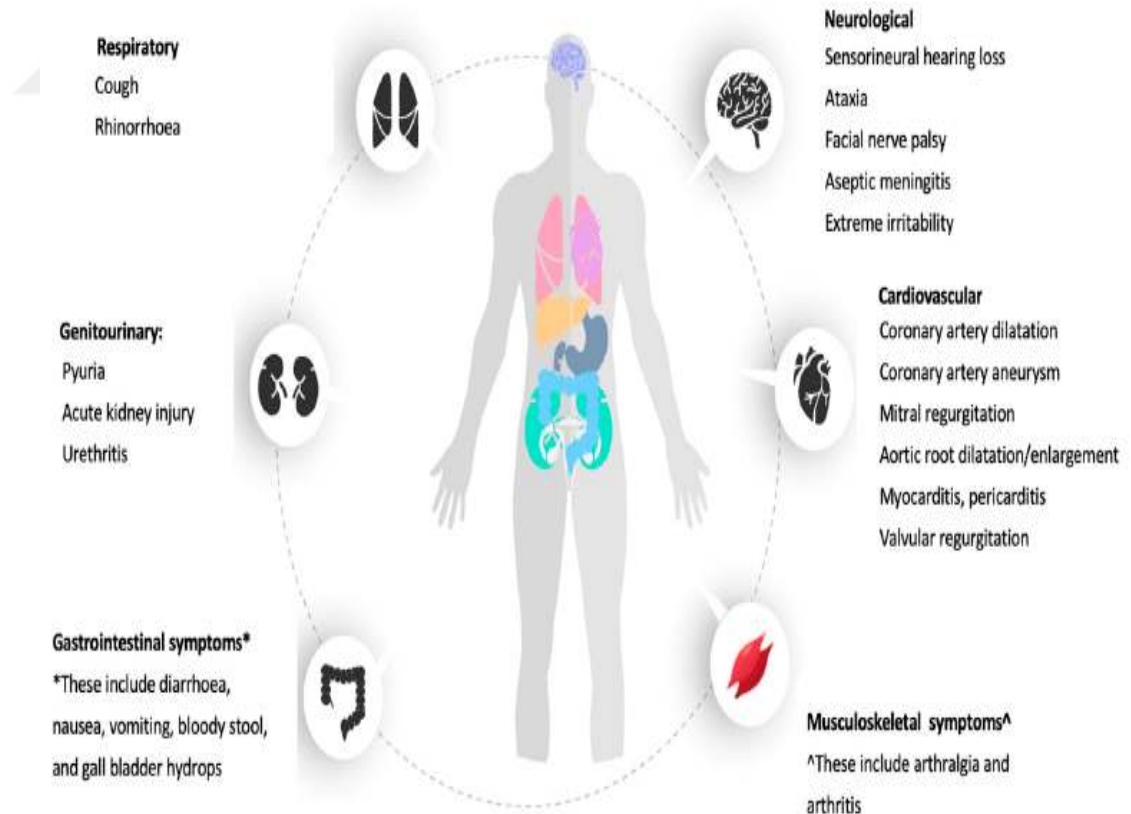
IVIG direnci ve koroner komplikasyonlar ile ilişkilidir. 10 günden uzun süren ateş, Kawasaki hastalığında MAS gelişimi ile yüksek oranda ilişkilidir. MAS gelişen Kawasaki hastalarının üçte ikisinden fazlasında splenomegali gözlenir. Trombositopeni genellikle makrofaj aktivasyon sendromunun en erken laboratuvar bulgusudur. Hiperferritinemi, Kawasaki hastalığında makrofaj aktivasyon sendromunu saptamak için oldukça spesifik ve duyarlıdır; bu nedenle Kawasaki hastalarında açıklanamayan klinik alevlenmeler varsa ferritin düzeylerine bakılmalıdır. Kawasaki hastalığında makrofaj aktivasyon sendromunun yeterince tanınmadığı göz önüne alındığında, dirençli Kawasaki hastalığını gizli/subklinik MAS olarak değerlendirmek gerekebilir (95).

Tanı kriteri olmayan fakat Kawasaki hastalığında görülebilen belirti ve bulgular Tablo 6 ve Şekil 11’de özetlenmiştir.

Tablo 6. Kawasaki hastalığında görülen tanı kriteri olmayan klinik özellikler (5)

Kardiovasküler
Myokardit, perikardit, valvüler regürjitasyon, şok Koroner arter anomalileri, Sistemik arter anevrizması Aort kökü genişlemesi EKG’de uzamış PR intervali veya nonspesifik ST ve T dalga değişiklikleri, aritmi Reynaud fenomeni, periferik gangren
Solunum Sistemi
Akciğer grafisinde peribronşial ve/veya interstisyel infiltrasyon Pulmoner nodul
Gastrointestinal Sistem
İshal, kusma, karın ağrısı Hepatit, sarılık Safra kesesi hidropsu, pankreatit
Kas-İskelet Sistemi
Artrit, artralji (sinovial sıvının pleostozu)
Sinir Sistemi
Aşırı iritabilite Aseptik menenjit

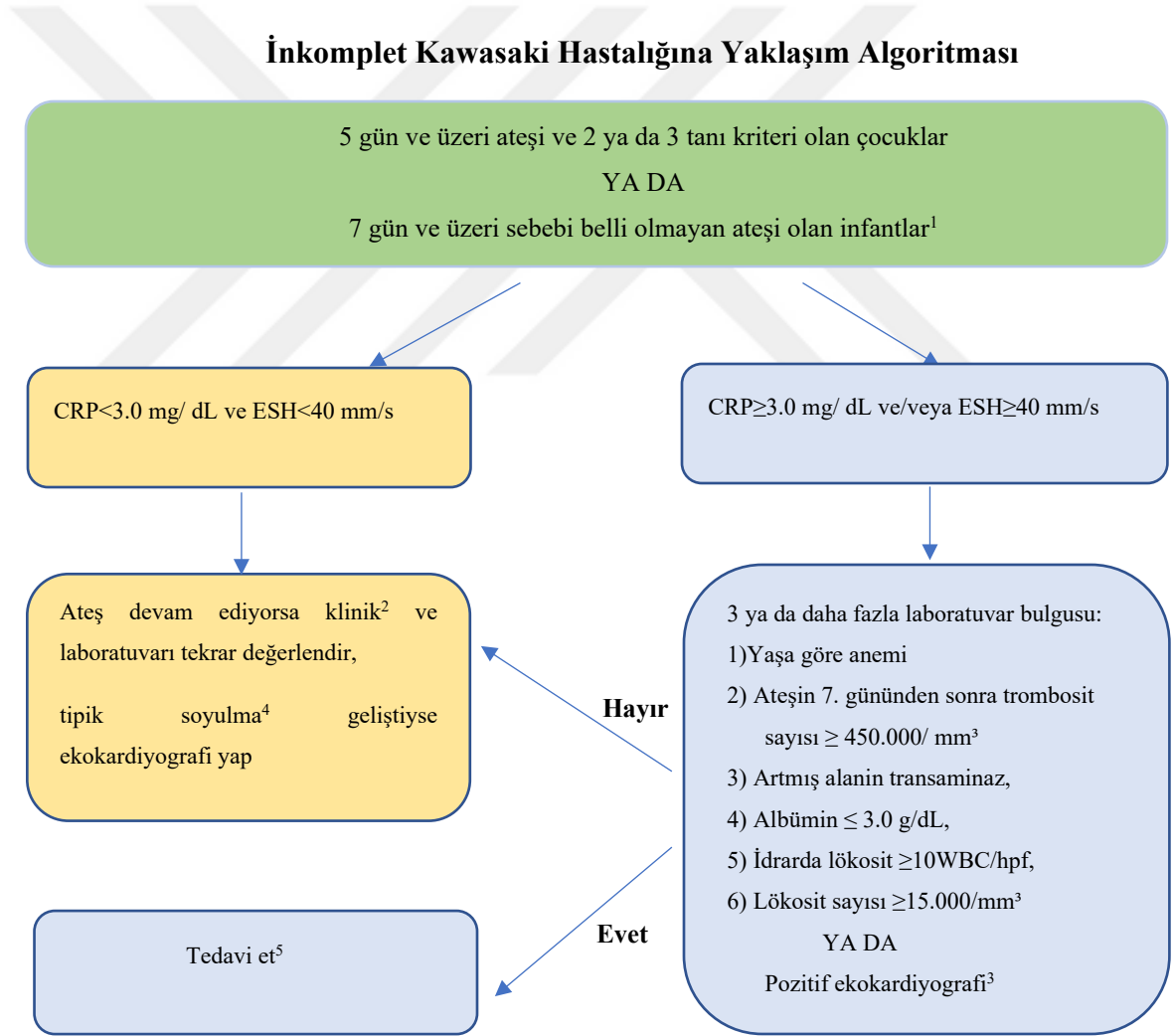
Fasiyal sinir paralizi Sensorinöral işitme kaybı
Genitoüriner Sistem
Üretrit, meatit, hidrosel
Diğer
Gluteal bölgede deskuamasyon ve raş Retrofaringeal flegmon BCG aşısı yerinde eritem veya endurasyon Anterior üveit



Şekil 11. Kawasaki hastalığında görülen tanı kriteri olmayan klinik özellikler (96)

2.5.3 İnkomplet (nonklasik, atipik) Kawasaki hastalığı

5 günden daha uzun süre ateşi olan çocukların Kawasaki hastalığı kriterlerin tamamını karşılamaması durumunda inkomplet veya atipik Kawasaki hastalığı tanımı ortaya çıkmıştır. Uzamış ateş ve tanı kriterlerinden birinin olması durumunda inkomplet Kawasaki hastalığı düşünülmeli ve KAA açısından EKO planlanmalıdır. Fakat koroner arter değişikliklerinin ilk hafta henüz ortaya çıkmamış olma olasılığı nedeniyle Kawasaki hastalığı dışlanmamalıdır. Bu hastalar için 2004'te Amerikan Kalp Birliği tarafından yaklaşım algoritması geliştirilmiştir. Bu algoritma Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. İnkomplet Kawasaki hastalığına yaklaşım (5)

1. 6 aylık veya daha küçük süt çocuklarında 7 gün ve üzeri ateş durumunda klinik kriterler bulunmasa bile laboratuvar tetkikleri yapılmalı ve inflamasyonu gösteriyorsa ekokardiyografi çekilmelidir. Bu çocuklarda koroner arter anormallikleri gelişme riski yüksektir.

2. Hastanın klinik değerlendirmesi Kawasaki kriterlerine göre yapılmalıdır. **(Tablo 5)** Hastada eksüdatif konjuktivit, eksüdatif farenjit, jeneralize lenfadenopati, büllöz ve veziküler döküntüler olması durumunda Kawasaki hastalığından başka tanılar düşünülmelidir.

3. Ekokardiyografi şu üç durumun birinin varlığında pozitif kabul edilir:

a) LAD veya RCA'nın z skorlamasının ≥ 2.5 olması

b) Japon Sağlık Bakanlığı'nın kriterlerine göre anevrizma ile uyumlu lezyon tespit edilmesi

c) Perivasküler parlaklık, damarın incelmesinin gözlenmemesi, sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, mitral yetersizlik, perikardiyal efüzyon ve LAD veya RCA z skorunun 2-2.5 olması durumlarının üçünün gözlenmesi

4. Tipik soyulma tırnak yataklarından başlamaktadır.

5. Ekokardiyografi pozitif ise, ateşin başlamasından sonraki 10 gün içinde tedavi verilmelidir. Devam eden inflamasyonun klinik ve laboratuvar bulguları (C-reaktif protein [CRP], eritrosit sedimentasyon hızı [ESR]) varlığında ateşin onuncu gününden sonra da tedavi verilmelidir.

2.5.4. Lenf nodu bulgularının öncelikli izlendiği Kawasaki hastalığı

Kawasaki hastalığı bazen sadece ateş ve lenfadenopati bulguları ile ortaya çıkabilir. Lenf nodu öncelikli adı verilen bu durumda vakanın ayırıcı tanısı zorlaşır. Hastalar sıklıkla bakteriyel veya viral lenfadenit tanısı alır. Bu durum Kawasaki hastalığı tanısı gecikebilir. Ayırıcı tanıda ateşin ve lenfadenopatinin antibiyoterapiye cevap vermemesi, Kawasaki hastalığına ait diğer semptomların gelişmesi ve radyolojik ipuçları yol göstericidir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografide Kawasaki hastalığında çok sayıda lenf nodunda büyüme, retrofaringeal ödem ve flegmon sıklıkla saptanırken bakteriyel lenfadenitte hipoekoik tek bir lenf nodu saptanır. Lenf nodu öncelikli Kawasaki hastalığı; bakteriyel lenfadenit ve komplet Kawasaki hastalarına göre daha büyük çocuklarda görülür, ateşin devam ettiği gün sayısı daha fazladır. Bir çalışmada bakteriyel lenfadeniti olan hastalarla karşılaştırıldığında, lenf nodu öncelikli Kawasaki hastalığında daha düşük lökosit, hemoglobin ve trombosit sayıları ve daha yüksek MNS, CRP, ESR ALT ve GGT seviyeleri izlenmiştir. Aynı çalışmada lenf nodu öncelikli Kawasaki hastalarında %33'unun bakteriyel adenit veya abse tanısı aldığı saptanmıştır (85) .

2.5.5. Kawasaki hastalığının kardiyak tutulum özellikleri

Kawasaki hastalığı tedavi olmaksızın ortalama 12 gün süren ateş ve akut inflamasyon belirtileri ile tipik olarak kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Ancak kardiyak tutulum Kawasaki hastalığının en önemli klinik tablosudur. Kawasaki hastalığının majör komplikasyonu, dilatasyon, anevrizma ve/veya stenoza içerebilen koroner arter anormallikleridir. Kardiyovasküler bulgular, Kawasaki hastalığının tanı kriterlerinin bir parçası değildir, ancak Kawasaki hastalığını taklit eden durumların çoğunda kalp tutulumu olmaması nedeniyle tanıyı destekler. Hastalığın ilk haftası ile 10 günü arasındaki kardiyak belirtiler, ateş ve gallop seslerinin derecesiyle orantılı olmayan taşikardiyi içerebilir (6). Hastalar ayrıca akut fazda deprese ventriküler fonksiyon, kapak yetersizliği ve perikardiyal efüzyonlar geliştirebilir. Bu fizik muayene bulguları, Kawasaki hastalığı olan çocuklarda görülen lenfositik miyokarditin sonucudur.

Kawasaki hastalığı olan çocukların yaklaşık %30'unda saptanan perikardiyal efüzyon nedeniyle kalp sesleri derinden gelebilir. Bu tür efüzyonlar genellikle küçüktür; önemli sıvı koleksiyonları ve tamponad nadirdir. Koroner arter tutulumundan bağımsız olarak kapak fonksiyon bozuklukları hastaların yaklaşık %25'inde görülür ve en sık genellikle mitral kapak tutulur. Klinik olarak ciddi mitral yetmezliği olan çocuklarda sternumun sol alt kenarı ve apeksin ortasında en iyi duyulabilen pansistolik üfürüm saptanabilir (97).

Gelişmiş ekokardiyografik teknikler ve koroner arter çapları için yaş ve cinsiyet normlarının daha iyi anlaşılmasıyla, Kawasaki hastalarının yaklaşık %30'unda tanı anında koroner arter dilatasyonu olduğu bulunmuştur (97, 98). Frank anevrizmaları genellikle hastalığın 10. gününe kadar görülmez. Sistemik arterlerde de anevrizmalar görülebilir, en sık görüldükleri yerler aksiller, popliteal ve iliak arterlerdir. Ağır hastalarda, özellikle küçük bebeklerde, en karakteristik olarak brakial arterleri tutan diğer viseral olmayan orta büyüklükteki arterlerin iğ şeklinde anevrizmaları gelişebilir. Bunlar, genişlemiş lenf nodları ile karıştırılabilmelerine rağmen, aksillada kolayca palpe edilebilir veya görülebilir. KAA Kawasaki hastalığının en ciddi komplikasyonudur.

KAA Z-skoruna göre sınıflandırılır (cinsiyet ve vücut yüzey alanı için ayarlanmış popülasyon ortalama koroner çapının altındaki veya üstündeki standart sapmaların sayısı) (Tablo 7). KAA tipik olarak hastalık başlangıcından sonraki ilk 4-6 hafta içinde artar ve

sonraki 2 yıl içinde yaklaşık yarısı normal lümen çapına geriler. Bir anevrizmanın normal lümen çapına (Z-skoru <2) gerileme olasılığı, en güçlü şekilde maksimum çapıyla ilişkilidir. Dev anevrizmaların (5 yaşın altındaki çocuklarda Z-skoru >10, tipik olarak <4 mm iç çap olarak tanımlanır) gerileme olasılığı en düşüktür. En yüksek morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidirler. Bu tür anevrizmaların %50 kadarı tıkanarak miyokard enfarktüsüne, aritmilere veya ani ölüme yol açar.

Tablo 7. Kawasaki hastalığı olan çocuklarda koroner arter anormalliklerinin sınıflandırılması (5, 99)

SINIFLAMA	KORONER ARTER ANORMALLİĞİNİN BOYUTU
Tutulum yok	Z-skoru her zaman <2
Sadece dilatasyon	Z-skoru 2 ila 2,5 arasında veya başlangıçta <2 ise, takip sırasında Z-skorunda ≥ 1 azalma
Küçük anevrizma	Z-skoru $\geq 2,5$ ila <5
Orta anevrizma	Z-skoru ≥ 5 ila <10 ve internal lümen çapı <8 mm
Geniş veya dev anevrizma	Z-skoru ≥ 10 veya internal lümen çapı ≥ 8 mm

Mevcut çalışmalarda rapor edilen, artan KAA riski ile ilişkili faktörler arasında şunlar yer alır (100-102)

- ✓ Geç tanı
- ✓ IVIG ile gecikmiş tedavi
- ✓ Bir yaşımdan küçük veya dokuz yaşımdan büyük olmak
- ✓ Erkek cinsiyeti
- ✓ Ateş ≥ 14 günden uzun sürmesi
- ✓ Serum sodyum konsantrasyonu <135 mEq/L
- ✓ Hematokrit <%35
- ✓ Lökosit sayısı >12.000/mm³

Kawasaki hastalığında koroner arter anevrizmalarının sıklığı ve buna bağlı mortalite, intravenöz immün globulin (IVIG) tedavisinin bir sonucu olarak çarpıcı biçimde azalmıştır (103). Hastalığın ilk 10 günü içinde IVIG ile tedavi edilen hastalarda koroner arter anevrizması gelişme riskinde yaklaşık %75'lik bir azalma ve mortalitede yüzde %95'in üzerinde bir azalma vardır. IVIG döneminde Kawasaki hastalarının yaklaşık dörtte birinde KAA meydana gelirken, bu hastaların çoğunda gerçek anevrizmalar değil, küçük, geri dönüşümlü koroner arter dilatasyonu vardır

Hafif ile orta derecede ventriküler disfonksiyon, Kawasaki hastalığının akut fazı sırasında ekokardiyografide yaygın olarak görülür. Nadiren, ciddi şekilde deprese olabilir. Akut faz sırasında deprese ventriküler fonksiyon, hidrasyon ile daha belirgin hale gelen bir S3 gallop olarak ortaya çıkabilir. Nadir durumlarda kalp yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Deprese ventriküler fonksiyon, doğrudan miyokardiyal inflamasyondan (yani miyokardit) veya sistemik inflamatuvar yanıtın dolaylı negatif inotropik etkilerinden kaynaklanabilir. IVIG ile tedavi genellikle normal ventriküler fonksiyonu hızla eski haline getirir (104). Öte yandan, özellikle IVIG almayan çocuklarda akut hastalıktan yıllar sonra bile endomiyokardiyal biyopside bazen lenfositik infiltratlar veya fibrozis görülür (105). Ayrıca miyokard enfarktüsü sonrası koroner arter anevrizması olan hastalarda iskemik kardiyomiyopati gelişebilir.

Ek olarak, infantlar, azalmış perfüzyon nedeniyle el ve ayaklarda soğuk, soluk veya siyanotik parmaklara sahip olabilir. Gangren, nadir durumlarda, bu akut dönemde el veya ayak parmaklarının kaybına neden olabilir.

2.5.6. Kawasaki hastalığının klinik seyri

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

Birinci dönem akut dönemdir. Ateş ve diğer Kawasaki hastalığı bulgularının görüldüğü dönemdir 1-2 hafta sürer.

İkinci faz subakut dönemdir. Subakut dönem 3 hafta kadar sürer. Trombositoz, deskuamasyonlar ve KAA gelişimi görülür. Bu dönemde koroner arter anevrizması ve koroner arter trombozuna bağlı miyokard infarktüsü ve ani ölüm riski fazladır.

Üçüncü ve son dönem ise konvelesan dönemdir. 6-8 hafta sürer. Bu dönemde klinik bulgular geriler ve ESR yüksekliği normale döner.

2.5.7. Kawasaki hastalığında laboratuvar özellikleri

Kawasaki hastalığı, belirlenmiş tanı kriterlerine dayanan klinik bir tanıdır. Laboratuvar bulguları, spesifik olmamasına rağmen, özellikle klasik klinik belirtiler olmadığında Kawasaki hastalığı tanısını desteklemede faydalıdır. Tablo 8’de Kawasaki hastalığının farklı evrelerinde görülen birkaç yaygın laboratuvar bulgusunu özetlenmektedir (106, 107).

Tablo 8. Kawasaki hastalığında ortak laboratuvar bulguları

WBC> 15,000 / mm ³ (immatür nötrofil hakimiyetinde)
Hemoglobin: yaşa göre anemi
PLT> 450,000/ mm ³ (3. haftada pik)
ESR>40 mm/h
CRP> 3.0 g/dL
Albümin <3.0 g/dL
Ferritin, ALT ve GGT yüksekliği
İdrar lökosit> 10 her sahada
Beyin omurilik sıvısında hipoglikorasi ve/veya yüksek protein içermeyen mononükleer pleositoz

Kawasaki hastalarının çoğu tipik olarak akut fazda lökositoz (artmış immatür ve matur granülositler) ile kendini gösterir. Lenfosit sayıları tipik olarak Kawasaki hastalığının akut fazı sırasında düşer, ardından konvelesan döneminde çarpıcı biçimde yükselir. 587 Kawasaki hastasında yapılan bir çalışmada Nötrofil/Lenfosit oranının koroner anevrizma gelişen veya IVIG direnci olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (108). Hastalığın erken döneminde, nötrofil hakimiyetinden ziyade lenfositik bir tam kan sayımı, viral bir hastalığı daha çok düşündürür.

Anemi başka bir yaygın bulgudur ve normositik ve normokromik olma eğilimindedir. Birkaç çalışmada hemoglobin, Kawasaki hastalığı şok sendromunda diğer Kawasaki hastalarına göre daha düşük bulunmuştur (109, 110). Hastalığın ilk 2 haftasında hastaların yarısında yaş ortalamasının ikiden fazla standart sapma altında hemoglobin konsantrasyonları izlenmiştir. Tablo 9’da yaşa göre normal değerler gösterilmiştir.

Tablo 9. Çocuklarda hemotolojik parametrelerin normal değerleri (111)

Yaş	Hemoglobin (g/dL)		Hematokrit (%)		MCV (fL)		RDW (%)	
	Alt Sınır	Üst Sınır	Alt Sınır	Üst Sınır	Alt Sınır	Üst Sınır	Alt Sınır	Üst Sınır
6 ay ila <2 yaş	11.0	13.5	31	42	73	85	12.3	15.6
2- 6 yaş	11.0	13.7	34	44	75	86	12.0	14.6
6 -12 yaş	11.2	14.5	35	44	78	90	11.9	13.8
12 yaş ila <18 yaş								
Kadın	11.4	14.7	36	46	80	96	11.9	14.6
Erkek	12.4	16.4	40	51	80	96	11.9	13.7

Trombositoz, semptomların ilk haftasından sonra sık görülür; üçüncü haftada zirveye ulaşır ve subakut ila konvelesan fazında normalleşmeden önce $1.000.000/\text{mm}^3$ 'a (ortalama $\sim 700.000 \text{ mm}^3/\text{e}$) ulaşabilir. Bazı çalışmalarda, trombositoz derecesi, Kawasaki hastalığında koroner arter lezyonları riski ile ilişkilidir. Öte yandan, bazı Kawasaki hastalarında tüketim koagülopatisi nedeniyle trombositopeni geliştirir. Bu hastalar, özellikle koroner arter lezyonlarının gelişimi olmak üzere, önemli ölçüde artmış morbidite ve mortalite riski altındadır (112).

Akut faz reaktanları, Kawasaki hastalığı olan hemen hemen her hastada değişen derecelerde yükselir.

CRP yüksekliği, ESR'den çok önce düzelir. Bununla birlikte, daha şiddetli hastalığı olan hastalar, haftalarca sürekli olarak yüksek CRP seviyelerine sahip olabilir. Birkaç çalışmada CRP, Kawasaki hastalığı şok sendromunda diğer Kawasaki hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (109, 110). CRP/Albümin oranı bir çalışmada IVIG direnci olan Kawasaki hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (113). IVIG ile tedavi

genellikle ESR'yi yükseltir. Enflamasyonun IVIG tarafından kontrol edilmesi, CRP'deki düşüşü hızlandırarak, tedavi edilen bir çocukta bunu hastalık aktivitesinin daha kullanışlı bir belirteci haline getirir.

Ferritin, Kawasaki hastalığı gibi inflamatuvar durumlarda genellikle normalin üst sınırının beş katından daha az yükselen bir akut faz reaktanıdır. Makrofaj aktivasyon sendromunda çok daha yüksek değerler, tipik olarak >5000 ng/mL görülür. Bu büyüklükteki yükselmeler, esasen Kawasaki hastalığı zemininde gelişen makrofaj aktivasyon sendromunu düşündürmelidir. Kawasaki hastalığının bu ciddi ancak nadir komplikasyonu, IVIG tedavisine artan direnç ve artan koroner arter lezyonları riski ile ilişkilidir.

Serum transaminazları veya gama-glutamil transpeptidaz yükselmeleri hastaların %40-60'ında görülür (114).

İdrar tahlilinde hastaların %80 kadarında steril bir piyüri gösterebilir (115). Piyüri genellikle üretral orijinlidir ve bu nedenle kateterizasyon ile elde edilen idrar analizlerinde gözden kaçabilir. WBC'ler polimorfonükleer lökositler değildir ve bu nedenle lökosit esterase için dipstick testleri ile saptanmaz. Bu nedenle, Kawasaki hastalığından şüphelenilen çocukların bu karakteristik özelliği tespit etmek için mikroskopik inceleme için torba idrar örneği alması gerekir (116).

Kawasaki hastalığındaki artrit bulgusu olan eklemlerin artrosentezinde, başlıca nötrofiller olmak üzere 125.000-300.000 WBC/mm³ ile tipik olarak bir pleositoz görülür (87).

Kawasaki hastalarında çeşitli enfeksiyöz ve inflamatuvar koşullarda sıklıkla gözlemlendiği gibi, yüksek trigliserit ve LDL ve düşük HDL dahil olmak üzere serum lipid profillerinde önemli değişiklikler gelişir. Normale dönüş genellikle haftalar içinde gerçekleşir (5).

Hiponatremi (serum sodyum <135 mEq/L) görülebilir ve artmış koroner arter anevrizması riski ile ilişkilidir (100). Bazı çalışmalarda hiponatremi, Kawasaki hastalığı şok sendromunda diğer Kawasaki hastalarına göre daha fazla görülmüştür (109, 110).

Bazı çalışmalar, akut fazda Kawasaki hastalığının yardımcı bir tanısal belirteci olarak N-terminal brain natriüretik peptidinin kullanılmasını önermektedir. Kawasaki hastalığı şüphesi olan açıklanamayan uzun süreli ateşi olan hastalarda pediatrik acil

serviste kullanımı önerilmiştir. Ancak, pozitif sonuç için spesifik olmayan bir testtir (117).Yakın tarihli bir çalışmada, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve onun asetil-hidrolazının (PAF-AH) Kawasaki hastalığını öngörmeye kullanımını araştırılmıştır. Bu çalışmada yazarlar, kontrollere kıyasla Kawasaki hastalarında akut fazda PAF ve PAF-AH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır (118).

2.6. Kawasaki Hastalığında Ayırıcı Tanı

Benzer klinik özelliklere sahip diğer hastalıklar (Tablo 10), Kawasaki hastalığı tanısı konmadan önce düşünülmelidir, çünkü tanı kriterlerini karşılayan başlıca klinik bulgular spesifik değildir.

Bulaşıcı hastalıklar ve Kawasaki hastalığının diğer ayırıcı tanısında olan hastalıklar, Kawasaki hastalığında yaygın olarak bulunmayan aşağıdaki klinik özelliklere sahip olabilir (5).

- Eksüdatif konjonktivit (örn: adenovirüs)
- Eksüdatif farenjit (örn: streptokokal farenjit)
- Ağız içi lezyonlar (örn: Kızamıktaki Koplik lekeleri)
- Büllöz veya veziküler döküntü (örn: Stevens-Johnson sendromu)
- Generalize lenfadenopati (örn: Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu)

Bu bulgulardan herhangi birinin varlığı ve/veya ateşin olmaması Kawasaki hastalığı dışında bir tanıyı düşündürmelidir. Dikkat çekici bir şekilde, bir çalışmada Kawasaki hastalığı olan çocukların %33'ünde hem viral hem de bakteriyel enfeksiyonlar eşzamanlı saptanmıştır. Toronto'da 129 Kawasaki hastasının retrospektif analizinde, tanı anında olan enfeksiyonun tedaviye yanıtı ve koroner arter tutulumunu etkilemediği izlenmiştir (119). Enfeksiyonun olması, Kawasaki hastalığı tanısının konmasını engellemez.

Kawasaki hastalığının ayırıcı tanısı şunları içerir (Tablo 10):

•Kızamık, ekovirüs, adenovirüs ve EBV – Bu viral hastalıklar mukokutanöz inflamasyonun birçok belirtisini paylaşabilir, ancak tipik olarak sistemik inflamasyona dair daha az kanıta sahiptirler ve genellikle Kawasaki hastalığında görülen ekstremitte değişikliklerinden yoksundurlar. Ek olarak, EBV tipik olarak bir poliklonal gammopatiye

neden olurken, Kawasaki hastalığında serum immünoglobulin G genellikle düşük veya düşük normaldir (120).

Adenovirüsler (özellikle C türü) tonsilla veya adenoid dokusunda persiste edebilir, sonraki ateşli bir hastalığının tanısında kafa karıştırıcı olabilir (121). Ateşi, eksüdatif farenjit, eksüdatif konjonktiviti ve solunum PZR testiyle adenovirüs için pozitif olan bir nazofaringeal numunesi olan bir hastada Kawasaki hastalığı tanısı çok olası değildir; ancak eksüdatif olmayan farenjitli bir hastada adenovirüs saptanırsa Kawasaki hastalığı tanısı yine de düşünülmelidir. Adenovirüs enfeksiyonunda Kawasaki hastalığının diğer tanısal özelliklerinden el ve ayaklarda eritem ve ödem, çilek dili ve perineal deskuamasyon genellikle gözlenmez (122).

● Toksin aracılı hastalıklar, özellikle A grubu streptokok enfeksiyonları (örneğin, kızıl ve toksik şok sendromu) – Stafilokokal toksik şok sendromu olan hastalarda bazen konjonktival eritem olsa da bunlarda genellikle Kawasaki hastalığında olan oküler ve eklem tutulumu yoktur. Toksik şok sendromu olan hastalarda genellikle genel ödem vardır. Kawasaki hastalarında olduğu gibi ödem nadiren el ve ayaklarla sınırlıdır. Kızıl hastalığı olan hastalarda periungual deskuamasyon olabilir. Kawasaki hastalığının bazı klinik özellikleri olan ve pozitif hızlı test veya kültür pozitifliği olan çocuklarda 24 ila 48 saatlik etkili antibiyotik tedavisinden sonra (streptokok taşıyıcıları) hastalarda antibiyotik yanıtı olmaması durumunda Kawasaki hastalığı tanısı tekrar düşünülmelidir.

● Kayalık dağlar benekli ateşi ve leptospirosis – Baş ağrısı ve gastrointestinal şikayetler tipik olarak bu enfeksiyonların belirgin özellikleridir

● SJS veya serum hastalığı gibi ilaç reaksiyonları – Bunlar Kawasaki hastalığını taklit edebilir, ancak Kawasaki hastalığındaki üveitten ziyade SJS'de keratit gibi oküler belirtiler olabilir. Ayrıca, enflamasyonun laboratuvar belirteçleri genellikle normaldir veya sadece hafifçe yükselmiştir.

● Sistemik juvenil idiyopatik artrit (JIA) – Bu durumdaki çocuklar genellikle Kawasaki hastalığının konjonktival ve oral bulgularından yoksundur. Lenfadenopati de jeneralizedir ve Kawasaki hastalığından farklı olarak splenomegali eşlik edebilir. Sistemik JIA genellikle perikardit dışında kardiyak tutulum ile ilişkili olmasada, sistemik JIA'lı çocuklarda orta derecede koroner tutulumu (Z-skoru <3.0) olan bildirilmiş birkaç olgu sunumu vardır (123).

●Bakteriyel menenjit- Kawasaki hastalığı olan hastalarda aseptik menenjitin ayırt edici özelliklerini bakteriyel menenjit hastalarıyla karşılaştırıldığı 38 Kawasaki hastası ve 126 bakteriyel menenjit hastasının retrospektif olarak incelemesinde kusma ve ense sertliği bakteriyel menenjiti olan hastalarda daha yaygın bulunmuştur. Aseptik menenjiti olan Kawasaki hastaları, erken ateşli dönemde yüksek kan lökosit sayıları ve C-reaktif protein seviyeleri izlenmiştir. BOS glukozu, aseptik menenjiti olan Kawasaki hastalarına kıyasla bakteriyel menenjiti olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (124).

●Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C): Çocuklarda COVID-19 genellikle hafif seyreder. Bununla birlikte, nadir durumlarda çocuklar ciddi şekilde etkilenebilir ve klinik belirtiler yetişkinlerden farklı olabilir. Nisan 2020'de Birleşik Krallık'tan gelen olgu sunumlarında, çocuklarda COVID-19 ile ilişkili inkomplet Kawasaki hastalığına veya toksik şok sendromuna benzer bir durum bildirilmiştir (125). Bu durum çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak da adlandırılır. MIS-C ve Kawasaki hastalığı ile önemli ölçüde benzerlikleri vardır. Mevcut vaka serilerinde, MIS-C'li çocukların yaklaşık %40-50'si komplet veya inkomplet Kawasaki hastalığı kriterlerini karşılamıştır (126). Ancak;

MIS-C genellikle daha büyük çocukları ve ergenleri etkilerken, Kawasaki hastalığı tipik olarak infantları ve küçük çocukları etkiler.

MIS-C'de, Asyalı çocuklar vakaların yalnızca küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Buna karşılık, Kawasaki hastalığı Doğu Asya'da ve Asya kökenli çocuklarda daha yüksek bir insidansa sahiptir.

Mide-bağırsak semptomları (özellikle karın ağrısı) MIS-C'de çok sık görülürken, bu semptomlar Kawasaki hastalığında daha az belirgindir.

Miyokardiyal disfonksiyon ve şok, Kawasaki hastalığına kıyasla MIS-C'de daha sık görülür.

İnflamatuvar belirteçler (özellikle CRP, ferritin ve D-dimer), Kawasaki hastalığı ve Kawasaki Şok Sendromu ile karşılaştırıldığında MIS-C'de daha yüksek olma eğilimindedir. Ek olarak, mutlak lenfosit ve trombosit sayıları Kawasaki hastalığı ile karşılaştırıldığında MIS-C'de daha düşük olma eğilimindedir (127).

Tablo 10. Kawasaki hastalığında ayırıcı tanı

Viral Enfeksiyonlar	Ebstein barr virüs Adenovirüs Enterovirüs Kızamık Kızamıkçık Sitomegalovirüs Roseola infantum (6.hastalık) MIS-C
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Kızıl Leptospiroz Meningokoksemi Bakteriyel servikal lenfadenit İdrar yolu enfeksiyonu
Romatolojik Hastalıklar	Akut romatizmal ateş Juvenil idiyopatik artrit Behçet Hastalığı Sistemik lupus eritematozus Poliarteritis nodosa
Diğer	Toksik şok sendromları Stafilokokal haşlanmış deri sendromu Serum hastalığı Makrofaj aktivasyon sendromu Stevens-Johnson sendromu Aseptik menenjit Cıvaya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu (acrodynia)

2.7. Tedavi

Akut fazda tedavi ile inflamasyon ve arteriyel hasarı azaltmak ve koroner arter anormallikleri gelişenlerde trombozu önlemek hedeflenir.

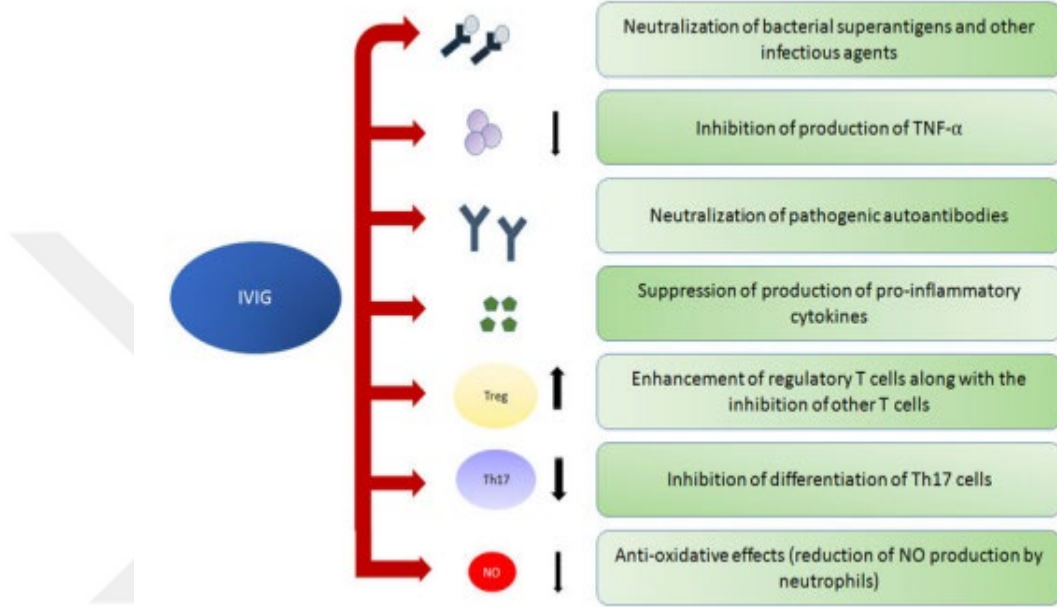
2.7.1 Primer tedaviler

Komplet KH veya inkomplet KH tanısı konan tüm çocuklar, tanı anında kontrendike olmadıkça IVIG ve asetil salisilik asit (ASA) ile tedavi edilir (41).

İntravenöz immün globulin (İVİG): Kawasaki hastalarında IVIG tedavisi kullanımı 1983'te bildirilmiştir (128). Randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler, IVIG tedavisinin ateşin başlamasından sonraki 10 gün içinde verilmesinin koroner arter anevrizması riskini yaklaşık %25'ten <%5'e düşürdüğünü saptamışlardır (6, 7). IVIG tedavisinin Kawasaki hastalığında görülen lenfositik miyokarditin hızlı düzelmesi gibi olumlu etkileri vardır. Yeni Kawasaki hastalığı tanısı konan hastaların tedavisi için önerilen IVIG dozu, bir randomize kontrol çalışmasında tek bir 2 g/kg dozun, günde 400 mg/kg/gün'lük beş dozla karşılaştırıldığında ateşin daha hızlı düşmesi, akut inflamasyonun laboratuvar bulgularının normalleşmesi ve düşük koroner arter anormallikleri riski açısından üstün olduğu saptanmıştır (120). AHA ve AAP kılavuzları, Kawasaki hastalarında hastalığın ilk 10 günü içinde ve mümkünse hastalığın ilk yedi günü içinde IVIG verilmesini önermektedir, çünkü Kawasaki hastalarında anevrizma gelişme oranı 9. günden sonra önemli ölçüde artmaktadır. Ancak ateşi, devam eden sistemik inflamasyon belirtileri ve/veya koroner arter anormallikleri olan hastalarda 10 gün sonrasında da verilebilir. IVIG, 8-12 saat boyunca tek bir infüzyon olarak verilir.

IVIG tedavisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. IVIG, ateşi ve C-reaktif protein ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarını azaltan genel bir anti-inflamatuar etkiye sahip gibi görünmektedir. Bununla birlikte, eritrosit sedimentasyon hızı IVIG tedavisinden sonra daha da yükselebilir, çünkü immünoglobulinler gibi pozitif yüklü proteinler, inflamasyonun derecesinden bağımsız olarak eritrositlerin sedimentasyonunu artırır (129). IVIG tedavisinin Kawasaki hastalığında iyileştirdiği olası mekanizmalar arasında sitokin düzeylerinin ve üretiminin modüle edilmesi, T hücre supresör

aktivitesinin artırılması, antikor sentezinin down regülasyonu ve anti-idiotipik antikorların sağlanması yer alır (130-132). Şekil 13’ te IVIG tedavisinin etkileri gösterilmiştir.



Şekil 13. Kawasaki hastalığında IVIG tedavisinin etkileri (133)

IVIG tedavisinin aseptik menenjit ve O kan grubu dışında kan grubu olan hastalarda coombs pozitif hemolitik anemi gibi yan etkileri görülebilir. Tedavi sonrası suçiçeği ve kızamık aşısı en erken 11 ay sonra yapılmalıdır (134).

Asetilsalisilik asit (ASA): Asetil salisilik asit, Kawasaki hastalığı tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. ASA önemli antiinflamatuvar aktiviteye (yüksek dozlarda) ve antiplatelet aktiviteye (düşük dozlarda) sahip olmasına rağmen, koroner anormalliklerin gelişme sıklığını azaltmamaktadır (135). Hastalığın akut fazında, günlük dört doza bölünmüş şekilde ASA verilir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki merkezlerde toplam 80-100 mg/kg/gün verilirken, Japonya ve Batı Avrupa'daki merkezlerde 30-50 mg/kg/gün verilir. Her iki ASA dozunun da üstün olduğunu gösteren hiçbir veri yoktur. Hastanın ateşi normale döndükten 48-72 saat sonra aspirin dozu antiagregan tedavi olan

günde 3-5 mg/kg/gün, tek doza geçilir. Bazı merkezlerde yüksek doz aspirin hastalığın 14. gününe kadar verilebilmektedir. Bir meta analizde Kawasaki hastalığının başlangıç tedavisinde düşük doz aspirin+IVIG kullanımının yüksek doz aspirin + IVIG kadar etkili olduğu gösterilmiştir (136). Antiagregan dozda aspirin tedavisine hastada koroner arter değişikliği olmadığı kanıtlanana kadar 6-8 hafta süreyle devam edilir. Koroner arter tutulumu olanlarda aspirin süresiz olarak antiagregan dozda verilmelidir (51). İbuprofen ile birlikte kullanımı, ASA tarafından indüklenen geri dönüşümsüz trombosit inhibisyonunu antagonize eder; bu nedenle, antiplatelet etkileri için ASA alan koroner arter anevrizmaları olan çocuklarda ibuprofen kullanımından genellikle kaçınılmalıdır (137).

Yüksek doz aspirin alanlarda kan salisilat düzeyi kontrolleri yapılması önerilmektedir.

ASA tedavisinin riskleri düşüktür ve yüksek transaminaz ile seyreden kimyasal hepatit, geçici işitme kaybı, doza bağlı hemolitik anemi ve nadiren Reye sendromu görülebilmektedir.

Reye sendromu yağlı dejeneratif karaciğer yetmezliği ve akut noninflamatuvar ensefalopati ile giden bir hastalıktır. Yüksek dozda aspirin kullanılan çocuklarda suçiçeği ve influenza enfeksiyonuyla birlikte Reye sendromu görülme riski fazladır. Düşük dozda aspirin kullananlarda ise risk bilinmemektedir. Bu nedenle uzun süreli ASA almakta olan 6 ay ile 18 yaş arasındaki çocukların ve aynı zamanda temaslı yakınlarının yıllık inaktif influenza aşısı olmalıdır. Suçiçeği aşısı için üretici firma aşı sonrasında 6 hafta süreyle asetilsalisilik asit alımının kesilmesini önermekle birlikte hastanın risk durumuna göre değerlendirme yapılması gerekmektedir. Kawasaki hastalarında suçiçeği ya da influenza olması olası ateşli bir hastalık geçirme ya da bu hastalıkları geçiren kişilerle karşılaşma durumunda, aspirin kesilerek yerine warfarin, klopidoğrel veya dipiridamol gibi başka bir antiagregan ilaç verilmelidir (5).

2.7.1.1. Primere ek tedaviler

Koroner arter anevrizmaları gelişimi açısından yüksek risk altında olduğuna inanılan hastalar, primer yardımcı tedaviden fayda görebilir.

Glukokortikoidler: Glukokortikoidlerin, IVIG direnci açısından yüksek risk altındaki Kawasaki hastalığı olan Japon hastalarda koroner arter anormalliklerinin oranını azalttığı gösterilmiştir (138). Ancak glukokortikoidlerin faydalarına ilişkin bulgular, Kawasaki hastalığı olan diğer hastalarda ve farklı glukokortikoid rejimlerinde değişkendir (139).

Kortikosteroid kullanımında ateş süresinin belirgin azalmış olduğu saptanmıştır. IVIG, ASA tedavisine intravenöz prednizolon (2 mg/kg/g) eklenerek tedavi edilen 178 çocukta yapılan prospektif randomize bir çalışmada steroid alan grupta koroner arter anormalliklerinde azalma, ateş süresinin kısalması ve CRP düzeylerinde daha hızlı düşüş bildirmiştir (140). Ancak IVIG tedavisinden 2-3 gün sonra glukokortikoid eklenmesi durumunda bu etkiler daha az görülmektedir.

İnfliximab: Japonya'dan yapılan ilk çalışmalar, akut Kawasaki hastalarının plazmasında yüksek proinflatuar sitokin TNF- α düzeylerini göstermişlerdir (141). Koroner arter anormallikleri geliştirmeye devam eden hastalarda TNF- α düzeyleri en yüksek bulunmuştur. TNF-a'ya yüksek afinite ile bağlanan kimerik bir monoklonal antikor olan Infliximab, pediatrik hastalar için onaylanan ilk anti-TNF-a monoklonal antikor tedavisidir.

Çok sayıda olgu sunumu ve küçük seriler, yüksek dirençli Kawasaki hastalığında inflamasyonu durdurmak için infliksimabın başarılı kullanımını tanımlamıştır. Bir çalışmada infliksimabın sistemik inflamasyon seviyelerini düşürmede etkili olduğu, ancak vaskülit baskılamada etkili olmadığı gösterilmiştir. IVIG ile başlangıç tedavisine infliksimabın eklenmesi güvenlidir ancak tekrarlayan ateşi önlemez (5).

Etanercept: Kuzey Amerika'da sekiz merkezde 201 hastayı kapsayan ve IVIG + etanercept ile IVIG + plasebo ile başlangıç tedavisini karşılaştıran randomize bir çalışma, tedavi direncinde genel olarak anlamlı bir fark göstermediğini saptamıştır (142). Etanercept ile ilgili başlatılan diğer çalışmalar devam etmektedir.

2.7.2. IVIG direnci

IVIG direnci; IVIG infüzyonu bitiminden 36 saat sonra ateşin hala devam etmesi durumuna denir. Bu oran %10 ile 20 arasında bildirilmiştir. Birçok çalışma IVIG direnci olan hastalarda koroner arter anormalliği açısından risk artışı olduğunu göstermektedir.

Pik IVIG direnci 1 yaş altında özellikle 9-11 ay aralığında görülmektedir (31). IVIG tedavisinin etki mekanizması tam bilinmediğinden IVIG direncinin immünolojik temeli de çözülememiştir. Fc gamma reseptör polimorfizmi gibi genetik sebepler IVIG direncinde rol oynamaktadır (143). Ayrıca 759 KH’ da yapılan bir çalışma sonucu P2RY12 rs6809699 polimorfizminin, IVIG direncini ön görmede bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (144). IVIG direncini öngörmede bazı skorlama sistemleri kullanılmaktadır (145-150). Bunlar Tablo 11’de gösterilmiştir. Harada 1991’de Tokyo’daki Kawasaki hastalarında yaptığı çalışmada kendi geliştirdiği Harada skorlama sisteminin Koroner arter lezyonu gelişmesi açısından duyarlılığını %90 bulunmuştur (146). Kobayashi skoru, Japonya’daki IVIG direnci olan Kawasaki hastası Japon çocukların %95’ini tanımlamıştır (147). Ancak IVIG direnci ve anevrizmalar için kullanılan Japon skorlama sistemleri Kuzey Amerika’daki Kawasaki hastaları üzerinde düşük özgüllüğe sahiptir (151). Bu nedenle Japonya dışındaki ülkelerdeki yüksek riskli çocukların tanımlanması için ileri incelemeye ihtiyaç vardır.

Tablo 11. Kawasaki hastalığı risk skorlama sistemleri (145-150)

Skorlama Sistemi	Parametreler	Puan değeri	Yüksek risk
Harada	BK>12.000/ mm ³	1	≥4 puan
	PLT<350.000/ mm ³	1	
	CRP>3 mg/dL	1	
	Hematokrit<%35	1	
	Albümin<3.5 g/dL	1	
	Yaş ≤ 12 ay	1	
	Cinsiyet: Erkek	1	
Kobayashi	Na≤133 mmol/L	2	≥4 puan
	Tedavi günü ≤4 gün	2	
	AST≥100IU/L	2	
	Nötrofil oranı≥%80	2	
	CRP≥10 mg/dL	1	
	Yaş≤12 ay	1	
	Plt≤300.000/ mm ³	1	

San Diego	Tedavi günü ≤4 gün	1	≥2 puan
	GGT ≥60 IU/L	1	
	zHb ≤-2	1	
	İT oranı ≥0,2	2	
Egami	Tedavi günü ≤4 gün	1	≥3 puan
	Yaş ≤6 ay	1	
	Plt ≤300.000/ mm ³	1	
	ALT ≥80 IU/L	2	
	CRP ≥8 mg/dL	1	
Sano	CRP ≥7 mg/dL	1	≥2 puan
	TB ≥0,9 mg/dL	1	
	AST ≥200 IU/L	1	
Formosa	Lenfadenopati	1	≥3 puan
	Albümin <3,5 g/dL	1	
	Nötrofil ≥ %60	2	

2.7.2.1. IVIG direnci tedavisi

İkinci doz IVIG verilmesi: IVIG tedavisinin doza bağlı etkisinden dolayı çoğu otorite 2. doz 2g/kg IVIG ile tedaviyi önermektedir. Bununla ilgili retrospektif çalışmalar mevcut olsa da yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur (152).

Kortikosteroid: Kortikosteroidler de Kawasaki hastalığının standart tedavisine yanıt vermeyen hastalarda kullanılabilir. Furukawa ve arkadaşları 63 IVIG dirençli hastanın 44'üne intravenöz metilprednizolon (30 mg/kg/g 3 gün) ardından 7 güne azaltılarak tamamlanan oral metilprednizolon vermiş, 19 hastaya da 2. doz IVIG vermiştir. Bu hastalar arasında koroner arter anormalliği ve tedavi başarısızlığı oranı benzer bulunmuştur (153). Ogata ve arkadaşları IVIG tedavisine dirençli 27 hasta için tedavi stratejilerinin etkinliğini karşılaştırdığı çalışmada 14 hastaya 2. doz IVIG (1 gün boyunca 2 g/kg) ve 13 hasta pulse intravenöz metilprednizolon (ardışık 3 gün boyunca 30 mg/kg) ile tedavi uygulamışlardır. Steroid grubundaki hastalarda daha kısa ateş süresi ve daha düşük tıbbi maliyet izlenmiştir (154). İlk veya ikinci doz IVIG tedavisine yanıt vermeyen hastalar için farklı steroid rejimlerini karşılaştıran hiçbir klinik çalışma olmamasına

rağmen, Japon çalışmalarında daha uzun steroid kürü ile ilişkili daha iyi sonuçların kalıcı vasküler inflamasyonun baskılanmasına bağlanabileceği varsayılmaktadır. Bu nedenle optimal steroid rejimi bilinmemektedir ve hem pulse steroid hem de uzun vadeli steroid tedavisi seçenekler arasında olmaya devam etmektedir.

İnfliximab: Retrospektif yapılan çalışmalara dayanarak, İnfliximab IVIG dirençli hastalar için ikinci bir IVIG infüzyonuna alternatif olarak düşünülebilir (155).

Diğer tedaviler

İkinci doz IVIG, steroid veya infliksimab infüzyonuna cevap veremeyen hastalarda, enflamasyonu kontrol etmek için ek tedavi uygulamak gerekir.

Ulinastatin: Ulinastatin üriner tripsin inhibitörüdür. Kanai ve arkadaşları 2011 yılında Japonya'da ulinastatinin Kawasaki hastalığına karşı etkinliğini bildirmiştir (156). IVIG tedavisine dirençli vakalarda ve koroner arter anomalileri ile ilişkili vakalarda gecikmiş yüksek elastaz seviyeleri hakkında çok sayıda rapor vardır. Nötrofillerin içinde ve dışında elastaz salgısını baskılayan ve inaktive eden ulinastatinin vasküler endotelial disfonksiyonu baskıladığına inanılır ve bir tedavi seçeneği olarak kabul edilir. IVIG ile kombinasyon halinde, ikinci seçenek destekleyici tedavi olarak kullanılabilir.

Siklosporin: Siklosporin T hücre aktivasyonunun sinyal iletiminde önemli bir rol oynayan kalsinörine bağlanan ve aktivasyonunu inhibe eden bir immünosupresif ajandır; ancak henüz akut evre Kawasaki hastalığının tedavisi için onaylanmamıştır. 2001 yılında Raman ve arkadaşları immünosupresif tedavide siklosporin kullanımının şiddetli Kawasaki hastalığına karşı etkili olabileceğini bildirmiştir (157). Daha sonra, Kawasaki hastalığına duyarlı genler (ITPKC, CASP3) 2008'den sonra başlıca Onouchi ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (158). İlk başta bu genlerin T hücrelerinde hücre aktivasyonunu baskılama işlevine sahip olduğuna inanılıyordu ve bu genlerdeki anormalliklerin neden olduğu T hücrelerinin aşırı aktivasyonunun Kawasaki hastalığının patolojisinde rol oynadığını düşündüler. Ancak son yıllarda bu genlerin sadece T

hücrelerinde değil aynı zamanda vasküler endotel hücrelerinde ve doğal bağışıklıkta görev alan hücrelerde de eksprese edildiği ortaya çıktı. 2011'de Suzuki ve arkadaşlarının siklosporinin kalsinörinin fosforilasyonunun ITPKC'nin down regülasyonuna etki ettiğini ve Kawasaki hastalığına karşı etkili bir tedavi olabileceğini düşünmüş ve bu nedenle IVIG dirençli vakalarına karşı siklosporinin kullanımını içeren bir protokol hazırlamış ve bir çalışmayı yürütmüştür. Siklosporin (4 mg/kg/gün), birinci basamak IVIG tedavisine dirençli hastalarda üçüncü basamak olarak oral yoldan uygulandı ve bunların arasında %78,6'sında ateşin düştüğü izlendi. Böylece siklosporinin etkili bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür (159). Hamada ve arkadaşlarının yaptığı “KAICA” çalışmasında; IVIG tedavisine karşı direnç gelişmesi beklenen vakalarda IVIG ve siklosporinin kombine kullanımı koroner arter sonuçları açısından güvenli ve yararlı bulunmuştur (160). Siklosporin veya takrolimus gibi kalsinörin inhibitörlerinin koroner arter anevrizması oranını düşürüp düşürmediğini belirlemek için daha fazla randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer monoklonal antikor tedavisi: İki olgu sunumunda, dirençli KH tedavisi için anakinranın başarılı bir şekilde kullanıldığı gösterilmiştir (161).

Plazma değişim tedavisi: Bazı klinik çalışmalarda plazma değişiminin IVIG tedavisine dirençli hastalarda etkili bir tedavi olup koroner arter anevrizmasının görülme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (162). Ancak diğer tedavilerden daha invaziv olması ve artmış riskleri nedeniyle, tüm tıbbi tedavilere yanıtız olan hastalar için plazma değişimi yapılmalıdır.

Sitotoksik ajanlar: Oral steroidlerle birlikte siklofosfamid gibi sitotoksik ajanlar, özellikle refrakter akut Kawasaki hastalığı olan koroner arter anevrizması gelişen hastalar için kullanılmıştır. Bu tedavi, diğer ciddi vaskülitleri tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır. Halyabar ve arkadaşları diğer ajanlara dirençli ilerleyici koroner arter anevrizması olan 7 erkek Kawasaki hastasında siklofosfamid kullanımının koroner arter anevrizma ilerlemesini önlediğini göstermişlerdir (163). Siklofosfamidin Kawasaki

hastalarında kullanımı için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle kullanımı sadece diğer ajanlara dirençli olan en ağır vakalarda olmalıdır.

Bir diğer sitotoksik ajan olan metotreksatın Kawasaki hastalığında C-reaktif proteini , eritrosit sedimentasyon hızını düşürdüğüne ve IL-1 ve IL-6 salınımını bloke ettiğine inanılmaktadır (164). Lee ve arkadaşları ilk olarak dirençli Kawasaki hastalığı olan 6 yaşındaki bir çocukta metotreksatın başarılı kullanımını bildirmiştir. Bu hastanın birden fazla IVIG dozuna yanıt vermediği daha sonra hastalığın 38. gününde deksametazon ile birlikte metotreksat başlandığı ve bu tedavi ile inflamasyonun kademeli olarak azaldığı saptanmıştır (165). Daha sonraki birkaç olgu sunumu, herhangi bir yan etki olmaksızın Kawasaki hastalığının metotreksat ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini de bildirmiştir (166, 167).

2.7.3. Trombozu önleme tedavisi

Koroner arter lezyonu olmayan hastalarda, hastalığın akut fazı boyunca düşük doz ASA tedavisine devam edilir. 6-8 haftalık takip sonrası kontrolde son ekokardiyografisinde herhangi bir olumsuz değişiklik görülmediği sürece ASA kesilebilir. Küçük koroner arter lezyonları olan hastalar tipik olarak bu dönemden sonra düşük doz ASA monoterapisine devam eder. Orta büyüklükte anevrizmaları olanlar ASA ve bir ADP reseptör antagonisti, yani klopidoğrel ile tedavi edilir. Kalıcı büyük veya dev anevrizmaları (iç lümen çapı ≥ 8 mm) olan çocuklar, bir antiplatelet ajan ve antikoagülan tedavi (warfarin veya LMWH) ile tedavi edilebilir. İkinci rejimler, pediatrik hematoloji uzmanları ile iş birliği içinde uygulanmaktadır. Siklooksijenaz yolunu kullanan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların asetilsalisilik asitin antiplatelet etkisine müdahale edebileceğini ve bunlardan kaçınılması gerektiğini belirtmek önemlidir. Kawasaki hastalığı ve koroner arter lezyonu olan çocuklarda 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri (statinler)nin rolünü değerlendiren çalışmalar devam etmektedir. Statinler bilinen kolesterol düşürücü etkilerine ek olarak inflamasyon, trombosit agregasyonu, pıhtılaşma ve endotel fonksiyonu üzerinde potansiyel yararlı etkilere sahip olabilir. Çalışmalarda hem güvenliği hem de tolere edilebilirliği gösterilmiştir ancak Kawasaki hastalığında rutin kullanımlarını önermeden önce uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (168). Büyük ve dev anevrizmalarda beta bloker kullanımı düşünülebilir.

2.8. Prognoz ve Uzun Süreli İzlem

Kawasaki hastalığı teşhisi konan çocukların prognozu, öncelikle tanı ve takip sırasında koroner arter tutulumunun yaygınlığına ve ciddiyetine bağlıdır. Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da vaka ölüm oranı %0,2'den azdır ve başlıca ölüm nedeni koroner arter oklüzyonundan kaynaklanan miyokard enfarktüsüdür (169). Kawasaki hastalığının teşhisi, tedavisi ve yönetimi için AHA 2017 kılavuzları, takip rehberliği için kullanılabilir ayrıntılı bir risk sınıflandırma şeması sağlar (5). Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Uzun süreli izlem algoritması (5)

Risk derecesi	İzlem sıklığı*	İndüklenebilir miyokard iskemisi değerlendirilmesi α	Ek kardiyolojik değerlendirme sıklığı	Kardiyovasküler Risk faktörü Değerlendirme +	Fiziksel aktivite &	Gebelik danışmanlığı
1: koroner etkilenme yok	4 hafta ile 12 ay arasında takipten çıkabilir	Önerilmez	Önerilmez	1.Yılda değerlendir	Her ziyarette danışmanlık	Değişiklik olmadan yaşa uygun danışma
2: sadece dilatasyon	Normalse 1 yıl sonra takipten çıkabilir, devam ediyorsa her 2-5 yılda bir değerlendir	Önerilmez	Önerilmez	1.Yılda değerlendir	Her ziyarette danışmanlık	Değişiklik olmadan yaşa uygun danışma
3.1: küçük anevrizma yeni oluşmuş ya da kalıcı	6. ayda değerlendir, sonrasında senelik takip	2-3 yılda bir	3-5 yılda bir düşün	1.Yılda değerlendir	Her ziyarette danışmanlık, teması sınırla	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler
3.2: küçük anevrizma, normale dönmüş veya sadece dilatasyon	1-3 yılda bir değerlendir (ekokardiyografi ihmal edilebilir)	3-5 yılda bir	Uyarılabilir iskemi varsa düşünülebilir	1.Yılda değerlendir, sonra her iki yılda bir	Her ziyarette danışmanlık	Değişiklik olmadan yaşa uygun danışma
4.1: Orta anevrizma, güncel veya kalıcı	3., 6. ve 12. ayda değerlendir sonra yıllık takip	1-3 yılda bir	2-5 yılda bir düşün	1.Yılda değerlendir	Her ziyarette danışmanlık, teması kısıtla, kendi kendini sınırlama	Doğum kontrolü ve gebelik için önlemler

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

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

*Öykü, fizik muayene, ekokardiyografi ve elektrokardiyografiyi içerir.

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

+ Her ziyarette genel sağlıklı yaşam danışmanlığı verilmelidir.

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

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda, Ocak 2011 - Ocak 2021 tarihleri arasında, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Kawasaki Hastalığı tanısı ile takip edilen, başka ek hastalığı olmayan 72 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi.

2019 yılında sağlam çocuk takibi ile Çocuk Sağlığı polikliniğine başvuran hasta grubu ile aynı yaş grubunda olan son 15 gün içinde ateşli hastalığı ve kronik bir hastalığı olmayan 72 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Nükleus ve Bizmed bilgisayar sistemlerindeki verilerden hastaların anamnez, fizik muayene, laboratuvar, ekokardiyografi bulguları, hastalığın komplikasyonları, uygulanan tedavi, hastalığın prognozu, mortalite ve morbidite bilgileri kaydedildi. Komplet Kawasaki hastalığı tanısı Amerikan Kalp Birliği tanı kriterleri olan beş günlük ateş ile en az dört (tek taraflı servikal lenfadenopati, bilateral eksüdatif olmayan konjonktivit, polimorfik ekzantem, orofaringeal mukoza ve dudak değişiklikleri, ekstremitelerde eritem, ödem ve soyulma gibi değişiklikler) kriterin varlığına dayanılarak konuldu. Klasik tanı kriterlerin hastalarda görülme sıklığı değerlendirildi. Ateşli ve 4'ten az klinik bulgusu ve koroner arter dilatasyonu veya anevrizması olan veya laboratuvar olarak sistemik enflamasyon bulgusunun (C-reaktif protein ≥ 3.0 mg/dL ve/veya ESR ≥ 40 mm/s) 3 yardımcı laboratuvar bulgusu ile birlikte olduğu vakalar (bunlar: (1) artmış alanin transaminaz, (2) albümin < 3.0 g / dL, (3) lökositüri (≥ 10 WBC/hpf), (4) yaş için anemi, (5) lökosit sayısı $\geq 15.000/\text{mm}^3$ ve (6) 7. günden sonra trombositoz ($\geq 450.000/\text{mm}^3$)) "İnkomplet" ya da "atipik" olarak değerlendirildi. Kardiyak tutulum olan hastalar grubuna hastaların EKO görüntülemesinden elde edilen koroner arter ekojenite artışı, koroner arter dilatasyonu, koroner arter anevrizması ve mitral yetmezlik dahil edildi. Koroner arter dilatasyonu veya anevrizması olan hastalar koroner arter tutulumu olarak kabul edildi.

IVIG 2 g/kg dozda 12 saatlik infüzyon şeklinde ve 80 mg/kg/gün dört doza bölünmüş olarak asetilsalisilik asit tedavisi verildi. Tedavi sonrasındaki 36. saatte ateş yanıtı olmayan hastalar dirençli olgular olarak kabul edildi ve ikinci doz IVIG uygulandı. Hastanın ateşi normale döndükten 48-72 saat sonra aspirin dozu 3-5 mg/kg/gün olacak şekilde tek doza düşüldü. Antiagregan dozda aspirin hastada

koroner arter tutulumu olmadığı gösterilene kadar 6-8 hafta süreyle devam edildi. Koroner arter tutulumu olanlarda aspirin antiagregan dozda devamlı olarak verildi. Mevsim, yaş, cinsiyet özellikleri, ateş-tanı şüphe, ateş-IVIG, hastane yatış günleri ve yoğun bakıma yatış durumu kaydedildi. Klasik tanı kriterleri dışında hastalarda görülen diğer klinik bulgular da belirlendi. Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı, kardiyak tutulum olan ve olmayan, koroner arter tutulumu olan ve olmayan, IVIG direnci olan ve olmayan hasta grupları laboratuvar, görülme sıklığı, yaş cinsiyet, klinik bulgular açısından karşılaştırıldı. Hastaların laboratuvar tetkiklerinden elde edilen NLR, PLR, LMR, MPV/L, MPV/PDW, MPV/PC, Hb/RDW, AST/ALT, Fibrinojen/Albümin, CRP/Albümin oranları hasta grupları arasında karşılaştırıldı. Tüm hastalar ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve hemogram parametreleri ve NLR, PLR, LMR, MPV/L, MPV/PDW, MPV/PC, Hb/RDW oranları karşılaştırıldı. Hastaların tanı konulduğu gün alınan kan tetkikleri 0. gün kabul edildi. Bu tarihten 10 günden sonrasında alınan laboratuvar tetkikleri hem tüm hastalarda hem de komplet ve inkomplet Kawasaki Hastalığı, IVIG direnci olan ve olmayan, kardiyak tutulumu olan ve olmayan hasta gruplarında karşılaştırıldı. Bu iki farklı günlerde alınan laboratuvar tetkiki parametre farkları da aynı gruplarda karşılaştırıldı. Viral serolojisi bakılan hastalar incelendi. Viral etkenlerin Ig M pozitifliğine göre hastalar sayısal ve % olarak belirlendi. Seroloji pozitifliğine göre hastalar komplet-inkomplet Kawasaki hastalığı, kardiyak tutulum ve IVIG direnci açısından karşılaştırıldı.

Etik kurul onayı

Çalışmamıza, hastanemizin etik kurulu tarafından 05.10.2021 tarihinde 2021/343 karar numarası ile onay verilmiş ve hasta ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

İstatistiksel yöntem

İstatistik analizlerin tamamı R yazılımı (versiyon 4.2.0) ile gerçekleştirildi (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Available online: <http://www.r-project.org/>). İstatistik analizlerde rstatix v0.7.0 ve gtsummary v1.6.0 paketleri kullanıldı (170, 171). Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile denetlendi. Sürekli değişkenler ortanca (min-maks veya 25.-75. çeyrek) ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak raporlandı. Kategorik değişkenler

frekans (yüzde) ile sunuldu. Sürekli veriler bağımsız gruplar için Mann Whitney U ve Student t-testi ile analiz edilirken bağımlı gruplar için Wilcoxon testi ve bağımlı gruplarda t testi ile analiz edildi. Kategorik veriler için gözlem sayısının yeterli olduğu durumlarda Pearson Ki-kare testi, gözlem sayılarının yetersiz olduğu durumlarda Fisher'in kesin testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

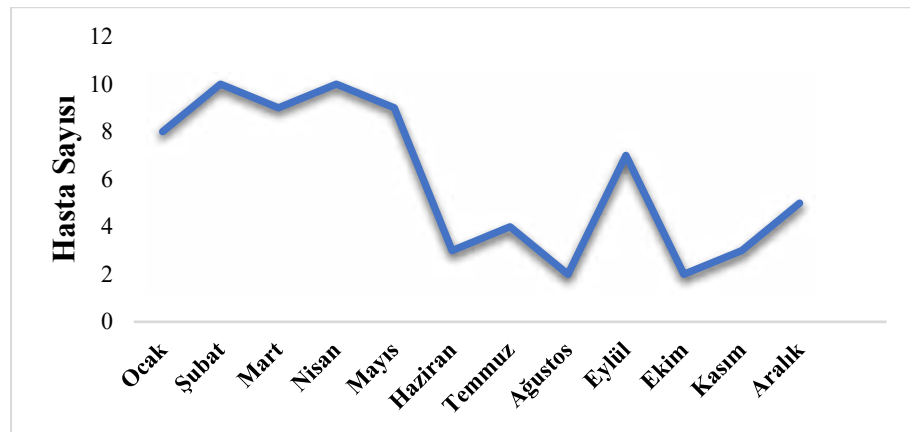


4. BULGULAR

Çalışmamızda 72 hasta ve 72 kontrol grubu olmak üzere toplam 144 çocuğun verileri değerlendirildi. Hasta grubunun 36 (%50)'si kadın iken 36 (%50)'si erkekti. Kadın /erkek oranı 1:1 idi. Kontrol grubu da benzerdi. 2 grubun toplamının yaş ortalaması $39.6 \pm 29,4$ ay, ortancası 31.5 (17.8-55) aydı. Hasta grubunda ortalama $39,6 \pm 30,9$ ayken ortancası 30 (19-56.2) aydı. Kontrol grubu yaş ortancası 38.5 (15.5-54.5) aydı. Hastaların %16,7 'si 1 yaş altında, %78'i ise 5 yaş altındaydı.

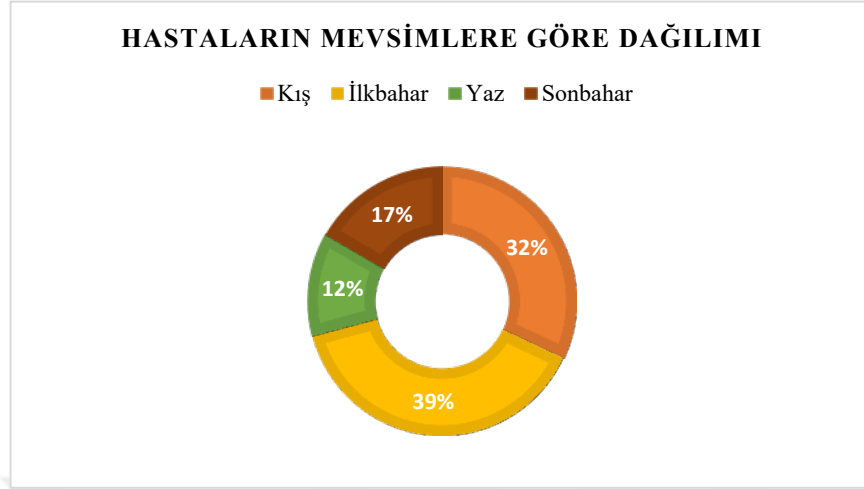
Ateş ile başvuru arasında geçen süre en az 1 gün en fazla 20 gün idi. Ortalaması $5,59 \pm 3,65$ gün idi. Ateş ile tanıdan şüphelenilen gün arasında geçen süre en az 3 gün en fazla 20 gün idi. Ortalaması $7,61 \pm 3,4$ gün idi. Ateş ile IVIG verilen gün arasında geçen süre en az 5 en fazla 20 gün idi. Ortalaması $8,03 \pm 3,4$ gün idi. Tüm hastalara tanı konduğu gün içinde (ateşin 5. günü ve sonrası) IVIG tedavisi verildi. Hastane yatış süresi ortalaması $6,55 \pm 4,01$ gün idi. 6 (%8,3) hastanın izleminde çocuk yoğun bakım yatışı gerekti. Çocuk yoğun bakımda izlenen hastaların 4 (%66)'ünde IVIG direnci görülürken 3 (%50)'ünde inkomplet Kawasaki vardı.

Hastaların başvuru ayları incelendiğinde 8 (%11,1)'i Ocak, 10 (%13,9)'u Şubat, 9 (%12,5)'u Mart, 10 (%13,9)'u Nisan, 9 (%12,5)'u Mayıs, 3 (%4,2)'ü Haziran, 4 (%5,6)'ü Temmuz, 2 (%2,8)'si Ağustos, 7 (%9,7)'si Eylül, 2 (%2,8)'si Ekim, 3 (%4,2)'ü Kasım ve 5 (%6,9)'i Aralık ayında olduğu görüldü (Şekil 14).



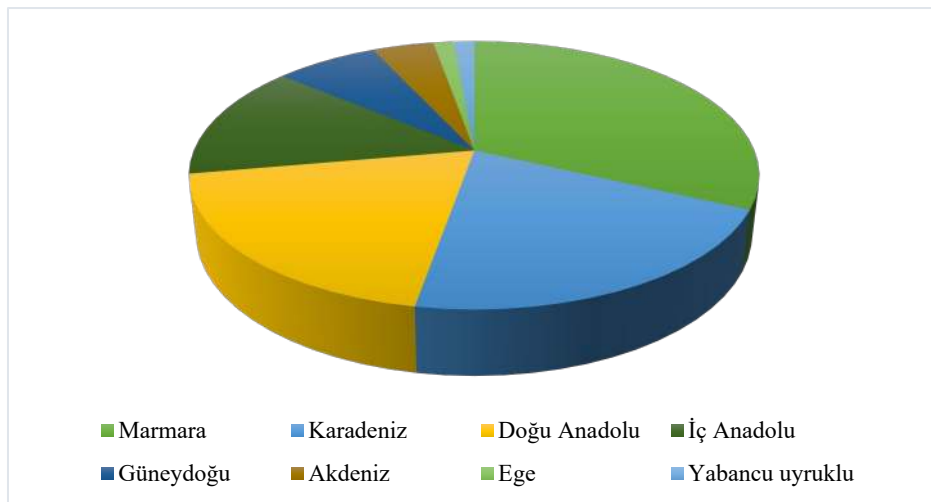
Şekil 14. Hastaların aylara göre dağılımı

Mevsimsel açıdan hastaların 28 (%38,9)'i ilkbahar, 23 (%31,9)'ü kış, 12 (%16,7)'si sonbahar, 9 (%12,5)'u yazın başvurdu (Şekil 15).



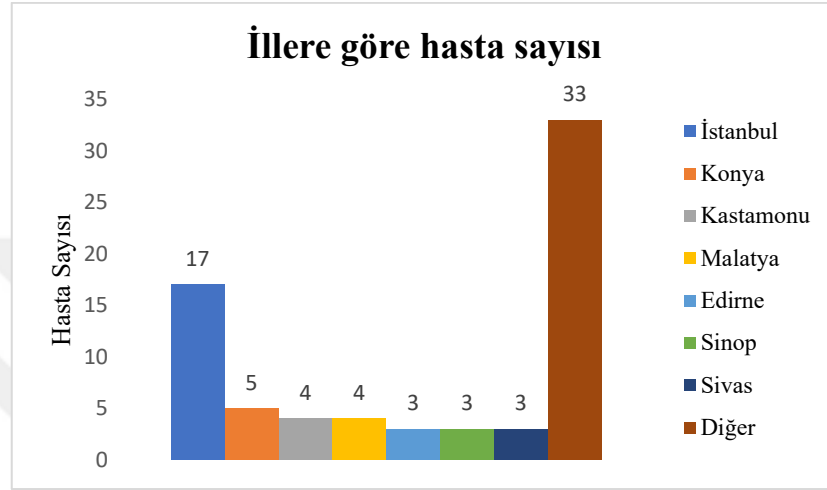
Şekil 15. Hastaların mevsimlere göre dağılımı

Hastaların geldiği bölgeler değerlendirildiğinde en yüksek başvuru yapılan bölge 23 (%31,9) hasta ile Marmara bölgesi olurken, onu sırasıyla 15 (%20,8) hasta ile Karadeniz, 14 (%19,4) hastayla Doğu Anadolu, 10 (%13,9) hastayla İç Anadolu, 5 (%6,9) hastayla Güneydoğu, 3 (%4,2) hastayla Akdeniz ve 1 (%1,4) hasta ile Ege bölgesi izledi. 1(%1,4) hasta ise yabancı uyruklu (Şekil 16).



Şekil 16. Hastaların geldiği bölgelere göre dağılımı

Hastaların geldiği iller incelendiğinde en yüksek başvuru 17 (%23,6) hasta ile İstanbul'dan yapılırken, onu sırasıyla 5 (%6,9) hasta ile Konya, 4 (%5,6) hasta ile Kastamonu, 4 (%5,6) hasta ile Malatya, 3 (%4,2) hasta ile Edirne, 3 (%4,2) hasta ile Sinop ve 3 (%4,2) hasta ile Sivas takip etti. 33 (%45,3) hasta ise diğer illerden gelmişlerdi (Şekil 17).



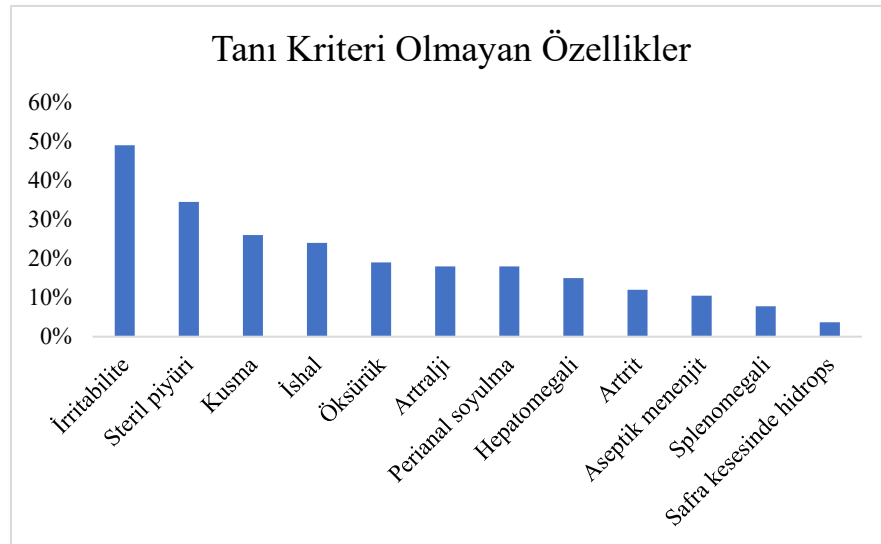
Şekil 17. Hastaların geldiği illere göre dağılımı

Hastaların semptomları Kawasaki hastalığı tanı kriteri olan klinik özellikler ve Kawasaki hastalığı tanı kriteri olmayan özellikler olarak iki başlık altında kategorize edildi. Kawasaki hastalığı tanı kriteri olan klinik özellikleri dağılımları; 63 (%88) hastada eritematöz ve çatlamış dudaklar, çilek dili veya orofaringeal mukozalarda eritem, 60 (%85) hastada bilateral eksüdasız bulbar konjonktivit, 58 (%81) hastada makülopapüler döküntü, diffüz eritrodermi veya eritema multiforme benzeri döküntü, 36 (%51) hastada genellikle tek taraflı süpüratif olmayan en az 1,5 cm çapından büyük servikal lenfadenopati, 32 (%45) hastada el ayaklarda eritem ve ödem şeklindedir (Tablo 13).

Tablo 13. KH tanı kriteri olan klinik özelliklerin dağılımları

	Klinik Özellikler	N = 72
KH tanı kriteri olan klinik özellikler	Eritematöz ve çatlamış dudaklar, çilek dili veya orofaringeal mukozalarda eritem	63 (%88)
	Bilateral eksüdasız bulbar konjonktivit	60 (%85)
	Makülopapüler döküntü, diffüz eritrodermi veya eritema multiforme benzeri döküntü	58 (%81)
	Genellikle tek taraflı, süpüratif olmayan ve en az 1,5cm boyutunda servikal lenfadenopati	36 (%51)
	El ayaklarda eritem ve ödem	32 (%45)

Kawasaki hastalığı tanı kriteri olmayan özelliklerin dağılımları ise 35 (%49) hastada irritabilite, 19 (%34,5) hastada steril piyüri 15 (%26) hastada kusma, 14 (%24) hastada ishal, 11 (%19) hastada öksürük, 10 (%18) hastada artralji, 10 (%18) hastada perianal soyulma, 8 (%15) hastada hepatomegali, 7 (%12) hastada artrit, 6 (%10,5) hastada aseptik menenjit, 4 (%7,8) hastada splenomegali, 1 (%3,7) hastada safra kesesinde hidrops şeklindedir (Şekil 18).



Şekil 18. KH tanı kriteri olmayan klinik özellikleri dağılımları

Kontrol ve hasta grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunda 36 (%50) kadın 36 (%50) erkek hasta varken, hasta grubunda 36 (%50) kadın 36 (%50) erkek hasta vardı ve arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.999$). Kontrol grubu yaş ortancası 38.5 (15.5-54.5) ayken, hasta grubunda 30 (19-56.2) aydı ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.829$).

Kontrol grubu WBC ortancası $8.3 (7.5-10.5) 10^3/\mu\text{L}$, hasta grubunda $15.2 (11.2-20.8) 10^3/\mu\text{L}$ ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu nötrofil ortancası $2.9 (2.3-3.6) 10^3/\mu\text{L}$, hasta grubunda $11.8 (7.9-17.6) 10^3/\mu\text{L}$ ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu lenfosit ortancası $4.4 (3.5-5.9) 10^3/\mu\text{L}$, hasta grubunda $2.6 (1.8-4.1) 10^3/\mu\text{L}$ ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu monosit ortancası $0.7 (0.6-0.9) 10^3/\mu\text{L}$, hasta grubunda $1.1 (0.8-1.5) 10^3/\mu\text{L}$ ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu hemoglobin ortalaması 12.2 ± 0.8 g/dL, hasta grubunda 10.7 ± 1.3 g/dL ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu hematokrit ortalaması $\%36.9 \pm 2.3$, hasta grubunda $\%32 \pm 3.5$ ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu MCV ortalaması 78.8 ± 3.6 fL, hasta grubunda 77.9 ± 5 fL ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.220$).

Kontrol grubu RDW ortancası $\%12 (11.4-12.8)$, hasta grubunda $\%13.7 (12.4-15.1)$ ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu platelet ortancası $334 (291.8-374) 10^3/\mu\text{L}$, hasta grubunda $442 (321.2-522) 10^3/\mu\text{L}$ ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu MPV ortancası $6.4 (6-7.1)$ fL, hasta grubunda $7.7 (6.1-9.2)$ fL ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu PDW ortancası $\%18.7 (18.2-19.3)$, hasta grubunda $\%16.6 (11.1-18)$ ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu plateletkrit ortancası %0.2 (0.2-0.2) hasta grubunda %0.3 (0.2-0.4) ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu nötrofil/lenfosit oranı ortancası 0.6 (0.4-0.9), hasta grubunda 4.2 (2.4-7.9) ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu platelet/lenfosit oranı ortancası 73.8 (57.1-95.4), hasta grubunda 163.8 (97.6-209.8) ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu lenfosit/monosit oranı ortancası 6.2 (4.8-8.7), hasta grubunda 2.8 (1.8-4.5) ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu MPV/lenfosit oranı ortancası 1.5 (1-2), hasta grubunda 2.7 (1.6-4.1) ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu MPV/PDW oranı ortancası 0.3 (0.3-0.4), hasta grubunda 0.5 (0.3-0.9) ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Kontrol grubu MPV/PC oranı ortancası 0.019 (0.017-0.023), hasta grubunda 0.018 (0.013-0.025) ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.162$).

Kontrol grubu hemoglobin/RDW oranı ortalaması 1 ± 0.1 , hasta grubunda 0.8 ± 0.2 ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$).

Tablo 14. Kontrol ve hasta gruplarının laboratuvar özelliklerinin kıyaslanması

Özellikler	Kontrol, N = 72 ¹	Hasta, N = 72 ¹	p-değeri
Cinsiyet			>0.999 ²
Kadın	36 (%50)	36 (%50)	
Erkek	36 (%50)	36 (%50)	
Yaş, ay	38.5 (15.5-54.2)	30.0 (19.0-56.2)	0.829 ³
WBC, 10³/μL	8.3 (7.5-10.5)	15.2 (11.2-20.8)	<0.001 ³
Nötrofil, 10³/μL	2.9 (2.3-3.6)	11.8 (7.9-17.6)	<0.001 ³
Lenfosit, 10³/μL	4.4 (3.5-5.9)	2.6 (1.8-4.1)	<0.001 ³
Monosit, 10³/μL	0.7 (0.6-0.9)	1.1 (0.8-1.5)	<0.001 ³
Hemoglobin, g/dL	12.2 ± 0.8	10.7 ± 1.3	<0.001 ⁴
Hematokrit, %	36.9 ± 2.3	32.0 ± 3.5	<0.001 ⁴
Mean Corpuscular Volume, fL	78.8 ± 3.6	77.9 ± 5.0	0.220 ⁴
Red Blood Cell Distribution Width, %	12.0 (11.4-12.8)	13.7 (12.4-15.1)	<0.001 ³
Platelet, 10³/μL	334.0 (291.8-374.0)	442.0 (321.2-522.0)	<0.001 ³
Mean Platelet Volume, fL	6.4 (6.0-7.1)	7.7 (6.1-9.2)	<0.001 ³
Platelet Distribution Width, %	18.7 (18.2-19.3)	16.6 (11.1-18.0)	<0.001 ³
Plateletkrit, %	0.2 (0.2-0.2)	0.3 (0.2-0.4)	<0.001 ³
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR)	0.6 (0.4-0.9)	4.2 (2.4-7.9)	<0.001 ³
Platelet/Lenfosit oranı (PLR)	73.8 (57.1-95.4)	163.8 (97.6-209.8)	<0.001 ³
Lenfosit/Monosit oranı (LMR)	6.2 (4.8-8.7)	2.8 (1.8-4.5)	<0.001 ³
Mean Platelet Volume/Lenfosit oranı (MPV/L)	1.5 (1.0-2.0)	2.7 (1.6-4.1)	<0.001 ³
Mean Platelet Volume/Platelet Distribution Width oranı (MPV/PDW)	0.3 (0.3-0.4)	0.5 (0.3-0.9)	<0.001 ³
Mean Platelet Volume/Platelet Count oranı (MPV/PC)	0.019 (0.017-0.023)	0.018 (0.013-0.025)	0.162 ³
Hemoglobin/Red Blood Cell Distribution Width oranı (HBG/RDW)	1.0 ± 0.1	0.8 ± 0.2	<0.001 ⁴

¹n (%); Ortanca (25.-75. çeyrekler); Ortalama ± standart sapma²Pearson Ki-kare testi³Mann-Whitney U testi

Tablo 15'te tüm hastaların 0. gün ve 10. günden sonraki laboratuvar parametrelerinin kıyaslanmıştır.

Hastaların 0. gün WBC ortancası 15.2 (11.2-20.8) $10^3/\mu\text{L}$, 10. günden sonraki WBC ortancası 10.6 (8.3-13.0) $10^3/\mu\text{L}$ idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların 0. gün nötrofil ortancası 11.8 (7.9-17.6) $10^3/\mu\text{L}$, 10. günden sonraki nötrofil ortancası 4.7 (2.9-7.0) $10^3/\mu\text{L}$ idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların 0. gün lenfosit ortancası 2.6 (1.8-4.1) $10^3/\mu\text{L}$, 10. günden sonraki lenfosit ortancası 4.3 (3.4-6.6) $10^3/\mu\text{L}$ idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların 0. gün monosit ortancası 1.1 (0.8-1.5) $10^3/\mu\text{L}$, 10. günden sonraki monosit ortancası 0.7 (0.6-1.1) $10^3/\mu\text{L}$ idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.009$).

Hastaların 0. gün hemoglobin ortancası 10.7 (10.1-11.5) g/dL, 10. günden sonraki hemoglobin ortancası 10.9 (9.5-11.7) g/dL idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.886$).

Hastaların 0. gün hematokrit ortancası %32.4 (30.2-34.1), 10. günden sonraki hematokrit ortancası %33.0 (29.1-34.7) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.734$).

Hastaların 0. gün MCV ortalaması 77.9 ± 5.0 fL, 10. günden sonraki MCV ortalaması 78.4 ± 4.4 fL idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.108$).

Hastaların 0. gün RDW ortancası %13.7 (12.4-15.1), 10. günden sonraki RDW ortancası %14.9 (13.7-16.8) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların 0. gün platelet ortancası 442.0 (321.2-522.0) $10^3/\mu\text{L}$, 10. günden sonraki platelet ortancası 570.0 (477.8-682.2) $10^3/\mu\text{L}$ idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların 0. gün MPV ortancası 7.7 (6.1-9.2) fL, 10. günden sonraki MPV ortancası 7.1 (6.0-8.8) fL idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların 0. gün PDW ortancası %16.6 (11.1-18.0), 10. günden sonraki PDW ortancası %16.6 (10.3-17.6) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların 0. gün plateletkrit ortancası %0.3 (0.2-0.4) ng/mL, 10. günden sonraki plateletkrit ortancası %0.4 (0.3-0.5) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların 0. gün CRP ortancası 102.0 (50.0-172.8) mg/dL, 10. günden sonraki CRP ortancası 6.0 (0.5-28.5) mg/dL idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların 0. gün ESR ortancası 65.0 (49.0-79.8) mm/saat, 10. günden sonraki ESR ortancası 55.0 (31.5-86.5) mm/saat idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.025$).

Hastaların 0. gün nötrofil/lenfosit oranı ortancası 4.2 (2.4-7.9), 10. günden sonraki nötrofil/lenfosit oranı ortancası 0.9 (0.5-1.7) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların 0. gün platelet/lenfosit oranı ortancası 163.8 (97.6-209.8), 10. günden sonraki platelet/lenfosit oranı ortancası 143.2 (91.5-166.2) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.021$).

Hastaların 0. gün lenfosit/monosit oranı ortancası 2.8 (1.8-4.5), 10. günden sonraki lenfosit/monosit oranı ortancası 5.7 (3.7-8.2) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların 0. gün MPV/lenfosit oranı ortancası 2.7 (1.6-4.1), 10. günden sonraki MPV/lenfosit oranı ortancası 1.5 (1.1-2.0) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların 0. gün MPV/PDW oranı ortancası 0.5 (0.3-0.9), 10. günden sonraki MPV/PDW oranı ortancası 0.4 (0.3-0.9) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.316$).

Hastaların 0. gün MPV/PC oranı ortancası 0.018 (0.013-0.025), 10. günden sonraki MPV/PC oranı ortancası 0.012 (0.009-0.016) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Hastaların 0. gün hemoglobin/RDW oranı ortalaması 0.8 ± 0.2 , 10. günden sonraki hemoglobin/RDW oranı ortalaması 0.7 ± 0.2 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.002$).



Tablo 15. Tüm hastaların 0. gün ve 10. günden sonraki laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması

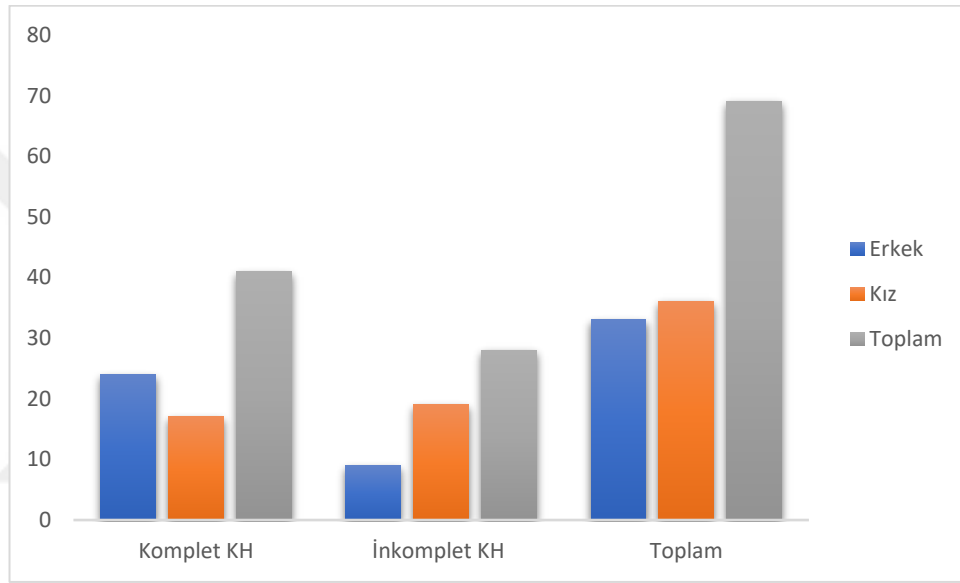
Özellikler	Zaman		p-değeri
	0. Gün, N = 72 ¹	10. Günden Sonraki, N = 72 ¹	
WBC, 10³/μL	15.2 (11.2-20.8)	10.6 (8.3-13.0)	<0.001²
Nötrofil, 10³/μL	11.8 (7.9-17.6)	4.7 (2.9-7.0)	<0.001²
Lenfosit, 10³/μL	2.6 (1.8-4.1)	4.3 (3.4-6.6)	<0.001²
Monosit, 10³/μL	1.1 (0.8-1.5)	0.7 (0.6-1.1)	0.009²
Hemoglobin, g/dL	10.7 (10.1-11.5)	10.9 (9.5-11.7)	0.886 ²
Hematokrit, %	32.4 (30.2-34.1)	33.0 (29.1-34.7)	0.734 ²
Mean Corpuscular Volume, fL	77.9 ± 5.0	78.4 ± 4.4	0.108 ³
Red Blood Cell Distribution Width, %	13.7 (12.4-15.1)	14.9 (13.7-16.8)	<0.001²
Platelet, 10³/μL	442.0 (321.2-522.0)	570.0 (477.8-682.2)	<0.001²
Mean Platelet Volume, fL	7.7 (6.1-9.2)	7.1 (6.0-8.8)	<0.001²
Platelet Distribution Width, %	16.6 (11.1-18.0)	16.6 (10.3-17.6)	<0.001²
Plateletkrit, %	0.3 (0.2-0.4)	0.4 (0.3-0.5)	<0.001²
CRP, mg/dL	102.0 (50.0-172.8)	6.0 (0.5-28.5)	<0.001²
ESR, mm/saat	65.0 (49.0-79.8)	55.0 (31.5-86.5)	0.025²
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR)	4.2 (2.4-7.9)	0.9 (0.5-1.7)	<0.001²
Platelet/Lenfosit oranı (PLR)	163.8 (97.6-209.8)	143.2 (91.5-166.2)	0.021²
Lenfosit/Monosit oranı (LMR)	2.8 (1.8-4.5)	5.7 (3.7-8.2)	<0.001²
Mean Platelet Volume/Lenfosit oranı (MPV/L)	2.7 (1.6-4.1)	1.5 (1.1-2.0)	<0.001²
Mean Platelet Volume/Platelet Distribution Width oranı (MPV/PDW)	0.5 (0.3-0.9)	0.4 (0.3-0.9)	0.316 ²
Mean Platelet Volume/Platelet Count oranı (MPV/PC)	0.018 (0.013-0.025)	0.012 (0.009-0.016)	<0.001²
Hemoglobin/Red Blood Cell Distribution Width oranı (HBG/RDW)	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.002³

¹Ortanca (25.-75. çeyrekler); Ortalama ± standart sapma

²Wilcoxon testi

³Bağımlı gruplarda t-testi

Hastaların 41 (%56.9)'i komplet Kawasaki hastası, 28 (%38.9)'i inkomplet Kawasaki hastasıydı ve 3 erkek (%4.2) hastanın verisine ulaşılamadı. Komplet Kawasaki hastalarının %14,6'sı 1 yaş altında, inkomplet Kawasaki hastalarının ise %17,8'i 1 yaş altındaydı. Komplet Kawasaki hastalarının 17 (%41)'si kız 24 (%59)'ü erkek iken, inkomplet Kawasaki hastalarının 19 (%68)'u kız 9 (%32)'u erkekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.031$) (Şekil 19).



Şekil 19. Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı gruplarının cinsiyet açısından karşılaştırılması

Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının yaş ortancası bakımından aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.279$). Komplet Kawasaki hastalığı olgu grubunda inkomplet Kawasaki hastalığı grubuna göre tanı kriteri olan 5 klinik özelliğin her biri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda gözlemlendi ($p<0,05$)

Kawasaki hastalığı tanı kriteri olmayan klinik özellikleri dağılımlarına bakıldığında komplet ve inkomplet Kawasaki hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu ($p>0,05$). Komplet ve inkomplet Kawasaki hastaları

arasında kardiyak tutulum ve İVİG direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 16)

Tablo 16. Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı gruplarının klinik olarak karşılaştırılması

Özellikler	Komplet KH N = 41 ¹	İnkomplet KH N = 28 ¹	p-değeri
Cinsiyet			0.031
Kız	17 (%41)	19 (%68)	
Erkek	24 (%59)	9 (%32)	
Yaş, ay	34.0 (24.0-48.0)	23.0 (17.8-62.0)	0.279
Ateş tanı şüphe süresi, gün	7.0 (5.0-10.0)	6.5 (5.0-10.0)	0.862
Ateş başvuru süresi, gün	6.0 (3.0-7.0)	5.0 (3.0-6.0)	0.500
Ateş IVIG süresi, gün	7.0 (6.0-10.0)	7.0 (5.0-10.0)	0.795
Hastane yatış süresi, gün	5.0 (4.0-7.2)	5.0 (4.0-8.0)	0.678
Çocuk yoğun bakıma yatış	3 (%8.3)	3 (%14)	0.664
Dudaklarda eritem ve çatlak, çilek dili veya orofaringeal mukozalarda eritem	40 (%98)	23 (%82)	0.037
Bilateral eksüdasız bulbar konjonktivit	38 (%95)	21 (%75)	0.027
Makülopapüler döküntü, diffüz eritrodermi veya eritema multiforme benzeri döküntü	40 (%98)	17 (%61)	<0.001
Genellikle tek taraflı, süpüratif olmayan ve en az 1,5cm boyutunda servikal lenfadenopati	29 (%72)	7 (%25)	<0.001
El ayaklarda eritem ve ödem	29 (%72)	3 (%11)	<0.001
Kardiyak tutulum	11 (%27)	13 (%46)	0.093
IVIG direnci	7 (%19)	8 (%38)	0.123

Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında ESR inkomplet Kawasaki hastalığı olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0.048).

Nötrofil/lenfosit oranı ise inkomplet Kawasaki hastalığı olgularında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (p=0.040) (Tablo 17).

Tablo 17. Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı gruplarının laboratuvar olarak karşılaştırılması

Özellikler	Kawasaki Hastalığı		p-değeri
	Komplet KH N = 41 ¹	İnkomplet KH N = 28 ¹	
CRP, mg/dL	100.0 (55.0-155.0)	109.0 (48.5-200.8)	0.669
ESR, mm/saat	61.0 (45.5-73.2)	74.0 (55.0-82.5)	0.048
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR)	5.5 (2.7-9.0)	2.8 (1.4-4.6)	0.040
Platelet/Lenfosit oranı (PLR)	194.4 (120.3-273.0)	134.5 (73.4-189.3)	0.087
Lenfosit/Monosit oranı (LMR)	2.7 (1.7-4.6)	3.4 (2.1-4.3)	0.208
Mean Platelet Volume/Lenfosit oranı (MPV/L)	2.8 (1.9-4.4)	2.7 (1.3-4.1)	0.388
Mean Platelet Volume/Platelet Distribution Width oranı (MPV/PDW)	0.4 (0.3-0.7)	0.6 (0.3-0.9)	0.356
Mean Platelet Volume/Platelet Count oranı (MPV/PC)	0.017 (0.013-0.023)	0.020 (0.013-0.026)	0.509
Hemoglobin/Red Blood Cell Distribution Width oranı (Hb/RDW)	0.8 (0.7-1.0)	0.7 (0.7-0.8)	0.353
AST/ALT oranı	1.2 (0.8-1.9)	1.2 (0.8-1.8)	0.728
Fibrinojen/Albümin oranı	126.6 (91.8-141.0)	93.9 (65.6-121.3)	0.203
CRP/Albümin oranı	31.0 (16.9-44.0)	39.7 (15.6-77.9)	0.249

Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının tanıdan 10 gün veya daha sonrasında alınan kan tetkikleri karşılaştırıldı. İnkomplet Kawasaki hastalığı olgu

grubunda RDW, MPV, MPV/PDW oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalarının 10. günden sonraki laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması

Özellikler	Kawasaki Hastalığı		p-değeri
	Komplet KH N = 41 ¹	İnkomplet KH N = 28 ¹	
Red Blood Cell Distribution Width, %	14.4 (13.4-16.1)	15.8 (14.5-17.3)	0.044
Mean Platelet Volume, fL	6.5 (5.6-8.2)	8.4 (6.8-9.2)	0.008
Mean Platelet Volume/Platelet Distribution Width oranı (MPV/PDW)	0.4 (0.3-0.9)	0.8 (0.4-0.9)	0.036

Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının tanı günü laboratuvar parametreleri ile 10. günden sonraki laboratuvar parametreleri farkları (10. günden sonraki değer - 0. günlük değer) karşılaştırıldı. Komplet Kawasaki hastalığı olgularının fark PDW ortancası %-0.3 (-0.7-0.3), inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının fark PDW ortancası %-1.0 (-1.7-0.2) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.012$).

Komplet Kawasaki hastalığı olgularının fark nötrofil/lenfosit oranı ortancası -4.8 (-7.9-1.9), inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının fark nötrofil/lenfosit oranı ortancası -1.6 (-3.2-0.1) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.006$).

Komplet Kawasaki hastalığı olgularının fark platelet/lenfosit oranı ortancası -41.4 (-130.7-8.4), inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının fark platelet/lenfosit oranı ortancası 6.0 (-39.8-76.1) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.031$).

Komplet Kawasaki hastalığı olgularının fark MPV/PDW oranı ortancası -0.002 (0.0-0.0), inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının fark MPV/PDW oranı ortancası 0.017 (0.0-0.1) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.010$) (Tablo 19).

Diğer parametre ve oranlardaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 19. Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalarının 0. ve 10. günden sonraki laboratuvar parametre farklarının kıyaslanması

Fark Parametreleri	Kawasaki Hastalığı		p-değeri
	Komplet KH N = 41 ¹	İnkomplet KH N = 28 ¹	
Platelet Distribution Width, %	-0.3 (-0.7-0.3)	-1.0 (-1.7--0.2)	0.012
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR)	-4.8 (-7.9--1.9)	-1.6 (-3.2--0.1)	0.006
Platelet/Lenfosit oranı (PLR)	-41.4 (-130.7-8.4)	6.0 (-39.8-76.1)	0.031
Mean Platelet Volume/Platelet Distribution Width oranı (MPV/PDW)	-0.002 (0.0-0.0)	0.0017 (0.0-0.1)	0.010

Olgularının 42 (%58.4)'sinde IVIG direnci yokken, 15 (%20.8)'inde IVIG direnci vardı ve 15 (%20.8) hastanın verisine ulaşamadı. IVIG direnci olan 5 (%33)'i 1 yaş altındaydı. IVIG direnci olmayan grupta 5(%12) hasta 1 yaş altındaydı.

IVIG direncine göre olguların klinik özellikleri karşılaştırıldı. IVIG direnci olmayan olgularının 20 (%48)'si kız 22 (%52)'si erkek iken, IVIG direnci olan olguların 7 (%47)'si kız 8 (%53)'i erkekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.949).

IVIG direnci olmayan olguların ateş IVIG süresi ortancası 6 (5-9) gün, IVIG direnci olan olguların ateş IVIG süresi ortancası 8 (6.5-11.5) gündü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.046).

IVIG direnci olmayan olguların hastane yatış süresi ortancası 5 (4-6) gün, IVIG direnci olan olguların hastane yatış süresi ortancası 8 (6-10.5) gündü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.010).

IVIG direnci olmayan olguların çocuk yoğun bakıma yatma sayısı 2 (%4.8) iken, IVIG direnci olan olguların çocuk yoğun bakıma yatma sayısı 4 (%27) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.036).

IVIG direnci olan-olmayan Kawasaki Hastalığı olguların klinik tanı kriteri olan ve olmayan özellikler açısından karşılaştırıldığında hepatomegali dışında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. IVIG direnci olmayan olguların 2 (%5.4)'sinde

hepatomegali görülürken iken, IVIG direnci olan olguların 6 (%43)'sında görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.003)

IVIG direnci olmayan olguların 14 (%33)'ünde kardiyak tutulum görülürken IVIG direnci olan olguların 4 (%27)'ünde görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.753).

IVIG direnci olmayan olguların 29 (%69)'u komplet Kawasaki hastası, 13 (%31)'ü inkomplet Kawasaki hastası iken, IVIG direnci olan olguların 7 (%47)'unda komplet Kawasaki hastalığı, 8 (%53)'ünde inkomplet Kawasaki hastalığı görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.123) (Tablo 20).

Tablo 20. IVIG direncine göre klinik özelliklerin kıyaslanması

Özellikler	IVIG Direnci		p-değeri
	Olmayan, N = 42 ¹	Olan, N = 15 ¹	
Cinsiyet			0.949
Kız	20 (%48)	7 (%47)	
Erkek	22 (%52)	8 (%53)	
Yaş, ay	30.0 (19.0-58.5)	28.0 (8.5-52.5)	0.430
Ateş IVIG günü	6.0 (5.0-9.0)	8.0 (6.5-11.5)	0.046
Hastane yatış süresi	5.0 (4.0-6.0)	8.0 (6.0-10.5)	0.010
ÇYBÜ yatışı	2 (%4.8)	4 (%27)	0.036
Hepatomegali	2 (%5.4)	6 (%43)	0.003
Kardiyak tutulum	14 (%33)	4 (%27)	0.753
Kawasaki			0.123
Komplet	29 (%69)	7 (%47)	
İnkomplet	13 (%31)	8 (%53)	

IVIG direncine göre olguların laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. IVIG direnci olmayanlarda PDW ortancası %17.5 (16.3-18.1), IVIG direnci olanlarda %15.9 (10.3-17.7) ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.049).

Diğer parametre ve oranlardaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05)

IVIG direnci olan ve olmayan olguların 10. günden sonraki laboratuvar parametreleri kıyaslanmıştır. IVIG direnci olmayan olguların monosit ortancası 0.7 (0.5-1.0) $10^3/\mu\text{L}$, IVIG direnci olan olguların monosit ortancası 1.1 (0.6-1.5) $10^3/\mu\text{L}$ idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.022$).

IVIG direnci olmayan olguların PDW ortancası %17.2 (13.3-18.0), IVIG direnci olan olguların PDW ortancası %11.4 (9.5-17.0) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0292$).

IVIG direnci olmayan olguların CRP ortancası 3.0 (0.2-12.3) mg/dL, IVIG direnci olan olguların CRP ortancası 15.0 (5.2-41.5) mg/dL idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.045$).

IVIG direnci olmayan olguların ESR ortancası 48.0 (28.0-69.0) mm/saat, IVIG direnci olan olguların ESR ortancası 93.0 (56.5-104.5) mm/saat idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.013$).

IVIG direnci olmayan olguların MPV/PDW oranı ortancası 0.4 (0.3-0.5), IVIG direnci olan olguların MPV/PDW oranı ortancası 0.9 (0.4-0.9) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.024$) (Tablo 21).

IVIG direncine göre olguların tanı günü laboratuvar parametreleri ile 10. günden sonraki laboratuvar parametreleri farkları (10. günden sonraki değer-0. Gün değer) karşılaştırıldığında 2 grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 21. IVIG direncine göre hastaların 10. günden sonraki laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması

Özellikler	IVIG direnci		p-değeri
	Olmayan, N = 42 ¹	Olan N = 15 ¹	
Monosit, $10^3/\mu\text{L}$	0.7 (0.5-1.0)	1.1 (0.6-1.5)	0.022
Platelet Distribution Width, %	17.2 (13.3-18.0)	11.4 (9.5-17.0)	0.029
CRP, mg/dL	3.0 (0.2-12.3)	15.0 (5.2-41.5)	0.045
ESR, mm/saat	48.0 (28.0-69.0)	93.0 (56.5-104.5)	0.013
Mean Platelet Volume/Platelet Distribution Width oranı (MPV/PDW)	0.4 (0.3-0.5)	0.9 (0.4-0.9)	0.024

Hastaların ekokardiyografi bulguları incelendiğinde 24 (%33.3) hastaların kardiyak tutulumu olduğu saptandı. Ekokardiyografide 9 (%37,5) hastada koroner arter dilatasyonu, 8 (%33,3) hastada ekojenite artışı, 5 (%21) hastada mitral yetmezlik, 2 (%8.3) hastada koroner arter anevrizması görüldü (Şekil 20).

Tüm hastaların %15,3'ünde koroner arter tutulumu görüldü. Tüm hastaların %12,5'inde koroner arter dilatasyonu, %2,8 inde koroner arter anevrizması görüldü. Koroner arter anevrizması olan iki hastadan biri 1,5 aylık diğeri 142 aylık erkek hastalardı.



Şekil 20. Kawasaki hastalarının kardiyak tutulum tipleri

Kardiyak tutulumuna göre olguların klinik özellikleri karşılaştırıldı. Olguların 24 (%33.3)'ünde kardiyak tutulum varken, 48 (%66.6)'inde kardiyak tutulum saptanmadı. Kardiyak tutulumu olan olguların 12 (%50)'si kadın 12 (%50)'si erkek iken, kardiyak tutulumu olmayan olguların 24 (%50)'ü kadın 24 (%50)'ü erkekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.999$).

Kardiyak tutulumu olan olguların yaş ortancası 34 (14.8-70) ay kardiyak tutulum olmayan olguların yaş ortancası 29 (19-51) aydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (0,693).

Kardiyak tutulumu olan ve olmayan gruplar, klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında lenfadenopati dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Kardiyak tutulumu olan olguların 8 (%33)'inde genellikle tek taraflı, süpüratif olmayan ve en az 1,5cm boyutunda servikal lenfadenopati görülürken iken kardiyak tutulumu olmayan olguların 28 (%60)'inde görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.036$)

Kardiyak tutulum olan ve olmayan olguların laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Kardiyak tutulum olanlarda RDW ortancası kardiyak tutulum olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.043$).

Kardiyak tutulum olanlar kreatin kinaz ortancası 24 (16.2-27.8) U/L, kardiyak tutulum olmayanlarda 54 (26.2-357.8) U/L ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.035$).

Kardiyak tutulum olanlar ile olmayanlar arasında CK-MB ortancası troponin I ortancası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ($p>0,05$).

Kardiyak tutulum olanlar hemoglobin/RDW oranı ortancası 0.7 (0.7-0.8), kardiyak tutulum olmayanlarda 0.8 (0.7-0.9) ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.038$) (Tablo 22).

Tablo 22. Kardiyak tutulumu olan-olmayan hastaların laboratuvar parametrelerinin kıyaslanması

Özellikler	Kardiyak Tutulum		p-değeri
	Var, N = 24	Yok, N = 48	
Red Blood Cell Distribution Width, %	14.6 (13.7-15.5)	13.2 (12.2-14.7)	0.043
Kreatin kinaz, U/L	24.0 (16.2-27.8)	54.0 (26.2-357.8)	0.035
CK-MB, mg/L	0.9 (0.5-19.5)	1.2 (0.6-10.2)	0.961
Troponin, mg/L	0.1 (0.1-1.1)	1.0 (0.0-1.2)	0.716
Hemoglobin/Red Blood Cell Distribution Width oranı (Hb/RDW)	0.7 (0.7-0.8)	0.8 (0.7-0.9)	0.038

Kardiyak tutulumu olan ve olmayan olguların 10. günden sonraki laboratuvar parametreleri kıyaslandığında 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Kardiyak tutulumu olan ve olmayan olguların tanı günü laboratuvar parametreleri ile 10. günden sonraki laboratuvar parametreleri farkları (10. günden sonraki değer-0. gün değeri) karşılaştırılmıştır. Kardiyak tutulumu olan olguların fark WBC ortancası -1.0 (-10.8-2.3) $10^3/\mu\text{L}$, kardiyak tutulumu olmayan olguların fark

WBC ortancası -5.6 (-11.4–2.8) $10^3/\mu\text{L}$ idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.042$).

Kardiyak tutulumu olan olguların fark nötrofil ortancası -2.7 (-12.5-0.9) $10^3/\mu\text{L}$, kardiyak tutulumu olmayan olguların fark nötrofil ortancası -7.6 (-13.5–4.5) $10^3/\mu\text{L}$ idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.017$).

Kardiyak tutulumu olan olguların fark nötrofil/lenfosit oranı ortancası -1.8 (-4.8-0.0), kardiyak tutulumu olmayan olguların fark nötrofil/lenfosit oranı ortancası -3.9 (-7.9–1.3) idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.032$) (Tablo 23).

Tablo 23. Kardiyak tutulumu olan ve olmayan hastaların 0. gün ve 10. günden sonraki laboratuvar parametre farklarının kıyaslanması

Fark Parametreleri	Kardiyak Tutulum		p-değeri
	Var, N = 24	Yok, N = 48	
WBC, $10^3/\mu\text{L}$	-1.0 (-10.8-2.3)	-5.6 (-11.4--2.8)	0.042
Nötrofil, $10^3/\mu\text{L}$	-2.7 (-12.5-0.9)	-7.6 (-13.5--4.5)	0.017
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR)	-1.8 (-4.8-0.0)	-3.9 (-7.9--1.3)	0.032

Hastaların 11 (%15,3)'inde koroner arter tutulumu varken, 61 (%84,7)'inde koroner arter tutulumu saptanmadı. Tüm hastaların %12,5'inde koroner arter dilatasyonu, %2,8 inde koroner arter anevrizması görüldü. Koroner arter anevrizması olan iki hastadan biri 1,5 aylık diğeri 142 aylık erkek hastalardı.

Koroner arter tutulumu olan hastaların 5 (%45)'i kız 6 (%55)'i erkek iken, koroner arter tutulumu olmayan hastaların 31 (%51)'i kız 30 (%49)'u erkekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.743$).

Koroner arter tutulumu olan hastaların yaş ortancası 18 (8,5-51) ay koroner arter tutulumu olmayan hastaların yaş ortancası 30 (20-55) aydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,208$).

Koroner arter tutulumu olan hastaların ateş-tanı şüphe süresi ortancası 10 (6-12,5) koroner arter tutulumu olmayan hastaların 6(5-8) gündü. ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,041$).

Koroner arter tutulumu olan ve olmayan gruplar, tanı kriteri olan ve olmayan klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında lenfadenopati dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Koroner arter tutulumu olan hastaların 2(%18)'inde genellikle tek taraflı, süpüratif olmayan ve en az 1,5cm boyutunda servikal lenfadenopati görülürken iken koroner arter tutulumu olmayan hastaların 34 (%57)'inde görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.019)

Koroner arter tutulumuna göre IVIG direnci olan ve olmayan, komplet ve inkomplet Kawasaki grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05) (Tablo 24).

Tablo 24. Koroner arter tutulumu olan ve olmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Koroner Arter Tutulumu		p-değeri
	Var, N = 11 ¹	Yok, N = 61 ¹	
Cinsiyet			0.743
Kız	5 (%45)	31 (%51)	
Erkek	6 (%55)	30 (%49)	
Yaş, ay	18.0 (8.5-51.0)	30.0 (20.0-55.0)	0.208
Ateş-tanı şüphe süresi	10.0 (6.0-12.5)	6.0 (5.0-8.0)	0.041
Lenfadenopati	2 (%18)	34 (%57)	0.019
IVIG direnci	4 (%40)	11 (%23)	0.429
Kawasaki			0.334
Komplet	5 (%45)	36 (%62)	
İnkomplet	6 (%55)	22 (%38)	

Koroner arter tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı. Koroner arter tutulumu olanlarda nötrofil, hemoglobin, hemotokrit ve platelet değeri koroner arter tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu(p<0.05).

Koroner arter tutulumu olanlarda RDW ortancası koroner arter tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. (p=0.029).

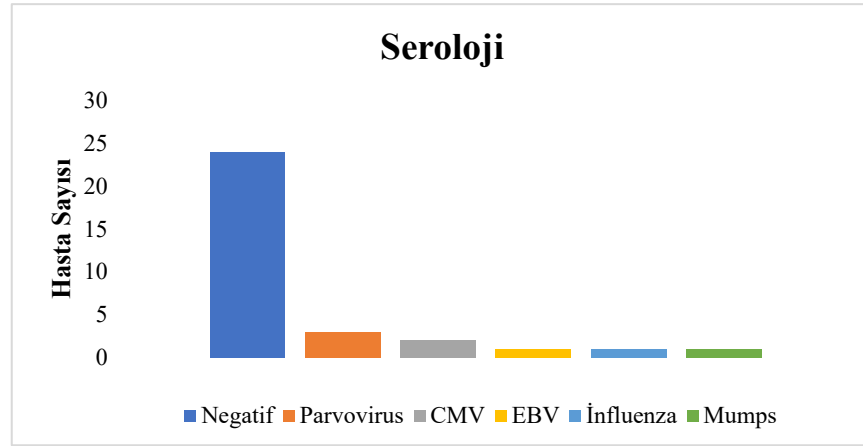
Koroner arter tutulumu olanlar hemoglobin/RDW oranı ortancası 0.7 (0.5-0.7), koroner arter tutulumu olmayanlarda 0.8 (0.7-0.9) ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.001).

Koroner arter tutulumu olanlarda MPV/PC oranı koroner arter tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,03) (Tablo 25).

Tablo 25. Koroner arter tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Koroner Arter Tutulumu		p-değeri
	Var, N = 11 ¹	Yok, N = 61 ¹	
Nötrofil, 10³/μL	7.4 (5.7-12.3)	12.3 (8.5-18.0)	0.044
Hemoglobin, g/dL	9.2 (8.8-10.3)	10.9 (10.4-11.6)	<0.001
Hematokrit, %	28.5 (26.6-30.2)	32.6 (30.8-34.6)	<0.001
Red Blood Cell Distribution Width, %	15.0 (14.2-15.5)	13.3 (12.3-14.7)	0.029
Platelet, 10³/μL	348.0 (223.2-435.2)	454.5 (325.0-535.8)	0.026
Mean Platelet Volume/Platelet Count oranı (MPV/PC)	0.025 (0.018-0.044)	0.017 (0.013-0.023)	0.030
Hemoglobin/Red Blood Cell Distribution Width oranı (Hb/RDW)	0.7 (0.5-0.7)	0.8 (0.7-0.9)	0.001

Hastalardan viral seroloji verisine ulaşılabilen 32 hastanın 24 (%75)'ü negatifken, 8 (%25)'i pozitifdir. Pozitiflerden 3 (pozitiflerin %37,5)'ü parvovirus, 2(%25)'i CMV, 1(%12,5)'i EBV, 1(%12,5)'i İnfluenza A, 1(%12,5)'i mumps virüs pozitifliği (Şekil 21).



Şekil 21. Seroloji durumuna göre hastaların dağılımı

Komplet Kawasaki hastalarının 7 (%37)'si pozitifken, inkomplet Kawasaki hastalarının 1 (%7,7)'i pozitif ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.101$).

IVIG direnci olan hastaların 2 (%15)'si pozitifken, IVIG direnci olmayan hastaların 6 (%33)'si pozitif ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.412$).

Kardiyak tutulumu olan hastaların 3 (%30)'ü pozitifken, kardiyak tutulumu olmayan hastaların 5 (%23)'i pozitif ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.681$) (Tablo 26).

Tablo 26. Seroloji durumuna göre hastaların kıyaslanması

Özellikler	Seroloji		p-değeri ²
	Negatif, N = 24 ¹	Pozitif, N = 8 ¹	
Kawasaki Hastalığı			0.101
Komplet	12 (%63)	7 (%37)	
İnkomplet	12 (%92)	1 (%7.7)	
IVIG Direnci			0.412
Olan	11 (%85)	2 (%15)	
Olmayan	12 (%67)	6 (%33)	
Kardiyak Tutulum			0.397
Var	7 (%64)	4 (%36)	
Yok	17 (%81)	4 (%19)	

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan 72 hastanın 36 (%50)'si erkek iken 36 (%50)'si kızdı. Erkek /kız oranı 1:1 idi. Literatürde Kawasaki hastalığı erkeklerde kızlara oranla (erkek/kız oranı 1.5/1 ile 1,7/1) daha sık görülmektedir (5). Japonya'da 1970'ten beri yapılmakta olan izlemlerde erkeklerde daha yüksek insidans saptanmıştır, erkek/kız toplam insidans oranı 1,31 olarak izlenmiştir (30). Türkiye'den bildirilen diğer serilerde erkek/kız oranı 1,18 ile 5,3 arasında değişmektedir (4, 16-18, 20-29).

Hastaların yaşları 1,5 ay ile 142 ay arasında değişmekteydi. Hastaların yaş ortalaması $39,6 \pm 30,9$ ayken ortancası 30 (19-56.2) aydı. Çalışmamızda hastaların %16,7'si 1 yaş altında %78'i ise 5 yaş altındaydı. Literatürde olguların çoğunun 5 yaş altında olduğu görülmektedir (5, 172, 173). Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda yaş ortalaması 24 ay ile 7 yıl arasında değişmekteydi. Ergüven ve arkadaşlarının çalışmasında hasta ortalama yaşı 7 iken, çoğu çalışmada yaş ortalaması 5 yaştan altındadır (4, 17, 18, 20-29). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması ve ortancası literatürdeki çalışmaların çoğunda olduğu gibi 5 yaş altındaydı.

Ateş ile başvuru arasında geçen süre en az 1 gün en fazla 20 gün idi. Ortalaması $5,59 \pm 3,65$ gün idi. Ergüven ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada başvuru süresi ortalama $5,3 \pm 2,02$ gün bulunmuştur (22). Ateş ile tanıdan şüphelenilen gün arasında geçen süre en az 3 gün en fazla 20 gün ortalaması $7,61 \pm 3,4$ gün idi. Ateş ile IVIG verilen gün arasında geçen süre en az 5 en fazla 20 gün idi. Ortalaması $8,03 \pm 3,4$ gün idi. Hastalara tanı konduğu anda (ateşin 5. günü ve sonrası) IVIG verilmişti. Çalışmamızda literatürdeki pek çok çalışmaya göre ortalama tanı süresi daha kısaydı (17, 25, 27). Bunun nedeni İstanbul'da çok merkezi ve kolay ulaşılabilir konumda olan hastanemize hastaların erken dönemde başvurmuş olması olabilir. Çalışmamızda hastane yatış süresi ortalaması $6,55 \pm 4,01$ (aralık 4-21) gün idi. Celiloğlu ve arkadaşlarının hastanede yatış süresi $11,52 \pm 4,4$ (aralık 4-23) gündü. 6 (%8,3) hastanın izlemde çocuk yoğun bakım yatışı gerekti. Çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenen hastaların 4(%66)'ünde IVIG direnci görülürken hastaların 3 (%50)'ünde inkomplet Kawasaki ve 3 (%50)'ünde komplet Kawasaki vardı. ÇYBÜ yatışı gereken 3 (%50) hastada koroner arter tutulumu vardı. Kawasaki hastaları ile yapılan bir vaka kontrol çalışmasında çocuk yoğun bakımda izlenen Kawasaki hastalarında IVIG direnci %64 izlenmiştir (174). Yine çocuk yoğun bakımda yatan Kawasaki hastalarında yapılan bir

başka çalışmada komplet Kawasaki %53,8 olarak saptanmıştır (175). Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Hastaların başvurduğu ay ve mevsimler değerlendirildiğinde, çalışmamızda en fazla başvuru aylarının %13,9 ile şubat ve nisan ayı, en fazla başvuru mevsiminin %38,9 ile ilkbahar mevsimi olduğu bulunmuştur. İlkbahar mevsiminden sonra en çok başvuru kış mevsiminde (%31,9) olmuştur. 25 ülkenin 1970-2012 yılları arasında verilerinin değerlendirildiği Kawasaki Hastalığı Küresel İklim Konferansı'nda kuzey yarım kürenin tropikal olmayan bölgelerinde, kış ve ilkbahar başında vakalarda artış şeklinde ilişki saptanmıştır (32). Çeşitli ülkelerden bildirilen yayınlarda da ilkbahar mevsiminde Kawasaki hastalığı ile başvuru diğer mevsimlere göre daha fazla bulunmuştur (20, 27, 176). Mevsimlere göre dağılım açısından çalışmamız literatür ile uyumluydu.

Kawasaki hastalığı tanı kriteri olan klinik özelliklerin dağılımları değerlendirildiğinde, hastaların %88'inde orofaringeal değişiklikler en çok bulgu olarak görülürken, el ayaklarda eritem ve ödem en az görülen bulgu olarak hastaların %45'inde görülmüştür. Yilmazer ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada da hastaların %85 orofaringeal değişiklikler izlenirken en az görülen bulgu olarak hastaların %41 ekstremitte değişiklikleri izlenmiştir (29). Literatürde servikal lenfadenopati %30 oranında en az görülen tanı kriteri olarak yer almaktadır (5, 176). Ancak literatürdeki bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda servikal lenfadenopati vakalarımızın %51'inde görülmüştür.

Çalışmamızda Kawasaki hastalığının tanı kriteri olmayan özelliklerinden irritabilite 35 (%49) hastada saptanmıştır. Literatürden edinilen bilgilere göre irritabilite %26,5-100 arasında geniş bir aralıkta bildirilmiştir (17, 23, 24, 177) Çalışmamızda 19 (%34,5) hastada steril piyüri saptanmıştır. Literatürde steril piyuri hastaların %30-80'inde görülmektedir (178, 179) Olgularımızın 15'inde (%26) kusma, 14'ünde (%24) ishal, 11'inde (%19) öksürük saptanmıştır. Literatürde kusma %5-44, ishal %5-61, öksürük %35 olarak bildirilmiştir (17, 18, 28, 91). Çalışmamızda 10 (%18) hastada artralji, 7 (%12) hastada artrit saptanmıştır. Literatürde Kawasaki hastalarında artrit sıklığı %10,6 olarak görülmüştür (88). Celiloğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Kawasaki hastalarının %16,7'sinde artralji, %8,3'ünde artrit izlenmiştir ve oranlar bizim çalışmamızdaki oranlara yakındır (20). Çalışmamızda 10 (%18) hastada perianal soyulma izlenmiştir. Literatürde perianal soyulma %11,4-38,5

arasında bildirilmiştir (17, 21, 24, 180). Çalışmamızda 8 (%15) hastada hepatomegali izlenmiştir. Ergüven ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatomegali %14,3 olarak görülmüş olup bizim oranımıza çok yakındır. (22) Çalışmamızda 6 (%10,5) hastada aseptik menenjit saptanmıştır. Yapılan farklı çalışmalardaki, altta yatan farklı hastalıkları olan hastaların raporlarında IVIG sonrası aseptik menenjit sıklığı %0 ila %11 arasında değişmektedir (181, 182). Türkiye’den bildirilen yayınlarda Kawasaki hastalarındaki aseptik menenjit sıklığı %2 ila %15 arasında izlenmiştir (4, 16, 17, 20, 26, 28). Çalışmamızda 4 (%7,8) hastada splenomegali, 1 (%3,7) hastada safra kesesinde hidrops izlenmiştir. Literatürde splenomegali %5-14,3, safra kesesi hidropsu %2,4-8 arasında görülmektedir (17, 22, 25, 183). Splenomegalinin yüksek inflamasyon ile ilişkisi olabildiği temel bilgisinden hareketle, çalışmalardaki bu farklılığın, çalışmalara alınan hastaların klinik ağırlıkları, kardiyak tutulum oranları gibi parametrelerin farklılığından kaynaklanabileceğini ve bunu daha iyi gösterebilmek için daha geniş serilerde çalışmalar gerektiğini düşünmekteyiz.

Olgularımızın 41 (%56,9)’i komplet Kawasaki hastası, 28 (%38,9)’i inkomplet Kawasaki hastasıydı ve 3 erkek (%4,2) hastanın verisine ulaşamadı. Tayvan, Kanada ve Kore’den yapılan çalışmalarda %15 ile %56,6 arasında inkomplet Kawasaki hastalığı bildirilmiştir (87, 184, 185). Ülkemizde yapılan 120 olguluk çalışmada komplet olguların yaklaşık %51, inkomplet olanların %49 olduğu gösterilmişti ve bizim çalışmamıza göre inkomplet olgu oranı daha fazlaydı (29).

Komplet Kawasaki hastalarının %14,6’sı 1 yaş altında; inkomplet Kawasaki hastalarının ise %17,8’i 1 yaş altındaydı. Çalışmamızda inkomplet Kawasaki hastalarında koroner arter tutulumu %14,3 olarak izlendi. Literatürde inkomplet Kawasaki hastalarında koroner arter lezyonu %10-36 görülmüştür (186).

Komplet Kawasaki hastalığı erkek cinsiyette daha fazla görülürken, inkomplet Kawasaki hastalığı kız cinsiyette daha fazla görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.031$). Çalışmamızda, komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının yaş ortancası bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.279$) ve Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasındaki bulgular ile uyumluydu (29). Komplet Kawasaki hastalığı olgu grubunda inkomplet Kawasaki hastalığı grubuna göre tanı kriteri olan 5 klinik özelliğin her biri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda gözlemlendi ($p<0,05$). Çalışmamızda komplet ve inkomplet Kawasaki hastaları

arasındaki tanı kriteri olan klinik özellikler arasındaki ilişki bakımından literatür ile uyumluydu (187).

Kawasaki hastalığı tanı kriteri olmayan klinik özellikleri dağılımlarına bakıldığında komplet ve inkomplet Kawasaki hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark yoktu ($p>0,05$). Komplet-inkomplet Kawasaki hastaları arasında kardiyak tutulum ve IVIG direnci açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Olguların %20,8'inde IVIG direnci vardı. IVIG direnci olan 5 (%33)'i 1 yaş altındaydı. IVIG direnci olmayan grupta 5 (%12) hasta 1 yaş altındaydı. Literatürde Kawasaki hastalarının %10-20'sinde IVIG direnci görülmüştür (5). Yılmaz ve arkadaşları en geniş serilerden biri olarak 120 Kawasaki Hastalığı olgusunu değerlendirdiği çalışmalarında IVIG direncini %15 olarak saptamışlardır, bu oran bizim oranlarımıza yakındı (29).

Hastaların IVIG direncine göre klinik özellikleri değerlendirildiğinde ateş-IVIG süresi, hastane yatış süresi, çocuk yoğun bakıma yatış oranı ve hepatomegali IVIG direnci olan grupta olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

Hastaların ekokardiyografi bulguları incelendiğinde 24 (%33,3)'ünün kardiyak tutulumu olduğu saptandı. Kardiyak tutulumu olan 8 (%33,3) hastada koroner arterde ekojenite artışı, 9 (%37,5) hastada koroner arter dilatasyonu, 5 (%21) hastada mitral yetmezlik, 2 (%8,3) hastada koroner arter anevrizması görüldü. KH seyrinde kalp tutulumu oranı literatürde %25, ülkemizde yapılan çalışmalarda %27.9-58 oranında bildirilmiştir (18, 29). Çalışmamızdaki %33.3 kardiyak tutulum oranı, klasik literatüre göre yüksek ancak ülkemiz verileri ile uyumludur.

Kardiyak tutulumu olan ve olmayan gruplar, klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında lenfadenopati dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Kardiyak tutulumu olan olguların 8 (%33)'inde tanı kriterine uyan servikal lenfadenopati görülürken iken kardiyak tutulumu olmayan olguların 28 (%60)'inde görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,036$). Olgularımızdan koroner tutulumu olanlarda ateş- tanı arasında geçen sürenin daha uzun olduğu da

düşünülünce, bunun daha yüksek inflamasyon ile ilişkili artmış lenfadenopati olabileceği ancak daha geniş serilerde çalışılması gerektiği sonucuna varıldı.

Tüm hastaların %15,3'ünde koroner arter tutulumu görüldü. Tüm hastaların %12,5'inde koroner arter dilatasyonu, %2,8'inde koroner arter anevrizması görüldü. Koroner arter anevrizması olan iki hastadan biri 1,5 aylık diğeri 142 aylık erkek hastalardı. Binnetoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer oranda (%12,5) koroner arter dilatasyonu görülmüştür (17). Japonya'da yapılan 31675 hasta içeren çalışmada 2696 hastada (%8,5), Cezayir'de yapılan 133 hasta içeren bir çalışmada 30 hastada (%22,5) Polonya'da yapılan 27 hasta içeren bir çalışmada ise 9 hastada (%33,3) koroner arter tutulumu saptanmıştır (188-190). ABD'de yapılan bir çalışmada; koroner arter anevrizması %2,25-3,2 oranında görülmüştür (191). Ülkemizde Şahin ve arkadaşlarının 41 hasta içeren çalışmasında 25 hastada (%60,9) koroner tutulum tespit edilmiştir. Binnetoğlu ve arkadaşlarının 24 hasta içeren çalışmasında ise 3 hastada (%12,5) koroner arter dilatasyonu saptanmıştır (17, 25). Bozlu ve arkadaşlarının 44 hastalık serisinde 6 hastada koroner arter anevrizması (%13,6), 5 hastada koroner arter dilatasyonu (%11,4) gözlemlenmiştir (19). Çalışmamızda koroner arter tutulumu genel olarak Türkiye'den bildirilen yayınlara göre daha az olsada klasik literatür ile uyumluydu.

Koroner arter tutulumu olan hastaların ateş-tanı şüphe süresi ortancası 10 (6-12,5) koroner arter tutulumu olmayan hastaların 6 (5-8) gündü. Wilder ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ateş-tanı süresi koroner arter anevrizması olanlarda çalışmamıza benzer şekilde daha uzun bulunmuştur (192). Koroner arter tutulumu olan ve olmayan gruplar, tanı kriteri olan ve olmayan klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında lenfadenopati dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Koroner arter tutulumu olan hastaların 2(%18)'inde servikal lenfadenopati görülürken iken koroner arter tutulumu olmayan hastaların 34 (%57)'inde görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.019$). Sung ve arkadaşlarının yaptığı 696 Kawasaki hastasında yapılan bir çalışmada koroner tutulum ile lenfadenopati arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (76). Bu yüzden çalışmamızda, lenfadenopati olan hastalarda koroner arter tutulumu açısından daha dikkatli olunması gerektiği sonucuna ulaştık.

Literatürde inkomplet Kawasaki hastalarında komplet Kawasaki hastalarına göre daha yüksek oranda koroner arter lezyonu izlenmektedir (193). Bir meta-analizde

IVIG direnci olan grupta olmayan gruba göre daha yüksek oranda koroner arter lezyonu saptanmıştır (194). Literatürden farklı olarak çalışmamızda koroner arter tutulumuna göre IVIG direnci olan-olmayan, komplet-inkomplet Kawasaki grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Hastalarımızda bu gruplar arasında koroner arter lezyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmayışının nedeni vaka sayımızın kısıtlılığı olabilir. Daha geniş çalışmalarda literatürle uyumlu verilerin ulaşılabilme ihtimali mevcuttur.

Hastalardan viral seroloji verisine ulaşılabilen 32 hastanın 24 (%75)'ü negatifken, 8 (%25)'i pozitifdir. Pozitiflerden 3 (pozitiflerin %37,5)'ü parvovirus, 2(%25)'i CMV, 1(%12,5)'i EBV, 1(%12,5)'i İnfluenza A, 1(%12,5)'i mumps (kabakulak) virüs pozitif. Seroloji bakılan hastalarda komplet-inkomplet KH, IVIG direnci, kardiyak tutulum açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Literatürde Kawasaki hastalığında WBC sayısının artması beklenen bir laboratuvar bulgusudur (5, 106, 107). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda kontrole göre, 0. günde 10. günden sonrakine göre WBC istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca kardiyak tutulumu olanlarda olmayanlara göre 10. günden sonraki ile 0. gün arasındaki (10 günden sonraki değer-0. gündeki değer) Δ WBC farkı kardiyak tutulum olan grupta daha düşük bulundu. Bu durum kardiyak tutulumu olanlarda inflamasyonun daha uzun süre devam ettiğini düşündürmektedir.

Akut Kawasaki hastalığında WBC sayısının yükseldiği ve bunun nötrofil hakimiyetinde olduğu 1980'lerden beri bilinmektedir (195, 196). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak nötrofil sayısı hasta grubunda kontrol grubuna göre ve Kawasaki olgularımızda 0. günde 10. günden sonrakine göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca çalışmamızda Δ nötrofil sayısı kardiyak tutulum olanlarda olmayanlara göre daha düşük saptanmıştır. Bu durum nötrofil yüksekliğinin kardiyak tutulum olanlarda daha uzun süre devam ettiğinin bir göstergesidir ve yüksek ve uzun süre devam eden inflamasyona işaret edebildiği düşünülmüştür. Mori ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kardiyak tutulumu olan hastalarda IVIG tedavisi sonrasında da WBC ve nötrofil yüksekliğinin devam ettiği gösterilmiştir (197). Ancak literatürden farklı olarak çalışmamızda koroner arter tutulumu olanlarda olmayanlara

göre nötrofil sayısı daha düşük bulundu. Bu durum hasta sayımızın kısıtlılığı nedeniyle oluşmuş olabilir. Daha çok hastanın katıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Lenfosit sayısı bir hastanın bağışıklık durumunu yansıtır ve genellikle inflamatuvar süreçlerde azalır (198). Kawasaki hastalığının akut fazında lenfosit sayısının azalması beklenen bir durumdur (107). Bizim çalışmamızda da lenfosit sayısı hem hasta grubunda kontrol grubuna göre hem de 0. günde 10. günden sonrakine göre literatürle uyumlu olarak düşük bulundu. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Monosit, hemostaz ve inflamasyonun temel elemanıdır ve artmış monosit sayısının inflamasyonu gösterdiğini bildiren birçok çalışma vardır (199-201). Çalışmamızda da monosit sayısı hasta grubunda kontrol grubuna göre ve 0. günde 10. günden sonrakine göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca IVIG direnci olanlarda olmayanlara göre 10. günde monosit sayısı daha yüksekti. Bu durum bize monosit sayısının IVIG direnci olanlarda inflamasyonun daha uzun süre devam etmesinin bir göstergesi olabileceğini düşündürdü. Ancak literatürde çalışmamızdan başka böyle bir veriye ulaşılamadı. Bu nedenle bu alanda daha çok çalışma gerektiği düşünülmektedir.

Kawasaki hastalığında hemoglobin düzeyinin azalması literatürde beklenen bir durumdur (106, 107). Chang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ve Polonya’da yapılan bir çalışmada Kawasaki hastalarında koroner arter lezyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük hemoglobin düzeyi izlenmiştir (202). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hasta grubunda kontrol grubuna göre ve koroner arter tutulumu olanlarda olmayanlara göre daha düşük hemoglobin düzeyi izlenmiştir.

Hematokrit, kırmızı kan hücrelerinin hacminin, dolaşımdaki kanın hacmine oranıdır (203). İnflamasyon anemisi nedeniyle düştüğü de bilinmektedir. Literatürde Kawasaki hastalarında koroner arter tutulumu olanlarda olmayanlara göre daha düşük hematokrit izlenmiştir (204). Bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre ve koroner arter tutulumu olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Eritrosit dağılım genişliği (RDW) hemoliz gibi anemi nedenleri için kullanılmıştır; ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, yüksek RDW’nin,

tromboembolik olaylar, kardiyovasküler hastalıklar ve solunum yolu hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlarda olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (205-208). Literatürde artmış RDW'nin Kawasaki hastalarında koroner arter tutulumu ile ilişkisini gösteren yayınlar vardır (207, 209). Ayrıca Bozlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da Kawasaki hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre RDW daha yüksek bulunmuştur (210). Çalışmamızda da hasta grubunda kontrol grubuna göre, kardiyak tutulum olanlarda olmayanlara göre ve koroner arter tutulum olanlarda olmayanlara göre RDW anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca RDW tüm hastalarda 10. günden sonrakinde 0. güne göre ve 10. günden sonrakinde inkomplet Kawasaki grubunda komplet Kawasaki grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve RDW nin Kawasaki hastalığının varlığını, seyrini belirlemede kullanışlı bir biyobelirteç olabileceği, bununla ilgili geniş kapsamlı çalışmaların gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Trombositoz, semptomların ilk haftasından sonra sık görülür; üçüncü haftada zirveye ulaşır ve subakut ila konvelesan fazında normalleşmeden önce $1.000.000/\text{mm}^3$ 'a (ortalama $\sim 700.000 \text{ mm}^3$ 'e) ulaşabilir. Bazı Kawasaki hastalarında tüketim koagülopatisi nedeniyle trombositopeni geliştirir. Bu hastalar, özellikle koroner arter lezyonlarının gelişimi olmak üzere, önemli ölçüde artmış morbidite ve mortalite riski altındadır (5, 112, 211). Bizim çalışmamızda platelet sayısı hasta grubunda kontrol grubuna göre, 10. günden sonrakinde 0. güne göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca literatürle uyumlu olarak koroner tutulum olanlarda olmayanlara göre daha düşük saptanmıştır.

Son yıllarda yapılan ortalama trombosit hacmini gösteren MPV'nin pek çok hastalıkta proinflatuvar ve protrombotik durumları gösterebilen bir biyobelirteç olduğuna dair yayınlar vardır (212, 213). Literatürde MPV ve erişkin koroner arter hastalığı arasındaki ilişki ile ilgili olarak, artan MPV daha yüksek mortalite, çoklu morbidite ve majör kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir (214-216). Kawasaki hastalarında MPV ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Zheng ve arkadaşlarının 40 Kawasaki hastası, 40 febril ve 40 afebril kontrolden oluşan 120 olguluk çalışmalarında MPV Kawasaki grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulurken; Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise MPV'nin anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır (217, 218). Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre, 0. günde 10. günden sonrakine göre ve koroner tutulum olan grupta olmayanlara göre MPV düzeyi yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 10. günden sonrasındaki laboratuvar

tetkikleri karşılaştırıldığında inkomplet Kawasaki grubunda komplet Kawasaki grubuna göre MPV daha yüksek bulundu ve sonuçlarımız çoğu çalışmada olduğu gibi, artan MPV'nin artan inflamasyonla olan ilişkisini destekler nitelikteydi yrica hastalarda en büyük korkumuz olan koroner arter tutulumunun olup olmayacağını öngörmeye kolay ulaşılabilen bir biyobelirteç olabileceğini düşündürdü.

PDW (platelet dağılım genişliği), inflamatuvar hastalığın şiddeti ile ters bir ilişkiye sahiptir (219-221). Liu ve arkadaşlarının 309 Kawasaki hastası ve 160 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada Kawasaki hastalarının kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük PDW değerlerine sahip olduğunu göstermiştir (213). Çalışmamızda PDW hasta grubunda kontrol grubuna göre, IVIG direnci olanlarda hem ilk kan tetkiklerinde hem de 10. günden sonrakinde IVIG direnci olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak literatürden farklı olarak 0. günde 10. günden sonrakine göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca inkomplet Kawasaki grubunda 10. günden sonraki ile 0. gün arasındaki Δ PDW farkı komplet Kawasaki grubuna göre daha yüksekti. Kontrolle karşılaştırıldığında hasta grubumuzda ve özellikle IVIG direnci olan grubumuzdaki düşük değerler bu inflamasyonu gösterebilecek belirtecin hastalığın varlığını ve IVIG direncini belirlemede önemli olabileceğini düşündürdü. Kawasaki hastalarında Δ PDW ve IVIG direnci olan Kawasaki hastalarında PDW ile ilgili literatürde bir çalışmaya rastlanmadı. Bu nedenle bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Plateletkrit kandaki plateletlerin volum yüzdesini ifade eden ve $PCT = \text{platelet sayısı} \times MPV / 10.000$ ile hesaplanan bir indekstir (222). Literatürde PCT'nin vitiligo, behçet hastalığı, NSTEMI gibi inflamatuvar süreçlerde arttığı gösterilmiştir (223-225). Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Kawasaki hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek PCT bulunmuştur (217). Çalışmamızda da benzer şekilde PCT hasta grubunda kontrole göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda 10. günden sonrakinde 0. güne göre PCT daha yüksek saptanmıştır. Plateletkrit ile ilgili Kawasaki hastalarında yapılan çalışmalar sınırlıdır.

CRP inflamasyon sürecinin spesifik olmayan bir belirteçidir. CRP, karaciğer tarafından inflamatuvar sitokinelere yanıt olarak üretilir. CRP düzeyi inflamasyon sürecinin yoğunluğuyla orantılı olarak yükselir. İnflamasyon düzeldiğinde hızlı bir düşüş olur, bu nedenle sadece tanı için değil aynı zamanda tedaviye yanıt için de yardımcı olur (226, 227). Kawasaki hastalarında akut fazda diğer fazlara göre CRP yüksekliğini gösteren pek çok çalışma vardır (107, 218). Ayrıca literatürde Kawasaki

hastalarında IVIG direnci ve koroner arter tutulumu ile CRP yüksekliği arasında ilişki vardır (197, 228). Literatürdeki gibi bizim çalışmamızda da akut 0. günde 10. güne göre daha yüksek CRP saptanmıştır. Ayrıca 10. günden sonraki CRP IVIG direnci olanlarda olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmamızda CRP ile inkomplet Kawasaki, koroner arter tutulumu ve kardiyak tutulum varlığı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu sonucun kısıtlı vaka sayımız ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Plazmadaki eritrositlerin sedimentasyon hızının, akut faz proteinlerinin seviyesinden etkilendiği bilinmektedir ve bu nedenle ESR, inflamasyona yanıtın değerlendirilmesi için uzun yıllardır kullanılmaktadır. Sıklıkla romatolojik hastalıkların tanı ve izleminde kullanılır (227). Bir vaskülit olan Kawasaki hastalığında ESR yüksekliği hastaların ortak laboratuvar bulgularındandır (106, 107). Literatürde IVIG tedavisinin ESR'yi yükselttiği bildirilmiştir (129). Bai ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada inkomplet Kawasaki hastalarında komplet Kawasaki hastalarına göre ESR yüksek bulunmuştur (187). Çalışmamızda 0. günde 10. güne göre, inkomplet Kawasaki grubunda komplet Kawasaki grubuna göre ve 10. günden sonra IVIG direnci olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede ESR yüksek saptanmıştır. Ghelani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ESR yüksekliğinin Kawasaki hastalarındaki koroner arter tutulumunda bağımsız bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (204). Ancak bizim çalışmamızda koroner arter tutulumu ile ESR arasında bir ilişki bulunamadı.

Nötrofil sayısı devam eden inflamasyonu, lenfosit sayısı da bağışıklık düzenleyici yanıtın göstergesi olduğundan, artmış NLR'nin artmış inflamasyon yanıtı lehine değerlendirilebileceğine dair pek çok çalışma vardır (198, 202, 229). SLE tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada NLR ve PLR yüksek saptanmış ve NLR ve PLR'nin SLE hastalarında inflamatuvar yanıtı ve hastalık aktivitesini yansıtabileceği öne sürülmüştür (230). Romatoid artritli hastalarda yapılan bir meta analizde NLR ve PLR sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (202). Literatürde NLR yüksekliğinin Kawasaki hastalarında IVIG direnci ve koroner arter hastalığı varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (108, 177, 202, 231, 232). Bizim çalışmamızda NLR hasta grubunda kontrole göre ve 0. gün de 10. günden sonrakine göre daha yüksekti. Literatürden farklı olarak IVIG direnci olması ve kardiyak tutulum olması arasında fark yoktu. Ancak kardiyak tutulum olan grupta 10. günden sonraki ile 0. gün arasındaki Δ NLR kardiyak tutulum olmayanlara göre daha düşüktü. Komplet Kawasaki grubunda inkomplet grubuna göre NLR ve 10. günden sonra ile 0. gün

arasındaki Δ NLR daha yüksekti. Sonuçlarımıza göre NLR ve Δ NLR Kawasaki hastalığının varlığını ve kardiyak tutulumu neden olabilecek uzamış inflamasyonu göstermede faydalı bir belirteç olabilir.

PLR, akut inflamatuvar ve protrombotik süreçler nedeniyle ortaya çıkan platelet ve lenfosit sayılarındaki değişiklikleri yansıtan bir belirteçtir. Sistemik inflamasyon, malignite, enfeksiyonlar, inflamatuvar ve romatolojik hastalıklarda arttığı bilinir (212). Kawasaki hastalığında da özellikle IVIG direnci olan ve artmış kardiyak komplikasyonlarla ilişkisi gösterilmiştir. NLR ve PLR'nin Kawasaki hastalarında IVIG direncini belirlemede kullanılabilecek biyobelirteçler olduğu ve birbirlerine üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir (233). Bizim çalışmamızda PLR'nin hasta grubunda kontrole göre ve hastaların 0. gününde 10. günden sonrakine göre daha yüksek olduğu belirlendi. İnkomplet Kawasaki olgularımızda Δ PLR daha düşüktü ve bunun NLR' de olduğu gibi inkomplet olgularda daha uzun süren inflamasyonu gösterebileceği düşünüldü. Ancak literatürden farklı olarak IVIG direnci olan-olmayan ve kardiyak tutulum olan-olmayan gruplarda fark saptanmadı. Bizim bulgularımızla PLR'nin Kawasaki hastalığını göstermede inflamatuvar marker olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalar gibi PLR' nin IVIG direnci ve kardiyak tutulumun varlığı ile ilişkili bulunmadı. Bu sonucun kısıtlı vaka sayımız ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Literatürde LMR inflamasyonun bir göstergesidir ve düşük LMR artmış inflamasyonla ilişkilidir. İskemik inmede intravenöz tromboliz tedavi yanıtını izlemede, parotis bezi kanseri ve dil kanserinde prognozu öngörmede, koroner arter hastalığının ağırlığını belirlemede gibi pek çok farklı hastalıkta tanı ve takipte düşük LMR ile ilişki kurulmuştur (234-237). Romatoid artritli hastalarda yapılan bir çalışmada LMR hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmış ve azalmış LMR artmış hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (238). Bizim çalışmamızda da Kawasaki hastalarında kontrole göre ve 0. günde 10. günden sonrakine göre anlamlı derecede düşük LMR bulunmuştur. Diğer hastalıklardaki verilere ve çalışmamızdaki verilere dayanarak düşük LMR seviyesinin Kawasaki hastalığın tanı ve takibinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde Kawasaki hastalığında LMR ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Bu nedenle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda ortalama trombosit hacmi-lenfosit oranı (MPV/L oranı), yeni ve kolayca ulaşılabilen bir inflamasyon parametresi olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca

asendan torasik aort anevrizması gelişen hastalarda yapılan bir çalışmada, Awadh ve arkadaşlarının SLE hastalarında yaptığı çalışmada hasta gruplarında sağlıklı kontrol gruplarına göre yüksek MPV/L oranı bulunmuştur(239, 240) Wu ve arkadaşlarının 1 yaş altı Kawasaki hastalarında yaptığı çalışmada IVIG direnci ile artmış MPV/L oranı arasında ilişki bulunmuştur (241). Bozlu ve arkadaşlarının Kawasaki hastalarında yaptığı çalışmada hem hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre hem de koroner arter tutulumu olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede düşük MPV/L oranı bulunmuştur (210). Çalışmamızda Kawasaki hastalarında kontrol grubuna göre ve 0. günde 10. günden sonrakine göre anlamlı derecede yüksek MPV/L oranı saptandı. Ancak koroner arter tutulumu ve IVIG direnci ile ilişki bulunamadı. Kawasaki hastalığında MPV/L oranı ile ilişkili literatürde çok az çalışma vardır. Daha fazla çalışma gerekmektedir.

Literatürdeki artmış inflamasyonun göstermede yüksek MPV ve düşük PDW ile ilişki bulunmuştur (214-216, 219-221). Biz de bu bilgiden yola çıkarak araştırmamıza göre literatürde daha önce çalışılmamış olan MPV/PDW oranını çalışmamızda kullandık. Kawasaki hasta grubunda kontrole göre, 10. günden sonra IVIG direnci olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış MPV/PDW oranı bulundu. Ayrıca 10. günden sonra inkomplet Kawasaki grubunda komplet Kawasaki grubuna göre daha yüksekti ve komplet Kawasaki grubunda inkomplet grubuna göre 10. günden sonra ile 0. gün arasındaki Δ MPV/PDW oranı daha yüksekti. Bu çalışmamız bildiğimiz kadarıyla MPV/PDW oranının Kawasaki hastalarında kullanıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Daha çok çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

Son zamanlarda bazı çalışmalarda MPV ve trombosit sayısı arasında negatif bir ilişki olduğunu ve MPV/PC oranının tek başına MPV'den daha belirleyici olabileceğini savunulmaktadır (242, 243). Artmış MPV/PC oranı kronik hepatit C de fibrozisi öngörmeye ilişki bulunmuştur (244). MI geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek MPV/PC oranı stent trombozu ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (245). STEMI hastalarda yapılan bir çalışmada artmış MPV/PC oranının plak rüptürünü öngörmeye bir parametre olabileceği öne sürülmüştür (246). Bizim çalışmamızda 0. günde 10. günden sonrakine göre ve koroner arter tutulumu olanlarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış MPV/PC oranı bulundu. Literatürde koroner arter hastalıkları ile MPV/PC oranının ilişkisi düşünüldüğünde

çalışmamız literatür ile uyumluydu. Kawasaki hastalarında MPV/PC oranı daha önce çalışılmamış bir parametredir. Daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Hb/RDW oranı yeni bir inflamasyon belirticidir ve ilk olarak Sun ve arkadaşlarının skuamoz hücreli özefagus karsinomu olan hastalarda yaptığı çalışmada kullanılmıştır. Bu çalışmada düşük Hb/RDW oranı artmış mortalite ve azalmış klinik yanıt ile ilişkili bulunmuştur (247). Erişkin kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada düşük Hb/RDW oranı kalp yetmezliği mortalitesini ve kardiyovasküler hastaneye yatışları öngörmeye önemli bir prognostik araç olarak bulunmuştur (248). Başka bir çalışmada düşük Hb/RDW oranı, hastaneye yatan koroner kalp hastası olan yaşlı hastalarda frajilite için bağımsız bir risk faktörü olarak öngörülmüştür (249). Çalışmamızda Kawasaki hasta grubunda kontrol grubuna göre, kardiyak tutulum olan grupta olmayanlara göre ve koroner tutulum olanlarda olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük Hb/RDW oranı saptandı. Literatürde Kawasaki hastaları ile Hb/RDW oranı arasında ilişki gösteren herhangi bir çalışma yoktur. Erişkin kalp hastalarında yapılan çalışmalara bakıldığında düşük Hb/RDW olumsuz gidişi göstermekteydi ve çalışmamızda saptanan düşük değerlerin Kawasaki hastalığının varlığını ve kardiyak tutulumu öngörmeyi sağlayabilecek bir belirteç olabileceği hipotezimizi desteklemekteydi. Ayrıca çalışmamızda 0. günde 10. günden sonrakine göre artmış Hb/RDW oranı izlendi. Bu durum çalışmamızda RDW 10. günden sonrakinde 0. güne göre daha yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu bulgunun klinik önem arz edip etmeyeceği şu an için bilinmemektedir. Yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Transaminaz, karaciğer fonksiyonunun bir izleme göstergesi olarak ve klinik uygulamada temel bir laboratuvar testi olarak kullanılmıştır (250). Aspartat aminotransferaz (AST) karaciğer, böbrek, beyin, akciğer ve iskelet kasında yaygın olarak bulunurken, alanin aminotransferaz (ALT) esas olarak hepatosit sitoplazmasında bulunur. Hepatositler akut inflamasyon nedeniyle hasar gördüğünde hücre zarı geçirgenliği artar ve AST ve ALT kana salınır (251). Klinik olarak, AST/ALT oranı, karaciğer fonksiyonunu test etmek için yaygın olarak kullanılır. Anormal koşullar, karaciğer hücrelerine verilen hasarı yansıtır. Yüksek ALT, karaciğer hasarını AST'den daha fazla temsil eder çünkü AST'nin yükselmesine ayrıca ekstrahepatik hastalıklar neden olur (252). İlk çalışmalar, AST/ALT oranı ile immün karaciğer hastalığı, kronik viral hepatit ve alkolsüz karaciğer hastalığı gibi kronik

karaciğer hastalıkları arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (253-255). Son zamanlarda, AST/ALT oranı uzun süreli kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (256). Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AST/ALT oranı ile Kawasaki hastalarında koroner arter tutulumu ve IVIG direnci arasında ilişki bulunmuştur (257). Cao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AST/ALT oranı ile Kawasaki hastalarında koroner arter tutulumu ile ilişki bulunurken IVIG direnci arasında bir ilişki bulunamamıştır (258). Bizde literatürden yola çıkarak Kawasaki hasta gruplarımızda AST/ALT oranını çalıştık. Ancak Kawasaki hastalarımızda AST/ALT oranının komplet-inkomplet Kawasaki, IVIG direnci, kardiyak tutulum ve koroner tutulum varlığı ile ilişkisi kurulamadı. Kawasaki hastalarında AST/ALT oranı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Daha fazla çalışma gerekmektedir.

Fibrinojen, pıhtılaşmanın bir göstergesi ve farklı derecelerde inflamasyonun bir biyobelirtecidir (259). Akut koroner sendromu olan hastalarda plazma fibrinojen düzeyinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve daha yüksek plazma fibrinojen düzeyinin izlem sırasında gelişebilecek majör kardiyak olayların bağımsız bir belirteci olabileceği bildirilmektedir (260, 261). Ayrıca albümin, inflamatuvar yanıtın derecesi ile ters orantılıdır ve trombosit aktivasyonu ve agregasyonunun önemli bir inhibitörüdür. Birkaç yayında, düşük albümin düzeyinin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarla ve majör kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu göstermektedir (262, 263). Son araştırmalar, koroner arter hastalığının varlığını ve şiddetini öngörmeye Fibrinojen/Albumin oranının etkili olduğunu ortaya koymuştur (262, 264, 265). Kawasaki hastalarında Fibrinojen/Albumin oranının çalışıldığı bir yayına literatürde rastlamadık. Kawasaki hastalarımızda Fibrinojen/Albumin oranının komplet-inkomplet Kawasaki, IVIG direnci, kardiyak tutulum ve koroner tutulum varlığı ile ilişkisi kurulamadı. Bu konuda yeni ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serum C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF-a gibi sitokinler tarafından aktivasyon üzerine hepatositler tarafından üretilen ve inflamasyonla önemli ölçüde artan pozitif bir akut faz reaktanıdır (266). Kawasaki hastalarında akut fazda diğer fazlara göre CRP yüksekliğini gösteren pek çok çalışma vardır (107, 218). Albümin en önemli negatif akut faz proteini olarak kabul edilmektedir (267). Hem serum CRP hem de albümin yaygın olarak IVIG direnci ile ilişkili olduğu bulunmuş ve Kawasaki hastalığında IVIG direnci tahmini için çeşitli risk skorlama sistemlerine dahil edilmiştir (145-149). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda IVIG direnci için tek bir

belirteç olarak serum CRP ve albüminin öngörü değerlerinin ideal olmadığını belgelemiştir (268-270). Özellikle, CRP/ Albümin oranının kolorektal kanser, koroner arter ektazisi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Takayasu arteriti, romatoid artrit, sepsis, stabil angina pectoris dahil olmak üzere çeşitli klinik ortamlarda inflamatuvar durumu ve prognozu öngörmeye tek başına CRP veya albuminden daha değerli ve doğru olduğu öne sürülmüştü (271-277). Tsai ve arkadaşlarının Kawasaki hastalarında yaptığı bir çalışmada CRP/ Albümin oranı ile koroner arter tutulumu ve IVIG direnci varlığı ile bir ilişki bulunmuştur (278). Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise CRP/ Albümin oranı ile Kawasaki hastalarındaki IVIG direnci arasında ilişki bulunmuşken koroner arter tutulumu ile bir ilişki kurulamamıştır (279). Bizim çalışmamızda CRP/ Albümin oranı ile komplet-inkomplet Kawasaki, IVIG direnci, kardiyak tutulum ve koroner tutulum varlığı ile ilişkisi kurulamadı. Kawasaki hastalarında CRP/ Albümin oranı ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Daha çok çalışma gerekmektedir

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza katılan 72 hastanın 36 (%50)'si erkek iken 36 (%50)'si kızdı. Erkek /kız oranı 1:1 idi.

2. Hastaların yaşları 1,5 ay ile 142 ay arasında değişmekteydi. Hastaların yaş ortalaması $39,6 \pm 30,9$ ayken ortancası 30 (19-56.2) aydı. Çalışmamızda hastaların %16,7 'si 1 yaş altında %78' ise 5 yaş altındadır.

3. Ateş ile başvuru arasında geçen süre en az 1 gün en fazla 20 gün idi. Ortalaması $5,59 (\pm 3,65)$ gün idi. Ateş ile tanıdan şüphelenilen gün arasında geçen süre en az 3 gün en fazla 20 gün idi. Ortalaması $7,61 \pm 3,4$ gün idi. Ateş ile IVIG verilen gün arasında geçen süre en az 5 en fazla 20 gün idi. Ortalaması $8,03 \pm 3,4$ gün idi. Hastane yatış süresi ortalaması $6,55 \pm 4,01$ gün idi.

4. Hastaların başvurduğu ay ve mevsimler değerlendirildiğinde çalışmamızda en fazla başvuru ayları %13,9 ile şubat ve nisan ayı iken en fazla başvuru mevsimi %38,9 ile ilkbahar mevsimi bulunmuştur. İlkbahar mevsimi sonrası en çok başvuru kış mevsiminde (%31,9) olmuştur.

5. Kawasaki hastalığı tanı kriteri olan klinik özellikleri dağılımları değerlendirildiğinde, hastaların %88 'inde orofaringeal değişiklikler en çok bulgu olarak görülürken el ayaklarda eritem ve ödem en az görülen bulgu olarak hastaların %45'inde görülmüştür.

6. Hasta grubu ile kontrol grubu laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda WBC, nötrofil sayısı, monosit sayısı, RDW, PLT, MPV, Plateletkrit, NLR, PLR, MPV/L, MPV/PDW oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Lenfosit sayısı, Hemoglobin, Hematokrit, PDW, LMR, Hb/RDW oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu.

7. Kawasaki hastalarının tanı günü (0. gün) laboratuvar parametreleri ve oranları ile tanıdan 10. günden sonraki laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında hastaların 0. gün laboratuvar parametrelerinden WBC, nötrofil, monosit, MPV, PDW, CRP, ESR, NLR, PLR, MPV/L, MPV/PC ve hemoglobin/RDW oranı 10. günden sonra olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Hastaların 0. gün laboratuvar parametrelerinden Lenfosit, RDW, Platelet, Plateletkrit, LMR ise 10. günden sonra olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü.

8. Hastaların %38,9'u inkomplet Kawasaki hastasıydı.

9. Komplet Kawasaki hastalarının %14,6'sı 1 yaş altında; inkomplet Kawasaki hastalarının ise %17,8'i 1 yaş altındaydı. Çalışmamızda inkomplet Kawasaki hastalarında koroner arter tutulumu %14,3 olarak izlendi

10. Komplet Kawasaki hastalığı erkek cinsiyette daha fazla görülürken, inkomplet Kawasaki hastalığı kız cinsiyette daha fazla görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Komplet Kawasaki hastalığı olgu grubunda inkomplet Kawasaki hastalığı grubuna göre tanı kriteri olan 5 klinik özelliğin her biri istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda gözlemlendi ($p<0,05$).

11. Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında ESR inkomplet Kawasaki hastalığı olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu($p=0.048$). Nötrofil/lenfosit oranı ise inkomplet Kawasaki hastalığı olgularında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0.040$).

12. Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının tanıdan 10 gün veya daha sonrasında alınan kan tetkikleri karşılaştırıldı. İnkomplet Kawasaki hastalığı olgu grubunda RDW, MPV, MPV/PDW oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

13. Komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığı olgularının tanı günü laboratuvar parametreleri ile 10. günden sonraki laboratuvar parametreleri farkları (10. günden sonraki değer -0. günlük değer) karşılaştırıldığında fark PDW değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede inkomplet Kawasaki grubunda daha yüksek, fark MPV/PDW, NLR ve PLR oranı ise inkomplet Kawasaki grubunda komplet Kawasaki grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,05$).

14. Olguların %20,8'inde IVIG direnci vardı.

15. IVIG direnci olanların 5 (%33)'i 1 yaş altındaydı. IVIG direnci olmayan grupta 5 (%12) hasta 1 yaş altındaydı.

16. Hastaların IVIG direncine göre klinik özellikleri değerlendirildiğinde ateş-IVIG süresi, hastane yatış süresi, çocuk yoğun bakıma yatış oranı ve hepatomegali IVIG direnci olan grupta olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Tanıda alınan laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde PDW, IVIG direnci olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

17. IVIG direncine göre olguların tanıdan 10 günden sonrasında bakılan laboratuvar parametreleri ve oranları karşılaştırıldığında IVIG direnci olan grupta monosit sayısı, CRP, ESR, MPV/PDW oranı IVIG direnci olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. PDW değeri, IVIG direnci olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü.

18. Hastaların ekokardiyografi bulguları incelendiğinde 24 (%33,3)'ünün kardiyak tutulumu olduğu saptandı. Kardiyak tutulumu olan 8 (%33,3) hastada koroner arterde ekojenite artışı, 9 (%37,5) hastada koroner arter dilatasyonu, 5 (%21) hastada mitral yetmezlik, 2 (%8,3) hastada koroner arter anevrizması görüldü.

19. Kardiyak tutulumu olan ve olmayan gruplar, klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında kardiyak tutulumu olmayanlarda lenfadenopati kardiyak tutulum olanlara göre daha fazlaydı.

20. Kardiyak tutulumu olan ve olmayan gruplar laboratuvar özellikleri açısından değerlendirildiğinde RDW değeri kardiyak tutulumu olan grupta olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Hb/RDW ve kreatinin kinaz kardiyak tutulumu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu.

21. Kardiyak tutulumu olan ve olmayan olgularının tanı günü laboratuvar parametreleri ile 10. günden sonraki laboratuvar parametreleri farkları karşılaştırıldığında fark WBC, nötrofil, NLR değerleri kardiyak tutulum olmayan grupta kardiyak tutulum olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulundu.

22. Tüm hastaların %15,3'ünde koroner arter tutulumu görüldü. Tüm hastaların %12,5'inde koroner arter dilatasyonu, %2,8 inde koroner arter anevrizması görüldü. Koroner arter anevrizması olan iki hastadan biri 1,5 aylık diğeri 142 aylık erkek hastalardı.

23. Koroner arter tutulumu olan hastaların ateş-tanı şüphe süresi ortancası 10(6-12,5) koroner arter tutulumu olmayan hastaların 6(5-8) gündü ($p<0,05$). Koroner arter tutulumu olmayan hastalarda koroner arter tutulumu olanlara göre istatistiksel olarak daha fazla lenfadenopati görüldü.

24. Koroner arter tutulumu olanlarda nötrofil, hemoglobin, hemotokrit, Hb/RDW ve platelet değeri koroner arter tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Koroner arter tutulumu olanlarda RDW ortancası koroner arter tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Koroner arter tutulumu olanlarda MPV/PC oranı koroner arter tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

25. AST/ALT, CRP/Albümin ve Fibrinojen/Albümin oranları ile komplet-inkomplet Kawasaki, IVIG direnci olan-olmayan, kardiyak tutulum olan-olmayan ve koroner tutulum olan-olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

25. Hastalardan viral seroloji verisine ulaşılabilen 32 hastanın 24 (%75)'ü negatifken, 8 (%25)'i pozitifdir. Pozitiflerden 3 (pozitiflerin %37,5)'ü parvovirus, 2(%25)'i CMV, 1(%12,5)'i EBV, 1(%12,5)'i İnfluenza A, 1(%12,5)'i mumps virüs pozitifdir.

7. KAYNAKLAR

1. **Kawasaki, T.** (1967). Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi*, 16, 178-222.
2. **Newburger, J. W., Takahashi, M., Burns, J. C.** (2016). Kawasaki disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 67(14), 1738-49.
3. **Kim, G. B.** (2019). Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean journal of pediatrics*, 62(8), 292.
4. **Özdemir, H., Çiftçi, E., Tapisız, A., İnce, E., Tutar, E., & Atalay, S.** (2010). Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey. *Journal of tropical pediatrics*, 56(4), 260-2.
5. **McCrindle, B. W., Rowley, A. H., Newburger, J. W., Burns, J. C., Bolger, A. F., & Gewitz, M.** (2017). Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 135(17), e927-e99.
6. **Newburger, J. W., Takahashi, M., Gerber, M. A., Gewitz, M. H., Tani, L. Y., & Burns, J. C.** (2004). 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*, 110(17), 2747-71.
7. **Oates-Whitehead, R. M., Baumer, J. H., Haines, L., Love, S., Maconochie, I. K., Gupta, A., Roman, K., Dua, J. S., & Flynn, I.** (2003). Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2003(4), CD004000.
8. **Yamamoto, T., & Kimura, J.** (1968). Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki): subtype of mucocutaneous ocular syndrome of erythema multiforme complicated with carditis. *Shonika Rinsho(Jpn J Pediatr)*. 21, 336-9.
9. **Schulman, S. T., Rowley, A. H.** (2019). Kawasaki Disease. In *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, (pp.759-773). Elsevier, Philadelphia

10. **Özsoylu, Ş., Akgün, N. A.** (1976). Akut febril mukokütanöz lenf bezi sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 19, 57-60.
11. **Kawasaki, T.** (2014). Kawasaki Disease. *International journal of rheumatic diseases*, 17(5), 597-600.
12. **Kuo, H. C., Li, S. C., Guo, M. M. H., Huang, Y. H., Yu, H. R., & Huang, F. C.** (2016). Genome-wide association study identifies novel susceptibility genes associated with coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease. *PLoS One*;11(5), e0154943.
13. **Kawasaki, T., Singh. S.** (2018). Kawasaki disease—the journey over 50 years: 1967–2017. *International journal of rheumatic diseases*, 21(1), 7-9.
14. **Nakamura, Y., Yashiro, M., Uehara, R., Sadakane, A., Chihara, I., & Aoyama, Y.** (2010). Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey. *Journal of epidemiology*, 20(4), 302-7.
15. **Ghimire, L. V., Chou, F. S., Mahotra, N.B., & Sharma, S. P.,** (2019). An update on the epidemiology, length of stay, and cost of Kawasaki disease hospitalisation in the United States. *Cardiology in the Young*, 29(6), 828-32.
16. **Arslanoglu, Aydin, E., Ertugrul, I., Bilginer, Y., Batu, E. D., Sonmez, H. E., & Demir, S.,** (2019) The factors affecting the disease course in Kawasaki disease. *Rheumatology international*, 39(8), 1343-9.
17. **Binnetoğlu, K., Kusdal, Y., Altun, G., Babaoğlu, K.,** (2010) Kocaeli Bölgesinde Kawasaki Hastalığı Tanısı Alan 24 Hastanın Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri. *Türk Toraks Dergisi*, 11(2).
18. **Bozabalı, S.** Kawasaki Hastalığı: Olgularımızın Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(4), 258-263.
19. **Bozlu, G., T. Ö., Karpuz, D., Halhoğlu, O., Kuyucu, N.** (2015). Kawasaki Disease: The clinical and cardiologic early-term characteristics and prognoses of 44 children with acute attack. *Türkiye Klinikleri*., 24, 138-142.
20. **Celiloğlu, C., Tolunay, O., Özdemir, U., Demir, H., & Çelik, Ü.** (2020). Retrospective Evaluation of Patients with Kawasaki Disease. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 14(2).
21. **Ece, A., Günes, A., Tan, I., Uluca, Ü., Kelekçi, S., Yel, S., & Sen, V.** (2013). Kawasaki hastaligi: 13 vakanin degerlendirilmesi/Kawasaki disease: Evaluation of 13 cases. *Dicle Tip Dergisi*, 40(1), 95.

22. **Ergüven, M., Yasa, O., Kral, A., & Bulut, Ö.** (2010). Kawasaki Hastalığı Tanısı Almış Hastalarımızda Epidemiyolojik, Klinik, Laboratuvar, Prognostik Özelliklerinin ve Ekokardiyografik Bulgularının Değerlendirilmesi. *Journal of the Child/Cocuk Dergisi*, 10(2)
23. **Kayiran, S. M., Dindar, A., & Gurakan, B.** (2010). An evaluation of children with Kawasaki disease in Istanbul: a retrospective follow-up study. *Clinics*, 65(12), 1261-1265.
24. **Özyürek, A. R., Ülger, Z., Levent, E., & Gürses, D.** (2004). Kawasaki Hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 47(3), 172-177.
25. **Şahin, A., Şahin, L., Karabulut, M., & Dalgıç, N.** (2018). Clinical and Epidemiological Characteristics of Cases Monitored by the Diagnosis of Kawasaki Disease. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 12(3).
26. **Topçu, S., Akgün Doğan, Ö., Öz, N., & Tanır, G.** (2014). Kırk dokuz Kawasaki olgusunun değerlendirilmesi: Bir retrospektif kohort çalışması. *J Pediatr Inf*, 8, 64-70.
27. **Uysal, F., Bostan, O. M., Celebi, S., Uysal, B., Hamitoglu, S., & Cil, E.** (2015). Outcomes of Kawasaki disease: a single-center experience. *Clinical Pediatrics*, 54(6), 579-584.
28. **Yavuz, T., Nişli, K., Öner, C. N., Ömeroğlu, R. E., Dindar, A., Aydoğan, Ü., & Ertuğrul, T.** (2006). Kawasaki disease: report of 34 cases. *Turkish Archives of Pediatrics*, 41(4), 197.
29. **Yilmazer, M., Ozdemir, R., Mese, T., Kucuk, M., Oner, T., Devrim, İ., Bayram, N., Guven, B., & Tavli, V.** (2019). Kawasaki disease in Turkish children: a single center experience with emphasis on intravenous immunoglobulin resistance and giant coronary aneurysms. *Turkish Journal of Pediatrics*, 61(5).
30. **Uehara, R., & Belay, E. D.** (2012). Epidemiology of kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *Journal of epidemiology*, 1201310285-1201310285.
31. **Makino, N., Nakamura, Y., Yashiro, M., Kosami, K., Matsubara, Y., Ae, R., Aoyama, Y., & Yanagawa, H.** (2019). Nationwide epidemiologic survey

- of Kawasaki disease in Japan, 2015–2016. *Pediatrics International*, 61(4), 397-403.
32. **Burns, J. C., Herzog, L., Fabri, O., Tremoulet, A. H., Rodó, X., Uehara, R., Burgner, D., Bainto, E., Pierce, D., & Tyree, M.** (2013). Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. *PLoS One*, 8(9), e74529.
 33. **Borzutzky, A., Hoyos-Bachiloglou, R., Cerda, J., & Talesnik, E.** (2012). Rising hospitalization rates of Kawasaki Disease in Chile between 2001 and 2007. *Rheumatology international*, 32(8), 2491-2495.
 34. **Ballester, J., Borràs, S., Curcoll, R., Navarro-Gallinad, A., Pozdniakova, S., Cañas, L., Burns, J. C., & Rodó, X.** (2019). On the interpretation of the atmospheric mechanism transporting the environmental trigger of Kawasaki Disease. *PLoS One*, 14(12), e0226402.
 35. **Cimaz, R., Fanti, E., Mauro, A., Voller, F., & Rusconi, F.** (2017). Epidemiology of Kawasaki disease in Italy: surveillance from national hospitalization records. *European journal of pediatrics*, 176(8), 1061-1065.
 36. **Fernandez-Cooke, E., Barrios Tascon, A., Sanchez-Manubens, J., Anton, J., Grasa Lozano, C. D., Aracil Santos, J., Villalobos Pinto, E., Clemente Garulo, D., Mercader Rodriguez, B., & Bustillo Alonso, M.** (2019). 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*, 14(5), e0215665.
 37. **Burns, J. C., Glode, M. P., Clarke, S. H., Wiggins Jr, J., & Hathaway, W. E.** (1984). Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. *The Journal of pediatrics*, 105(2), 206-211.
 38. **Cai, Z., Zuo, R., & Liu, Y.** (2011). Characteristics of Kawasaki disease in older children. *Clinical Pediatrics*, 50(10), 952-956.
 39. **Daniels, L. B., Tjajadi, M. S., Walford, H. H., Jimenez-Fernandez, S., Trofimenko, V., Fick Jr, D. B., Phan, H.-A. L., Linz, P. E., Nayak, K., & Kahn, A. M.** (2012). Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation*, 125(20), 2447-2453.
 40. **Nielsen, T. M., Andersen, N. H., Torp-Pedersen, C., Sogaard, P., & Kragholm, K. H.** (2021). Kawasaki disease, autoimmune disorders, and

- cancer: a register-based study. *European journal of pediatrics*, 180(3), 717–723.
41. **Burns, J. C., & Glodé, M. P.** (2004). Kawasaki syndrome. *The Lancet*, 364(9433), 533-544.
 42. **Chang, L. Y., Lu, C. Y., Shao, P. L., Lee, P. I., Lin, M. T., Fan, T. Y., Cheng, A. L., Lee, W. L., Hu, J. J., & Yeh, S.-J.** (2014). Viral infections associated with Kawasaki disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, 113(3), 148-154.
 43. **Maggio, M. C., Cimaz, R., Alaimo, A., Comparato, C., Di Lisi, D., & Corsello, G.** (2019). Kawasaki disease triggered by parvovirus infection: an atypical case report of two siblings. *Journal of medical case reports*, 13(1), 104.
 44. **Banjade, P., & Subedi, K.** (2018). Atypical Kawasaki Disease in a 4 Years Old Child with Mumps. *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*, 56(212), 811–814.
 45. **Moreira, A., Leite, I., Baptista, A., & Osorio Ferreira, E.** (2010). Kawasaki disease associated with parainfluenza type 3 virus infection. *Acta Dermatovenerologica Croatica*, 18(2), 0-0.
 46. **Turkay, S., Odemis, E., & Karadag, A.** (2006). Kawasaki disease onset during concomitant infections with varicella zoster and Epstein-Barr virus. *Journal of the National Medical Association*, 98(8), 1350.
 47. **Usta Guc, B., Cengiz, N., Yildirim, S. V., & Uslu, Y.** (2008). Cytomegalovirus infection in a patient with atypical Kawasaki disease. *Rheumatology international*, 28(4), 387-389.
 48. **Giray, T., Biçer, S., Küçük, Ö., Çöl, D., Yalvaç, Z., Gürol, Y., Yilmaz, G., Saç, A., & Mogol, Y.** (2016). Four cases with Kawasaki disease and viral infection: aetiology or association. *Le infezioni in medicina*, 24(4), 340–344.
 49. **Yozgat, Y., Uzuner, S., Demir, A. D., Ogur, M., Yozgat, C. Y., & Turel, O.** (2020). A 13-year-old boy who has Kawasaki disease shock syndrome presents with parotitis. *Journal of Pediatric Intensive Care*, 9(01), 060-063.
 50. **Hayward, K., Wallace, C. A., & Koepsell, T.** (2012). Perinatal exposures and Kawasaki disease in Washington State: a population-based, case-control study. *The Pediatric infectious disease journal*, 31(10), 1027-1031.

51. **Meyer, K., Volkmann, A., Hufnagel, M., Schachinger, E., Klau, S., Horstmann, J., Berner, R., Fischer, M., Lehner, A., Haas, N., Ulrich, S., & Jakob, A.** (2019). Breastfeeding and vitamin D supplementation reduce the risk of Kawasaki disease in a German population-based case-control study. *BMC pediatrics*, 19(1), 66.
52. **Guo, M. M.-H., Tsai, I.-H., & Kuo, H.-C.** (2021). Effect of breastfeeding for 6 months on disease outcomes in patients with Kawasaki disease. *PLoS One*, 16(12), e0261156.
53. **Lee J. K.** (2021). Hygiene Hypothesis as the Etiology of Kawasaki Disease: Dysregulation of Early B Cell Development. *International journal of molecular sciences*, 22(22), 12334.
54. **Jun, J. S., Jung, Y. K., & Lee, D. W.** (2017). Relationship between vitamin D levels and intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Korean journal of pediatrics*, 60(7), 216.
55. **Yang, X., & Dong, X.-Y.** (2016). Research advances in association between vitamin D and Kawasaki disease and related mechanisms of action. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 18(12), 1319-1323.
56. **Cattaneo, M.** (2001). Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Lipids*, 36(S1), S13-S26.
57. **Huang, X., Lv, X., Song, H., Yang, Q., Sun, Y., Zhang, W., Yu, X., Dong, S., Yao, W., & Li, Y.** (2017). The relationship between S-adenosylhomocysteine and coronary artery lesions: A case control study. *Clinica Chimica Acta*, 471, 314-320.
58. **Virdis, A., Ghiadoni, L., Salvetti, G., Versari, D., Taddei, S., & Salvetti, A.** (2002). Hyperhomocyst(e) inemia: is this a novel risk factor in hypertension? *Journal of nephrology*, 15(4), 414-421.
59. **Tezer H., Seçmeer G.** (2005). Kawasaki hastalığında yenilikler. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 36, 105-110.
60. **Chang, R. K.** (2003). The incidence of Kawasaki disease in the United States did not increase between 1988 and 1997. *Pediatrics*, 111(5 Pt 1), 1124-1125.
61. **Onouchi Y.** (2009). Molecular genetics of Kawasaki disease. *Pediatric research*, 65(5 Pt 2), 46R-54R.

62. **Onouchi, Y.** (2010). Identification of susceptibility genes for Kawasaki disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 33(2), 73-80.
63. **Ba, H., Wang, Y., Zhang, L., Wang, H., Huang, Z. P., & Qin, Y.** (2022). Prediction of Immune Infiltration Diagnostic Gene Biomarkers in Kawasaki Disease. *Journal of immunology research*, 2022, 8739498.
64. **Hirata, S., Nakamura, Y., & Yanagawa, H.** (2001). Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta paediatrica*, 90(1), 40-44.
65. **Yanagawa, H., Yashiro, M., Nakamura, Y., Kawasaki, T., & Kato, H.** (1995). Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: from the nationwide incidence survey in 1991 and 1992. *Pediatrics*, 95(4), 475-479.
66. **Fujita, Y., Nakamura, Y., Sakata, K., Hara, N., Kobayashi, M., Nagai, M., Yanagawa, H., & Kawasaki, T.** (1989). Kawasaki disease in families. *Pediatrics*, 84(4), 666-669.
67. **Harada, F., Sada, M., Kamiya, T., Yanase, Y., Kawasaki, T., & Sasazuki, T.** (1986). Genetic analysis of Kawasaki syndrome. *American journal of human genetics*, 39(4), 537.
68. **Kottek, A., Shimizu, C., & Burns, J. C.** (2011). Kawasaki disease in monozygotic twins. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(12), 1114.
69. **Matsubara, T., Furukawa, S., Ino, T., Tsuji, A., Park, I., & Yabuta, K.** (1994). A sibship with recurrent Kawasaki disease and coronary artery lesion. *Acta paediatrica*, 83(9), 1002-1004.
70. **Yanagawa, H., Nakamura, Y., Yashiro, M., Ojima, T., Tanihara, S., Oki, I., & Zhang, T.** (1998). Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics*, 102(6), e65-e65.
71. **Rowley A. H.** (2018). Is Kawasaki disease an infectious disorder?. *International journal of rheumatic diseases*, 21(1), 20–25.
72. **McCrindle, B. W., Rowley, A. H., Newburger, J. W., Burns, J. C., Bolger, A. F., Gewitz, M., Baker, A. L., Jackson, M. A., Takahashi, M., & Shah, P. B.** (2017). Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 135(17), e927-e999.

73. **Sánchez-Manubens, J., Bou, R., & Anton, J.** (2014). Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *Journal of autoimmunity*, 48-49, 113–117.
74. **Fukushige, J., Takahashi, N., Ueda, Y., & Ueda, K.** (1994). Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease. *Acta paediatrica*, 83(10), 1057-1060.
75. **Germain, B. F., JD, M., & GS, G.** (1980). Anterior uveitis in Kawasaki disease.
76. **Sung, R. Y., Ng, Y. M., Choi, K. C., Mok, G. C., Cheng, Y. W., Ho, M. H., & Hong Kong Kawasaki Disease Study Group** (2006). Lack of association of cervical lymphadenopathy and coronary artery complications in Kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal*, 25(6), 521–525.
77. **Yoshino, A., Tanaka, R., Takano, T., & Oishi, T.** (2017). Afebrile Kawasaki disease with coronary artery dilatation. *Pediatrics International*, 59(3), 375-377.
78. **Saguil, A., Fargo, M., & Grogan, S.** (2015). Diagnosis and management of kawasaki disease. *American family physician*, 91(6), 365–371.
79. **Smith, L., Newburger, J., & Burns, J.** (1989). Kawasaki syndrome and the eye. *The Pediatric infectious disease journal*, 8(2), 116-118.
80. **Burns, J. C., Mason, W. H., Glode, M. P., Shulman, S. T., Melish, M. E., Meissner, C., Bastian, J., Beiser, A. S., Meyerson, H. M., & Newburger, J. W.** (1991). Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics*, 118(5), 680-686.
81. **Ergin, S., Karaduman, A., Demirkaya, E., Bakkaloğlu, A., & Ozkaya, O.** (2009). Plaque psoriasis induced after Kawasaki disease. *The Turkish journal of pediatrics*, 51(4), 375–377.
82. **Wang, S., Best, B. M., & Burns, J. C.** (2009). Periungual desquamation in patients with Kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal*, 28(6), 538.
83. **Piram, M., & Burns, J. C.** (2021). Kawasaki disease for the paediatric dermatologist: skin manifestations and new insights into the pathophysiology. *Clinical and experimental dermatology*, 46(3), 503–509.

84. **April, M. M., Burns, J. C., Newburger, J. W., & Healy, G. B.** (1989). Kawasaki disease and cervical adenopathy. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 115(4), 512-514.
85. **Kanegaye, J. T., Van Cott, E., Tremoulet, A. H., Salgado, A., Shimizu, C., Kruk, P., Hauschildt, J., Sun, X., Jain, S., & Burns, J. C.** (2013). Lymph-node-first presentation of Kawasaki disease compared with bacterial cervical adenitis and typical Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics*, 162(6), 1259-1263. e1252.
86. **Gong, G. W., McCrindle, B. W., Ching, J. C., & Yeung, R. S.** (2006). Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics*, 148(6), 800–805.
87. **Hicks, R. V., & Melish, M. E.** (1986). Kawasaki syndrome. *Pediatric clinics of North America*, 33(5), 1151–1175.
88. **Peng, Y., Liu, X., Duan, Z., Deng, Y., Cai, S., Wang, Z., Xu, K., Kang, H., Jiang, M., Li, L., Zhou, Y., & Zou, Z.** (2019). Prevalence and characteristics of arthritis in Kawasaki disease: a Chinese cohort study. *Clinical and experimental medicine*, 19(2), 167–172.
89. **Rezai, M. S., & Shahmohammadi, S.** (2014). Erythema at BCG Inoculation Site in Kawasaki Disease Patients. *Materia socio-medica*, 26(4), 256–260.
90. **Liu, X., Wang, L., Shao, S., Zhang, N., Wu, M., Liu, L., Hua, Y., Zhou, K., Yu, L., Wang, H., & Wang, C.** (2022). Sterile Pyuria in Kawasaki Disease: A Large Prospective Cohort Study. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 856144.
91. **Baker, A. L., Lu, M., Minich, L. L., Atz, A. M., Klein, G. L., Korsin, R., Lambert, L., Li, J. S., Mason, W., Radojewski, E., Vetter, V. L., Newburger, J. W., & Pediatric Heart Network Investigators** (2009). Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics*, 154(4), 592–595.e2.
92. **Colomba, C., La Placa, S., Saporito, L., Corsello, G., Ciccio, F., Medaglia, A., Romanin, B., Serra, N., Di Carlo, P., & Cascio, A.** (2018). Intestinal Involvement in Kawasaki Disease. *The Journal of pediatrics*, 202, 186–193.
93. **Chen, J., Liu, P., Hu, W., Xu, Y., & Deng, J.** (2021). Facial nerve palsy may indicate coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Clinical rheumatology*, 40(10), 4191–4197.

94. **Knott, P. D., Orloff, L. A., Harris, J. P., Novak, R. E., Burns, J. C., & Kawasaki Disease Multicenter Hearing Loss Study Group** (2001). Sensorineural hearing loss and Kawasaki disease: a prospective study. *American journal of otolaryngology*, 22(5), 343–348.
95. **Han, S. B., & Lee, S. Y.** (2020). Macrophage activation syndrome in children with Kawasaki disease: diagnostic and therapeutic approaches. *World journal of pediatrics : WJP*, 16(6), 566–574.
96. **Lee, W., Cheah, C. S., Suhaini, S. A., Azidin, A. H., Khoo, M. S., Ismail, N. A. S., & Ali, A.** (2022). Clinical Manifestations and Laboratory Findings of Kawasaki Disease: Beyond the Classic Diagnostic Features. *Medicina*, 58(6), 734.
97. **Printz, B. F., Sleeper, L. A., Newburger, J. W., Minich, L. L., Bradley, T., Cohen, M. S., Frank, D., Li, J. S., Margossian, R., Shirali, G., Takahashi, M., Colan, S. D., & Pediatric Heart Network Investigators** (2011). Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(1), 86–92.
98. **Dominguez, S. R., Anderson, M. S., El-Adawy, M., & Glodé, M. P.** (2012). Preventing coronary artery abnormalities: a need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal*, 31(12), 1217–1220.
99. **Manlhiot, C., Millar, K., Golding, F., & McCrindle, B. W.** (2010). Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatric cardiology*, 31(2), 242–249.
100. **Nakamura, Y., Yashiro, M., Uehara, R., Watanabe, M., Tajimi, M., Oki, I., Ojima, T., Sonobe, T., & Yanagawa, H.** (2004). Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 46(1), 33–38.
101. **Salgado, A. P., Ashouri, N., Berry, E. K., Sun, X., Jain, S., Burns, J. C., & Tremoulet, A. H.** (2017). High Risk of Coronary Artery Aneurysms in Infants Younger than 6 Months of Age with Kawasaki Disease. *The Journal of pediatrics*, 185, 112–116

102. **Son, M. B., Gauvreau, K., Ma, L., Baker, A. L., Sundel, R. P., Fulton, D. R., & Newburger, J. W.** (2009). Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics*, 124(1), 1-8
103. **Curtis, N., & Levin, M.** (1998). Kawasaki disease thirty years on. *Current opinion in pediatrics*, 10(1), 24–33.
104. **Newburger, J. W., Sanders, S. P., Burns, J. C., Parness, I. A., Beiser, A. S., & Colan, S. D.** (1989). Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome. Effect of intravenous gamma-globulin. *Circulation*, 79(6), 1237-1246.
105. **Yonesaka, S., Takahashi, T., Matubara, T., Nakada, T., Furukawa, H., Tomimoto, K., & Oura, H.** (1992). Histopathological study on Kawasaki disease with special reference to the relation between the myocardial sequelae and regional wall motion abnormalities of the left ventricle. *Japanese circulation journal*, 56(4), 352–358.
106. **Kil, H. R., Yu, J. W., Lee, S. C., Rhim, J. W., & Lee, K. Y.** (2017). Changes in clinical and laboratory features of Kawasaki disease noted over time in Daejeon, Korea. *Pediatric rheumatology online journal*, 15(1), 60.
107. **Tremoulet, A. H., Jain, S., Chandrasekar, D., Sun, X., Sato, Y., & Burns, J. C.** (2011). Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(12), 1022–1026.
108. **Ha, K. S., Lee, J., Jang, G. Y., Lee, J., Lee, K. C., Son, C. S., & Lee, J. W.** (2015). Value of neutrophil-lymphocyte ratio in predicting outcomes in Kawasaki disease. *The American journal of cardiology*, 116(2), 301–306.
109. **Ma, L., Zhang, Y. Y., & Yu, H. G.** (2018). Clinical Manifestations of Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Clinical pediatrics*, 57(4), 428–435.
110. **Taddio, A., Rossi, E. D., Monasta, L., Pastore, S., Tommasini, A., Lepore, L., Bronzetti, G., Marrani, E., Mottolese, B. D., Simonini, G., Cimaz, R., & Ventura, A.** (2017). Describing Kawasaki shock syndrome: results from a retrospective study and literature review. *Clinical rheumatology*, 36(1), 223–228.
111. **Higgins, V., Tahmasebi, H., Bohn, M. K., Hall, A., & Adeli, K.** (2020). CALIPER Hematology Reference Standards (II). *American journal of clinical pathology*, 154(3), 342–352.

112. **Nofech-Mozes, Y., & Garty, B. Z.** (2003). Thrombocytopenia in Kawasaki disease: a risk factor for the development of coronary artery aneurysms. *Pediatric hematology and oncology*, 20(8), 597–601.
113. **Li, G., Wang, T., Gou, Y., Zeng, R., Liu, D., Duan, Y., & Liu, B.** (2020). Value of C-reactive protein/albumin ratio in predicting intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease-a data from multi-institutional study in China. *International Immunopharmacology*, 89, 107037.
114. **Makino, N., Nakamura, Y., Yashiro, M., Ae, R., Tsuboi, S., Aoyama, Y., Kojo, T., Uehara, R., Kotani, K., & Yanagawa, H.** (2015). Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *Journal of epidemiology*, 25(3), 239–245.
115. **Shike, H., Kanegaye, J. T., Best, B. M., Pancheri, J., & Burns, J. C.** (2009). Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *The Pediatric infectious disease journal*, 28(5), 440–443.
116. **Watanabe, T., Abe, Y., Sato, S., Uehara, Y., Ikeno, K., & Abe, T.** (2007). Sterile pyuria in patients with Kawasaki disease originates from both the urethra and the kidney. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 22(7), 987–991.
117. **Lin, K. H., Chang, S. S., Yu, C. W., Lin, S. C., Liu, S. C., Chao, H. Y., Lee, M. T., Wu, J. Y., & Lee, C. C.** (2015). Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 5(4), e006703.
118. **Yi, L., Zhang, J., Zhong, J., & Zheng, Y.** (2020). Elevated levels of platelet activating factor and its acetylhydrolase indicate high risk of Kawasaki disease. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 40(3), 159-167.
119. **Benseler, S. M., McCrindle, B. W., Silverman, E. D., Tyrrell, P. N., Wong, J., & Yeung, R. S.** (2005). Infections and Kawasaki disease: implications for coronary artery outcome. *Pediatrics*, 116(6), e760-766.
120. **Newburger, J. W., Takahashi, M., Beiser, A. S., Burns, J. C., Bastian, J., Chung, K. J., Colan, S. D., Duffy, C. E., Fulton, D. R., & Glode, M. P.** (1991). A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *The New England journal of medicine*, 324(23), 1633–1639.

121. **Song, E., Kajon, A. E., Wang, H., Salamon, D., Texter, K., Ramilo, O., Leber, A., & Jaggi, P.** (2016). Clinical and Virologic Characteristics May Aid Distinction of Acute Adenovirus Disease from Kawasaki Disease with Incidental Adenovirus Detection. *The Journal of pediatrics*, 170, 325–330.
122. **Rowley, A. H., & Shulman, S. T.** (2013). Editorial commentary: missing the forest for the trees: respiratory viral assays in patients with Kawasaki disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 56(1), 65–66.
123. **Binstadt, B. A., Levine, J. C., Nigrovic, P. A., Gauvreau, K., Dedeoglu, F., Fuhlbrigge, R. C., Weindling, S. N., Newburger, J. W., & Sundel, R. P.** (2005). Coronary artery dilation among patients presenting with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics*, 116(1), e89-93
124. **Hu, F., Shi, X., Fan, Y., Liu, H., & Zhou, K.** (2021). Cerebrospinal fluid changes and clinical features of aseptic meningitis in patients with Kawasaki disease. *The Journal of international medical research*, 49(2), 300060520980213.
125. **Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez-Martinez, C., Wilkinson, N., & Theocharis, P.** (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*, 395(10237), 1607-1608.
126. **Ouldali, N., Pouletty, M., Mariani, P., Beyler, C., Blachier, A., Bonacorsi, S., Danis, K., Chomton, M., Maurice, L., & Le Bourgeois, F.** (2020). Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4(9), 662-668.
127. **Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C. E., Shah, P., Ramnarayan, P., Fraisse, A., Miller, O., Davies, P., Kucera, F., Brierley, J., McDougall, M., Carter, M., Tremoulet, A., Shimizu, C., Herberg, J., Burns, J. C., Lyall, H., Levin, M., ... PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia** (2020). Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*, 324(3), 259–269.
128. **Furusho, K.** (1983). High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*, 2, 1359.

129. **Salehzadeh, F., Noshin, A., & Jahangiri, S.** (2014). IVIG Effects on Erythrocyte Sedimentation Rate in Children. *International journal of pediatrics*, 2014, 981465.
130. **Burns, J. C., & Franco, A.** (2015). The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert review of clinical immunology*, 11(7), 819–825.
131. **Galeotti, C., Kaveri, S. V., & Bayry, J.** (2017). IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *International immunology*, 29(11), 491–498.
132. **Lo, M. S., & Newburger, J. W.** (2018). Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *International journal of rheumatic diseases*, 21(1), 64–69.
133. **Agarwal, S., & Agrawal, D. K.** (2017). Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert review of clinical immunology*, 13(3), 247–258.
134. **Gökçay G., Beyazova, U., & Velipaşaoğlu, S.** (2021). Özel Durumlarda Bağışıklama., *İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi* (2nd ed, pp. 602). Nobel Tıp Kitabevleri.
135. **Terai, M., & Shulman, S. T.** (1997). Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *The Journal of pediatrics*, 131(6), 888–893.
136. **Jia, X., Du, X., Bie, S., Li, X., Bao, Y., & Jiang, M.** (2020). What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease? A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 59(8), 1826–1833.
137. **Catella-Lawson, F., Reilly, M. P., Kapoor, S. C., Cucchiara, A. J., DeMarco, S., Tournier, B., Vyas, S. N., & FitzGerald, G. A.** (2001). Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *New England Journal of Medicine*, 345(25), 1809–1817.
138. **Miyata, K., Kaneko, T., Morikawa, Y., Sakakibara, H., Matsushima, T., Misawa, M., Takahashi, T., Nakazawa, M., Tamame, T., & Tsuchihashi, T.** (2018). Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): a

- multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2(12), 855-862.
139. **Zhu, B. H., Lv, H. T., Sun, L., Zhang, J. M., Cao, L., Jia, H. L., Yan, W. H., & Shen, Y. P.** (2012). A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *European journal of pediatrics*, 171(3), 571–578.
 140. **Inoue, Y., Okada, Y., Shinohara, M., Kobayashi, T., Kobayashi, T., Tomomasa, T., Takeuchi, K., Morikawa, A., & Group, G. K. D. S.** (2006). A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *The Journal of pediatrics*, 149(3), 336-341. e331.
 141. **Matsubara, T., Furukawa, S., & Yabuta, K.** (1990). Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon- γ in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. *Clinical immunology and immunopathology*, 56(1), 29-36.
 142. **Portman, M. A., Dahdah, N. S., Slee, A., Olson, A. K., Choueiter, N. F., Soriano, B. D., Buddhe, S., Altman, C. A., & Investigators, E.** (2019). Etanercept with IVIg for acute Kawasaki disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics*, 143(6).
 143. **Shrestha, S., Wiener, H. W., Olson, A. K., Edberg, J. C., Bowles, N. E., Patel, H., & Portman, M. A.** (2011). Functional FCGR2B gene variants influence intravenous immunoglobulin response in patients with Kawasaki disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(3), 677-680. e671.
 144. **Wang, Z., Xu, Y., Zhou, H., Wang, Y., Li, W., Lu, Z., Jiang, Z., Gu, X., Zheng, H., Zeng, L., Huang, P., Zhang, L., & Gu, X.** (2020). Association between P2RY12 Gene Polymorphisms and IVIG Resistance in Kawasaki Patients. *Cardiovascular therapeutics*, 2020, 3568608.
 145. **Egami, K., Muta, H., Ishii, M., Suda, K., Sugahara, Y., Iemura, M., & Matsuishi, T.** (2006). Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics*, 149(2), 237-240.
 146. **Harada, K.** (1991). Intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. *Pediatrics International*, 33(6), 805-810
 147. **Kobayashi, T., Inoue, Y., Takeuchi, K., Okada, Y., Tamura, K., Tomomasa, T., Kobayashi, T., & Morikawa, A.** (2006). Prediction of

- intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*, 113(22), 2606-2612.
148. **Lin, M. T., Chang, C. H., Sun, L. C., Liu, H. M., Chang, H. W., Chen, C. A., Chiu, S. N., Lu, C. W., Chang, L. Y., Wang, J. K., & Wu, M. H.** (2016). Risk factors and derived formosa score for intravenous immunoglobulin unresponsiveness in Taiwanese children with Kawasaki disease. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 115(5), 350–355.
 149. **Sano, T., Kurotobi, S., Matsuzaki, K., Yamamoto, T., Maki, I., Miki, K., Kogaki, S., & Hara, J.** (2007). Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *European journal of pediatrics*, 166(2), 131-137.
 150. **Tremoulet, A. H., Best, B. M., Song, S., Wang, S., Corinaldesi, E., Eichenfield, J. R., Martin, D. D., Newburger, J. W., & Burns, J. C.** (2008). Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics*, 153(1), 117-121. e113.
 151. **Sleeper, L. A., Minich, L. L., McCrindle, B. M., Li, J. S., Mason, W., Colan, S. D., Atz, A. M., Printz, B. F., Baker, A., Vetter, V. L., Newburger, J. W., & Pediatric Heart Network Investigators** (2011). Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *The Journal of pediatrics*, 158(5), 831–835.e3.
 152. **Burns, J. C., Capparelli, E. V., Brown, J. A., Newburger, J. W., & Glode, M. P.** (1998). Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *The Pediatric infectious disease journal*, 17(12), 1144–1148.
 153. **Furukawa, T., Kishiro, M., Akimoto, K., Nagata, S., Shimizu, T., & Yamashiro, Y.** (2008). Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Archives of disease in childhood*, 93(2), 142-146.
 154. **Ogata, S., Bando, Y., Kimura, S., Ando, H., Nakahata, Y., Ogihara, Y., Kaneko, T., Minoura, K., Kaida, M., & Yokota, Y.** (2009). The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Journal of cardiology*, 53(1), 15-19.

155. **Son, M. B., Gauvreau, K., Burns, J. C., Corinaldesi, E., Tremoulet, A. H., Watson, V. E., Baker, A., Fulton, D. R., Sundel, R. P., & Newburger, J. W.** (2011). Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *The Journal of pediatrics*, 158(4), 644-649. e641.
156. **Kanai, T., Ishiwata, T., Kobayashi, T., Sato, H., Takizawa, M., Kawamura, Y., Tsujimoto, H., Nakatani, K., Ishibashi, N., Nishiyama, M., Hatai, Y., Asano, Y., Kobayashi, T., Takeshita, S., & Nonoyama, S.** (2011). Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with Kawasaki disease: a retrospective study. *Circulation*, 124(25), 2822-2828.
157. **Raman, V., Kim, J., Sharkey, A., & Chatila, T.** (2001). Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporin A therapy. *The Pediatric infectious disease journal*, 20(6), 635–637.
158. **Onouchi, Y., Suzuki, Y., Suzuki, H., Terai, M., Yasukawa, K., Hamada, H., Suenaga, T., Honda, T., Honda, A., Kobayashi, H., Takeuchi, T., Yoshikawa, N., Sato, J., Shibuta, S., Miyawaki, M., Oishi, K., Yamaga, H., Aoyagi, N., Iwahashi, S., Miyashita, R., & Hata, A.** (2013). ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease. *The pharmacogenomics journal*, 13(1), 52–59.
159. **Suzuki, H., Terai, M., Hamada, H., Honda, T., Suenaga, T., Takeuchi, T., Yoshikawa, N., Shibuta, S., Miyawaki, M., Oishi, K., Yamaga, H., Aoyagi, N., Iwahashi, S., Miyashita, R., Onouchi, Y., Sasago, K., Suzuki, Y., & Hata, A.** (2011). Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(10), 871–876.
160. **Hamada, H., Suzuki, H., Onouchi, Y., Ebata, R., Terai, M., Fuse, S., Okajima, Y., Kurotobi, S., Hirai, K., Soga, T., Ishiguchi, Y., Okuma, Y., Takada, N., Yanai, M., Sato, J., Nakayashiro, M., Ayusawa, M., Yamamoto, E., Nomura, Y., & Hata, A.** (2019). Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a

- randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet*, 393(10176), 1128-1137.
161. **Shafferman, A., Birmingham, J. D., & Cron, R. Q.** (2014). High dose Anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatric Rheumatology*, 12(1), 1-5.
 162. **Hokosaki, T., Mori, M., Nishizawa, T., Nakamura, T., Imagawa, T., Iwamoto, M., & Yokota, S.** (2012). Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatrics International*, 54(1), 99-103.
 163. **Halyabar, O., Friedman, K. G., Sundel, R. P., Baker, A. L., Chang, M. H., Gould, P. W., Newburger, J. W., & Son, M.** (2021). Cyclophosphamide use in treatment of refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysms. *Pediatric rheumatology online journal*, 19(1), 31.
 164. **Saneemehri, S., Baker, K., & So, T. Y.** (2015). Overview of pharmacological treatment options for pediatric patients with refractory Kawasaki disease. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 20(3), 163-177.
 165. **Lee, M. S., An, S. Y., Jang, G. C., & Kim, D. S.** (2002). A case of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease treated with methotrexate. *Yonsei medical journal*, 43(4), 527-532.
 166. **de Magalhães, C. M., Alves, N. R., de Melo, A. V., Junior, C. A., Nóbrega, Y. K., Gandolfi, L., & Pratesi, R.** (2012). Catastrophic Kawasaki disease unresponsive to IVIG in a 3-month-old infant: a diagnostic and therapeutic challenge. *Pediatric rheumatology online journal*, 10(1), 28.
 167. **Kim, N. Y., Choi, D. Y., Jung, M. J., & Jeon, I. S.** (2008). A case of refractory Kawasaki disease complicated by peripheral ischemia. *Pediatric cardiology*, 29(6), 1110–1114.
 168. **Tremoulet, A. H., Jain, S., Jone, P.-N., Best, B. M., Duxbury, E. H., Franco, A., Printz, B., Dominguez, S. R., Heizer, H., & Anderson, M. S.** (2019). Phase I/IIa trial of atorvastatin in patients with acute Kawasaki disease with coronary artery aneurysm. *The Journal of pediatrics*, 215, 107-117. e112.
 169. **Hayasaka, S., Nakamura, Y., Yashiro, M., Uehara, R., Oki, I., Tajimi, M., Ojima, T., Terai, M., & Yanagawa, H.** (2003). Analyses of fatal cases of

- Kawasaki disease in Japan using vital statistical data over 27 years. *Journal of epidemiology*, 13(5), 246-250.
170. **Kassambara, A.** (2021). *rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests* (Version R package version 0.7.0.)
 171. **Sjoberg, D. D., Whiting, K., Curry, M., Lavery, J. A., & Larmarange, J.** (2021). Reproducible Summary Tables with the gtsummary Package. *R Journal*, 13(1).
 172. **Holman, R. C., Curns, A. T., Belay, E. D., Steiner, C. A., & Schonberger, L. B.** (2003). Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*, 112(3), 495-501.
 173. **Kim, D. S.** (2006). Kawasaki disease. *Yonsei medical journal*, 47(6), 759-772.
 174. **Dominguez, S. R., Friedman, K., Seewald, R., Anderson, M. S., Willis, L., & Glodé, M. P.** (2008). Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: a case-control study. *Pediatrics*, 122(4), e786-790.
 175. **Kuo, C. C., Lee, Y. S., Lin, M. R., Hsia, S. H., Chen, C. J., Chiu, C. H., Hwang, M. S., & Huang, Y. C.** (2018). Characteristics of children with Kawasaki disease requiring intensive care: 10 years' experience at a tertiary pediatric hospital. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 51(2), 184–190.
 176. **Alexopoulos, A., Vekiou, A., Lycopoulou, L., Tavena, A., Lagona, E., & Kakourou, T.** (2013). Kawasaki disease in Greek children: a retrospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(5), 580-588.
 177. **Liu, X., Shao, S., Wang, L., Zhang, N., Wu, M., Liu, L., Zhao, L., Hua, Y., Zhou, K., & Luo, C.** (2021). Predictive Value of the Systemic Immune-Inflammation Index for Intravenous Immunoglobulin Resistance and Cardiovascular Complications in Kawasaki Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 953.
 178. **Sepahi, M. A., Miri, R., & Ahmadi, H. T.** (2011). Association of sterile pyuria and coronary artery aneurysm in Kawasaki syndrome. *Acta Medica Iranica*, 606-611.
 179. **Watanabe T.** (2015). Pyuria in patients with Kawasaki disease. *World journal of clinical pediatrics*, 4(2), 25–29.

180. **Zhu, H., Yu, S. F., Bai, Y. X., Liang, Y. Y., Su, X. W., & Pan, J. Y.** (2015). Kawasaki disease in children: Epidemiology, clinical symptoms and diagnostics of 231 cases in 10 years. *Experimental and therapeutic medicine*, 10(1), 357–361.
181. **Orbach, H., Katz, U., Sherer, Y., & Shoenfeld, Y.** (2005). Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 29(3), 173–184.
182. **Sekul, E. A., Cupler, E. J., & Dalakas, M. C.** (1994). Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Annals of internal medicine*, 121(4), 259–262.
183. **Kang, D. W., & Kim, S. H.** (2019). Clinical aspects of splenomegaly as a possible predictive factor of coronary artery changes in Kawasaki disease. *Cardiology in the Young*, 29(3), 297-302.
184. **Dengler, L. D., Capparelli, E. V., Bastian, J. F., Bradley, D. J., Glode, M. P., Santa, S., Newburger, J. W., Baker, A. L., Matsubara, T., & Burns, J. C.** (1998). Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal*, 17(6), 478–481.
185. **Ting, E. C., Capparelli, E. V., Billman, G. F., Lavine, J. E., Matsubara, T., & Burns, J. C.** (1998). Elevated gamma-glutamyltransferase concentrations in patients with acute Kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal*, 17(5), 431–432.
186. **Rowley A. H.** (2002). Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal*, 21(6), 563–565.
187. **Bai, L., Feng, T., Yang, L., Zhang, Y., Jiang, X., Liao, J., Chen, L., Feng, X., Rong, Y., & Li, Y.** (2017). Retrospective analysis of risk factors associated with Kawasaki disease in China. *Oncotarget*, 8(33), 54357.
188. **Boudiaf, H., & Achir, M.** (2016). The clinical profile of Kawasaki disease in Algerian children: a single institution experience. *Journal of tropical pediatrics*, 62(2), 139-143.
189. **Gorczyca, D., Postępski, J., Olesińska, E., Lubieniecka, M., Lachór-Motyka, I., Opoka-Winiarska, V., & Gruenpeter, A.** (2014). The clinical profile of Kawasaki disease of children from three Polish centers: a retrospective study. *Rheumatology international*, 34(6), 875-880.

190. **Makino, N., Nakamura, Y., Yashiro, M., Sano, T., Ae, R., Kosami, K., Kojo, T., Aoyama, Y., Kotani, K., & Yanagawa, H.** (2018). Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013–2014. *Pediatrics International*, 60(6), 581-587.
191. **Okubo, Y., Nochioka, K., Sakakibara, H., Testa, M., & Sundel, R. P.** (2017). National survey of pediatric hospitalizations due to Kawasaki disease and coronary artery aneurysms in the USA. *Clinical rheumatology*, 36(2), 413-419.
192. **Wilder, M. S., Palinkas, L. A., Kao, A. S., Bastian, J. F., Turner, C. L., & Burns, J. C.** (2007). Delayed diagnosis by physicians contributes to the development of coronary artery aneurysms in children with Kawasaki syndrome. *The Pediatric infectious disease journal*, 26(3), 256–260.
193. **Shi, H., Qiu, H., Jin, Z., Li, C., Yang, X., Huang, C., Wu, R., Zhuang, G., & Chu, M.** (2019). Coronary artery lesion risk and mediating mechanism in children with complete and incomplete Kawasaki disease. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 67(6), 950–956.
194. **Zheng, X., Li, J., Yue, P., Liu, L., Li, J., Zhou, K., Hua, Y., & Li, Y.** (2021). Is there an association between intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesion in Kawasaki disease?-Current evidence based on a meta-analysis. *PLoS One*, 16(3), e0248812.
195. **Birdi, N., Klassen, T. P., Quinlan, A., Clarke, W., Hosking, M., Momy, J. A., & Rowe, P. C.** (1999). Role of the toxic neutrophil count in the early diagnosis of Kawasaki disease. *The Journal of Rheumatology*, 26(4), 904-908.
196. **Kuratsuji, T., Takagi, K., & Tsunawaki, S.** (1991). Etiological role of phagocytes in Kawasaki disease. *Pediatrics International*, 33(6), 778-784.
197. **Mori, M., Imagawa, T., Yasui, K., Kanaya, A., & Yokota, S.** (2000). Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *The Journal of pediatrics*, 137(2), 177–180.
198. **Buonacera, A., Stancanelli, B., Colaci, M., & Malatino, L.** (2022). Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3636.

199. **Kratofil, R. M., Kubes, P., & Deniset, J. F.** (2017). Monocyte Conversion During Inflammation and Injury. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 37(1), 35–42.
200. **Orozco, S. L., Canny, S. P., & Hamerman, J. A.** (2021). Signals governing monocyte differentiation during inflammation. *Current opinion in immunology*, 73, 16–24.
201. **Shi, C., & Pamer, E. G.** (2011). Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nature reviews. Immunology*, 11(11), 762–774.
202. **Erre, G. L., Paliogiannis, P., Castagna, F., Mangoni, A. A., Carru, C., Passiu, G., & Zinellu, A.** (2019). Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *European journal of clinical investigation*, 49(1), e13037.
203. **Oshima, S., & Sankai, Y.** (2009). Optical measurement of blood hematocrit on medical tubing with dual wavelength and detector model. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2009*, 5891–5896.
204. **Ghelani, S. J., Kwatra, N. S., & Spurney, C. F.** (2013). Can Coronary Artery Involvement in Kawasaki Disease be Predicted?. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 3(2), 232–243.
205. **Seyhan, E. C., Özgül, M. A., Tutar, N., Ömür, I. m., Uysal, A., & Altın, S.** (2013). Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 10(4), 416-424.
206. **Veeranna, V., Zalawadiya, S. K., Panaich, S., Patel, K. V., & Afonso, L.** (2013). Comparative analysis of red cell distribution width and high sensitivity C-reactive protein for coronary heart disease mortality prediction in multi-ethnic population: findings from the 1999–2004 NHANES. *International journal of cardiology*, 168(6), 5156-5161.
207. **Xu, H., Fu, S., Wang, W., Zhang, Q., Hu, J., Gao, L., Zhu, W., & Gong, F.** (2016). Predictive value of red blood cell distribution width for coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease. *Cardiology in the young*, 26(6), 1151–1157.

208. **Zorlu, A., Bektasoglu, G., Guven, F. M. K., Dogan, O. T., Gucuk, E., Ege, M. R., Altay, H., Cinar, Z., Tandogan, I., & Yilmaz, M. B. (2012).** Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*, 109(1), 128-134.
209. **Li, J., Li, D. E., Hu, M., Huang, H., Xu, S., & Li, H. (2022).** Red blood cell distribution width and tumor necrosis factor- α for the early prediction of coronary artery lesion in Kawasaki disease: a retrospective study. *European journal of pediatrics*, 181(3), 903–909.
210. **Bozlu, G., Karpuz, D., Hallioglu, O., Unal, S., & Kuyucu, N. (2018).** Relationship between mean platelet volume-to-lymphocyte ratio and coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Cardiology in the young*, 28(6), 832–836.
211. **Hara, T., Mizuno, Y., Akeda, H., Fukushige, J., Ueda, K., Aoki, T., Sunagawa, H., Honda, S., Hijii, T., & Yamaguchi, Y. (1988).** Thrombocytopenia: a complication of Kawasaki disease. *European journal of pediatrics*, 147(1), 51–53..
212. **Gasparyan, A. Y., Ayvazyan, L., Mukanova, U., Yessirkepov, M., & Kitas, G. D. (2019).** The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of laboratory medicine*, 39(4), 345.
213. **Liu, R., Gao, F., Huo, J., & Yi, Q. (2012).** Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease. *Platelets*, 23(1), 11-16.
214. **Balta, S., Mikhailidis, D. P., Kurtoglu, E., & Demirkol, S. (2015).** Mean platelet volume in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Platelets*, 26(3), 269-270.
215. **Pafili, K., Penlioglou, T., Mikhailidis, D. P., & Papanas, N. (2019).** Mean platelet volume and coronary artery disease. *Current opinion in cardiology*, 34(4), 390–398.
216. **Sarioglu, N., Demirpolat, G., Erel, F., & Kose, M. (2017).** Which Is the Ideal Marker for Early Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea (OSA)–Carotid Intima-Media Thickness or Mean Platelet Volume? *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 23, 1674.

217. **Kim, S. H., Hwang, I. J., & Cho, Y. K.** (2022). Platelet Indices as Diagnostic Marker for Kawasaki Disease. *Chonnam medical journal*, 58(3), 110–118.
218. **Zheng, X., Wu, W., Zhang, Y., & Wu, G.** (2019). Changes in and significance of platelet function and parameters in Kawasaki disease. *Scientific reports*, 9(1), 1-9.
219. **Işık, M., Şahin, H., & Hüseyin, E.** (2014). New platelet indices as inflammatory parameters for patients with rheumatoid arthritis. *European journal of rheumatology*, 1(4), 144.
220. **Öztürk, Z. A., Dag, M. S., Kuyumcu, M. E., Cam, H., Yesil, Y., Yilmaz, N., Aydinli, M., Kadayifci, A., & Kepekci, Y.** (2013). Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases?. *European review for medical and pharmacological sciences*, 17(3), 334–341.
221. **Vakili, M., Ziaee, V., Moradinejad, M. H., Raeeskarami, S. R., Kompani, F., & Rahamooz, T.** (2016). Changes of platelet indices in juvenile idiopathic arthritis in acute phase and after two months treatment. *Iranian Journal of Pediatrics*, 26(3).
222. **Budak, Y. U., Polat, M., & Huysal, K.** (2016). The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochemia medica*, 26(2), 178–193.
223. **Beyan, C., & Beyan, E.** (2021). Plateletcrit values may not be higher in patients with vitiligo. *Archives of dermatological research*, 313(6), 499–500.
224. **Gul, M., Uyarel, H., Akgul, O., Akkaya, E., Surgit, O., Cakmak, H. A., Pusuroglu, H., Yakisan, T., Aslan, S., & Eksik, A.** (2016). Long-term prognostic significance of admission plateletcrit values in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*, 27(6), 696–701.
225. **Tezcan, D., Körez, M. K., Gülcemal, S., Hakbilen, S., Akdağ, T., & Yılmaz, S.** (2021). Evaluation of diagnostic performance of haematological parameters in Behçet's disease. *International journal of clinical practice*, 75(10), e14638.
226. **Bray, C., Bell, L. N., Liang, H., Haykal, R., Kaiksow, F., Mazza, J. J., & Yale, S. H.** (2016). Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*, 115(6), 317–321.

227. **Lapić, I., Padoan, A., Bozzato, D., & Plebani, M.** (2020). Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation. *American journal of clinical pathology*, 153(1), 14–29.
228. **Li, W., Zhang, L., Wang, Z., He, X., Lin, H., Wang, Y., Yuan, J., Xie, X., Zhang, X., Qin, Y., & Huang, P.** (2022). Predictors for Intravenous Immunoglobulin Resistance in Patients with Kawasaki Disease. *International journal of clinical practice*, 2022, 2726686
229. **Huang, Z., Fu, Z., Huang, W., & Huang, K.** (2020). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*, 38(3), 641–647.
230. **Qin, B., Ma, N., Tang, Q., Wei, T., Yang, M., Fu, H., Hu, Z., Liang, Y., Yang, Z., & Zhong, R.** (2016). Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern rheumatology*, 26(3), 372–376.
231. **Chang, L. S., Lin, Y. J., Yan, J. H., Guo, M. M., Lo, M. H., & Kuo, H. C.** (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and scoring system for predicting coronary artery lesions of Kawasaki disease. *BMC pediatrics*, 20(1), 398.
232. **Wu, G., Yue, P., Ma, F., Zhang, Y., Zheng, X., & Li, Y.** (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for predicting the intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Medicine*, 99(6), e18535.
233. **Liu, C., & Wu, J.** (2022). Value of blood inflammatory markers for predicting intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pediatrics*, 10, 969502.
234. **Furukawa, K., Kawasaki, G., Naruse, T., & Umeda, M.** (2019). Prognostic Significance of Pretreatment Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Patients with Tongue Cancer. *Anticancer research*, 39(1), 405–412.
235. **Gong, S., Gao, X., Xu, F., Shang, Z., Li, S., Chen, W., Yang, J., & Li, J.** (2018). Association of lymphocyte to monocyte ratio with severity of coronary artery disease. *Medicine*, 97(43), e12813.
236. **Mikoshiba, T., Ozawa, H., Watanabe, Y., Sekimizu, M., Saito, S., Yoshihama, K., Nakamura, S., Imanishi, Y., Kameyama, K., & Ogawa, K.** (2021). Prognostic Value of the Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Patients with Parotid Gland Carcinoma. *The Laryngoscope*, 131(3), E864–E869.

237. **Ren, H., Han, L., Liu, H., Wang, L., Liu, X., & Gao, Y.** (2017). Decreased Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Predicts Poor Prognosis of Acute Ischemic Stroke Treated with Thrombolysis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 23, 5826–5833.
238. **Du, J., Chen, S., Shi, J., Zhu, X., Ying, H., Zhang, Y., Chen, S., Shen, B., & Li, J.** (2017). The association between the lymphocyte-monocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 36(12), 2689–2695.
239. **Awadh, N. I., Gorial, F. I., Hammadi, R. A., Ibrahim, M. K., Majeed, S. H., & Mohammed, M. J.** (2022). Mean platelet volume to lymphocyte ratio and platelet distribution width to lymphocyte ratio in Iraqi patients diagnosed with systemic lupus erythematosus. *Reumatologia*, 60(3), 173–182.
240. **Tekin, Y. K., & Tekin, G.** (2020). Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio, Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio, and Red Blood Cell Distribution Width-Platelet Count Ratio as Markers of Inflammation in Patients with Ascending Thoracic Aortic Aneurysm. *Brazilian journal of cardiovascular surgery*, 35(2), 175–180.
241. **Wu, S., Long, Y., Chen, S., Huang, Y., Liao, Y., Sun, Y., Zhang, Q., Zhang, C., Yan, H., Qi, J., Liu, X., Chen, Y., Zhang, Y., & Du, J.** (2019). A New Scoring System for Prediction of Intravenous Immunoglobulin Resistance of Kawasaki Disease in Infants Under 1-Year Old. *Frontiers in pediatrics*, 7, 514.
242. **Azab, B., Torbey, E., Singh, J., Akerman, M., Khoueir, G., McGinn, J. T., Widmann, W. D., & Lafferty, J.** (2011). Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor of long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Platelets*, 22(8), 557–566.
243. **Guenancia, C., Hachet, O., Stamboul, K., Béjot, Y., Leclercq, T., Garnier, F., Yameogo, N. V., de Maistre, E., Cottin, Y., & Lorgis, L.** (2017). Incremental predictive value of mean platelet volume/platelet count ratio in in-hospital stroke after acute myocardial infarction. *Platelets*, 28(1), 54–59.
244. **Gozdas, H. T., & Ince, N.** (2020). Elevated mean platelet volume to platelet ratio predicts advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 32(4), 524–527.
245. **Ösken, A., Hacı, R., Dinç Asarcıklı, L., Arıkan, M. E., Onuk, T., Ünal Dayı, Ş., & Çam, N.** (2021). Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor

- of stent thrombosis in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Irish journal of medical science*, 190(3), 1095–1102.
246. **Song, L., Chen, R. Z., Zhao, X. X., Sheng, Z. X., Zhou, P., Liu, C., Li, J. N., Zhou, J. Y., Wang, Y., Zhao, H. J., & Yan, H. B.** (2021). Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio and Culprit Plaque Morphologies: An Optical Coherence Tomography Study in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of cardiovascular translational research*, 14(6), 1093–1103.
 247. **Sun, P., Zhang, F., Chen, C., Bi, X., Yang, H., An, X., Wang, F., & Jiang, W.** (2016). The ratio of hemoglobin to red cell distribution width as a novel prognostic parameter in esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study from southern China. *Oncotarget*, 7(27), 42650–42660.
 248. **Rahamim, E., Zwas, D. R., Keren, A., Elbaz-Greener, G., Ibrahimli, M., Amir, O., & Gotsman, I.** (2022). The Ratio of Hemoglobin to Red Cell Distribution Width: A Strong Predictor of Clinical Outcome in Patients with Heart Failure. *Journal of clinical medicine*, 11(3), 886.
 249. **Qu, J., Zhou, T., Xue, M., Sun, H., Shen, Y., Chen, Y., Tang, L., Qian, L., You, J., Yang, R., & Liu, Y.** (2021). Correlation Analysis of Hemoglobin-to-Red Blood Cell Distribution Width Ratio and Frailty in Elderly Patients With Coronary Heart Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 728800.
 250. **Newsome, P. N., Cramb, R., Davison, S. M., Dillon, J. F., Foulerton, M., Godfrey, E. M., Hall, R., Harrower, U., Hudson, M., Langford, A., Mackie, A., Mitchell-Thain, R., Sennett, K., Sheron, N. C., Verne, J., Walmsley, M., & Yeoman, A.** (2018). Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*, 67(1), 6–19.
 251. **Rej R.** (1978). Aspartate aminotransferase activity and isoenzyme proportions in human liver tissues. *Clinical chemistry*, 24(11), 1971–1979.
 252. **Woreta, T. A., & Alqahtani, S. A.** (2014). Evaluation of abnormal liver tests. *The Medical clinics of North America*, 98(1), 1–16.
 253. **Eminler, A. T., Ayyildiz, T., Irak, K., Kiyici, M., Gurel, S., Dolar, E., Gulten, M., & Nak, S. G.** (2015). AST/ALT ratio is not useful in predicting the degree of fibrosis in chronic viral hepatitis patients. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 27(12), 1361–1366.

254. **Gurung, R. B., Purbe, B., Gyawali, P., & Risal, P.** (2013). The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase (AST/ALT): the correlation of value with underlying severity of alcoholic liver disease. *Kathmandu University medical journal (KUMJ)*, 11(43), 233–236.
255. **Iwata, Y., Enomoto, H., Sakai, Y., Aizawa, N., Tanaka, H., Ikeda, N., Takashima, T., Ishii, A., Hasegawa, K., Yuri, Y., Iwata, K., Saito, M., Imanishi, H., Iijima, H., & Nishiguchi, S.** (2013). Elevation of the AST to ALT ratio in association with the severity of esophageal varices in patients with HCV-related compensated liver cirrhosis. *Hepato-gastroenterology*, 60(121), 149–152.
256. **Weng, S. F., Kai, J., Guha, I. N., & Qureshi, N.** (2015). The value of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in cardiovascular disease risk assessment. *Open heart*, 2(1), e000272.
257. **Wang, J., Li, J., Ren, Y., Shi, H., Rong, X., Zhang, X., Shao, Y., Wu, R., Chu, M., & Qiu, H.** (2020). Association between Alanine Aminotransferase/Aspartate Aminotransferase Ratio (AST/ALT Ratio) and Coronary Artery Injury in Children with Kawasaki Disease. *Cardiology research and practice*, 2020, 8743548.
258. **Cao, L., Tang, Y. J., Gang, M., Ma, J., Qian, W. G., Xu, Q. Q., & Lv, H. T.** (2021). AST-to-ALT ratio and coronary artery lesions among patients with Kawasaki disease. *World journal of pediatrics : WJP*, 17(6), 659–668.
259. **Tabakcı, M. M., Gerin, F., Sunbul, M., Toprak, C., Durmuş, H. İ., Demir, S., Arslantaş, U., Cersit, S., Batgerel, U., & Kargin, R.** (2017). Relation of Plasma Fibrinogen Level With the Presence, Severity, and Complexity of Coronary Artery Disease. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 23(6), 638–644.
260. **Shi, Y., Wu, Y., Bian, C., Zhang, W., Yang, J., & Xu, G.** (2010). Predictive value of plasma fibrinogen levels in patients admitted for acute coronary syndrome. *Texas Heart Institute journal*, 37(2), 178–183.
261. **Toss, H., Lindahl, B., Siegbahn, A., & Wallentin, L.** (1997). Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation*, 96(12), 4204–4210.

262. **Duan, Z., Luo, C., Fu, B., & Han, D.** (2021). Association between fibrinogen-to-albumin ratio and the presence and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *BMC cardiovascular disorders*, 21(1), 588.
263. **Zhu, L., Chen, M., & Lin, X.** (2020). Serum albumin level for prediction of all-cause mortality in acute coronary syndrome patients: a meta-analysis. *Bioscience reports*, 40(1), BSR20190881.
264. **Celebi, S., Ozcan Celebi, O., Berkalp, B., & Amasyali, B.** (2020). The association between the fibrinogen-to-albumin ratio and coronary artery disease severity in patients with stable coronary artery disease. *Coronary artery disease*, 31(6), 512–517.
265. **Kuyumcu, M. S., & Aydın, O.** (2021). Fibrinogen-to-albumin ratio may be a predictor for ascending aortic aneurysm. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 67(6), 868–872.
266. **Mackiewicz, A., Speroff, T., Ganapathi, M. K., & Kushner, I.** (1991). Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 146(9), 3032–3037.
267. **Gabay, C., & Kushner, I.** (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine*, 340(6), 448–454.
268. **Chaudhary, H., Nameirakpam, J., Kumrah, R., Pandiarajan, V., Suri, D., Rawat, A., & Singh, S.** (2019). Biomarkers for Kawasaki Disease: Clinical Utility and the Challenges Ahead. *Frontiers in pediatrics*, 7, 242.
269. **Liu, X., Zhou, K., Hua, Y., Wu, M., Liu, L., Shao, S., & Wang, C.** (2020). Prospective Evaluation of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio for Intravenous Immunoglobulin Resistance in a Large Cohort of Kawasaki Disease Patients. *The Pediatric infectious disease journal*, 39(3), 229–231.
270. **Nandi, A., Pal, P., & Basu, S.** (2019). A comparison of serum IL6 and CRP levels with respect to coronary changes and treatment response in Kawasaki disease patients: a prospective study. *Rheumatology international*, 39(10), 1797–1801.

271. **Chen, Y. H., Wang, L., Feng, S. Y., Cai, W. M., Chen, X. F., & Huang, Z. M.** (2020). The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology research and practice*, 2020, 3467419.
272. **Dereli, S., Çerik, İ. B., Kaya, A., & Bektaş, O.** (2020). Assessment of the Relationship Between C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio and the Presence and Severity of Isolated Coronary Artery Ectasia. *Angiology*, 71(9), 840–846.
273. **Karabağ, Y., Çağdaş, M., Rencuzogullari, I., Karakoyun, S., Artaç, İ., İliş, D., Atalay, E., Yesin, M., Gürsoy, M. O., & Halil Tanboğa, I.** (2018). Relationship between C-reactive protein/albumin ratio and coronary artery disease severity in patients with stable angina pectoris. *Journal of clinical laboratory analysis*, 32(7), e22457.
274. **Ranzani, O. T., Zampieri, F. G., Forte, D. N., Azevedo, L. C., & Park, M.** (2013). C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PloS one*, 8(3), e59321.
275. **Seringec Akkececi, N., Yildirim Cetin, G., Gogebakan, H., & Acipayam, C.** (2019). The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 1401–1409.
276. **Shibutani, M., Nagahara, H., Fukuoka, T., Iseki, Y., Matsutani, S., Wang, E. N., Maeda, K., Hirakawa, K., & Ohira, M.** (2019). Prognostic Significance of the C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Trifluridine/Thymidine Phosphorylase Inhibitor as Later-line Chemotherapy. *Anticancer research*, 39(2), 1051–1057.
277. **Sunar, İ., & Ataman, Ş.** (2020). Serum C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Rheumatoid Arthritis and its Relationship With Disease Activity, Physical Function, and Quality of Life. *Archives of rheumatology*, 35(2), 247–253.
278. **Tsai, C. M., Yu, H. R., Tang, K. S., Huang, Y. H., & Kuo, H. C.** (2020). C-Reactive Protein to Albumin Ratio for Predicting Coronary Artery Lesions and Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease. *Frontiers in pediatrics*, 8, 607631.

279. **Liu, X., Wang, L., Zhou, K., Shao, S., Hua, Y., Wu, M., Liu, L., & Wang, C.** (2021). Predictive value of C-reactive protein to albumin ratio as a biomarker for initial and repeated intravenous immunoglobulin resistance in a large cohort of Kawasaki disease patients: a prospective cohort study. *Pediatric rheumatology online journal*, 19(1), 24.

