

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

KAWASAKİ HASTALIĞINDA KOBAYASHI SKORUNUN
İNCELENMESİ

Dr. Elif ARSLANOĞLU AYDIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2018

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

KAWASAKİ HASTALIĞINDA KOBAYASHI SKORUNUN
İNCELENMESİ

Dr. Elif ARSLANOĞLU AYDIN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Seza ÖZEN

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan, engin bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tez öğrencisi olmaktan onur ve gurur duyduğum, hayatımın her alanında örnek aldığım, asistanlık hayatımın en büyük şansı, değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Seza Özen'e,

Güler yüzlü ve sabırlı tutumuyla desteğini her zaman hissettiğim, her alanda kendisinden çok şey öğrendiğim kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Yelda Bilginer'e,

Nitelikli bir çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük emekleri olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerimize,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, çocuk romatoloji bölümü yan dal asistanlarına,

Maddi, manevi destekleriyle her zaman yanımda olan, sadece beni yetiştirmekle kalmayıp, bu zorlu asistanlık sürecinde oğluma benden daha iyi bakan, haklarını asla ödeyemeyeceğim, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi canım anneme ve babama, sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim ablama ve abime,

Her konuda olduğu gibi bu süreçte de en büyük destekçim olan, varlığıyla bana güç ve mutluluk veren, hayatımı daha güzel ve anlamlı hale getiren, bana her zaman sevgi, anlayış ve hoşgörüyle yaklaşan eşim Uzm. Dr. Orkun Aydın'a,

Ve varlığıyla hayatımızı güzelleştiren, mutluluk kaynağımız, canım oğlum Selim'e,

En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Elif ARSLANOĞLU AYDIN

Eylül 2018

ÖZET

Arslanoğlu Aydın E. Kawasaki Hastalığında Kobayashi skorunun incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi, Ankara 2018.

Kawasaki hastalığı (KH) çocukluk çağının en sık görülen vaskülitlerinden biridir. Koroner arter tutulumu, hastalığın en önemli komplikasyonu ve mortalitenin en önemli nedenidir. İntravenöz immünoglobulin (İVİG) direnci, İVİG infüzyonu bittikten en az 36 saat sonra devam eden veya tekrar eden ateş olarak tanımlanır. Bu çalışmanın amacı, Türk popülasyonunda İVİG direncini ve koroner arter tutulumunu öngörmede Kobayashi skorunun ve diğer parametrelerin başarısını değerlendirmektir. Bu çalışmaya, Haziran 2007-Şubat 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde Kawasaki hastalığı tanısı alan ve hastaneye yatırılarak tedavi edilen 100 hasta dahil edilmiştir. Seksen beş (%85) hastanın İVİG yanıtı olduğu, on beş (% 15) hastanın İVİG dirençli olduğu görülmüştür. 31(%31) hastada tanı anında ekokardiyografide koroner anevrizma saptanmıştır. Tek değişkenli analizler sonucunda 1 yaşından küçük olmak, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, yüksek beyaz küre sayısı, düşük hematokrit değeri koroner anevrizma için risk faktörü olarak saptanmış ancak çok değişkenli analizlerde beyaz küre yüksekliği ve hematokrit düşüklüğü koroner tutulum ile ilişkili bulunmuştur. İVİG-yanıtlı grup ile karşılaştırıldığında, İVİG-direnci olan grupta daha yüksek c-reaktif protein (CRP) ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeyi saptanmış olup, çok değişkenli analizlerde sadece GGT yüksekliği, İVİG direnci ile ilişkili bulunmuştur. İVİG-dirençli ve İVİG-yanıtlı gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Kobayashi skoru 20, Egami skoru 9, Formosa skoru 45, Harada skoru 54 hastada yüksek saptanmıştır. Ancak Türk toplumunda bu skorların hiçbirisi ile İVİG direnci ve koroner tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kawasaki hastalığı, İVİG direnci, koroner arter anevrizması, Kobayashi skoru, ekokardiyografi.

ABSTRACT

**Arslanoglu Aydin E. Evaluation of Kobayashi score in Kawasaki Disease.
Hacettepe University Medical Faculty, Thesis on Pediatrics. Ankara 2018.**

Kawasaki disease (KD) is one of the most common vasculitis of childhood. Coronary artery involvement is the most important complication of the disease and the major cause of the mortality. IVIG resistance is defined as persisting or recurring fever at least 36 hours after the end of intravenous infusion of immunoglobulin (IVIG). The aim of this study is to assess the success of the Kobayashi scores and other parameters in predicting IVIG resistance and coronary artery involvement in Turkish population. Patients who were diagnosed in the acute phase of Kawasaki disease at Hacettepe University Faculty of Medicine (Ankara,Turkey) between June 2007-February 2018 were retrospectively reviewed and included in this study. Of the 100 patients who were administered IVIG, 85 (85%) responded to IVIG treatment, whereas 15 (15%) were IVIG resistant. Coronary aneurysm was detected in echocardiography at diagnosis in 31 patients. As a consequence in univariate analyses, patients younger than 1 year, high erythrocyte sedimentation rate, high white blood cell count, low hematocrit were found to be the risk factors for coronary aneurysms but in multivariate analyses high white blood cell count, low hematocrit were statistically significant risk factors for coronary involvement. Compared with the IVIG-responsive group, the IVIG-resistant group had higher C-reactive protein(CRP) and gamma glutamyl transpeptidase (GGT) levels. In multivariate analyses high GGT levels was statistically significant risk factors for IVIG-resistance. No significant differences were found between the IVIG-resistant and IVIG-responsive groups in terms of age. Twenty patients had Kobayashi high-risk scores, 9 patients had Egami high risk scores. The Formosa score assigned 45 patients as high-risk. The Harada score assigned 54 patients as high-risk. None of these scores predicted coronary involvement and IVIG resistance in the Turkish population.

Key Words: Kawasaki disease, IVIG resistant, coronary artery aneurysm, Kobayashi score, echocardiography.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kawasaki Hastalığı.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyoloji ve patogeneze	3
2.1.4. Patoloji	4
2.1.5. Genetik	5
2.1.6. Klinik bulgular	7
2.1.7. Laboratuvar	10
2.1.8. İnkomplet Kawasaki Hastalığı	11
2.1.9. Ayırıcı Tanı	12
2.1.10. Tedavi	14
2.1.11. Uzun Süreli İzlem	17
2.2. Kawasaki Hastalığında IVIG Direncini Ön Gören Skorlar	18
2.2.1. Kobayashi Skoru	18
2.2.2. Harada Skoru	19
2.2.3. Egami Skoru	20
2.2.4. Formosa Skoru	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22

3.1. Kawasaki Hastalığı Tanı Kriterleri.....	22
3.2. Çalışma Verileri	22
3.3. İVİG Direnci.....	23
3.4. Koroner Arter Tutulumu	23
3.5. Laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi	23
3.6. Yüksek risk skorlarının değerlendirilmesi	23
3.7. Çalışma Kaynakları	24
3.8. İstatistiksel Yöntemler.....	24
4.BULGULAR	25
4.1. Laboratuvar değerleri	32
4.2. İVİG Direnci ve Koroner Tutulumla İlgili Skorların İncelenmesi	37
4.2.1. Kobayashi Skoru	37
4.2.2. Egami Skoru	37
4.2.3. Harada Skoru	38
4.2.4. Formosa Skoru	38
4.3. Tedavi ve Komplikasyonlar	38
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA:	Amerikan Kalp Birliği
ALT:	Alanin aminotransferaz
APPT:	Aktivite parsiyel tromboplastin zamanı
ASA:	Asetilsalisilik asit
AST:	Aspartat aminotransferaz
BCG:	Bacillus Calmette- Guerin
BNP:	Beyin natriüretik peptid
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
CRP:	C-reaktif protein
DIC:	Dissemine intravasküler koagölasyon
EKG:	Elektrokardiyografide
EKO:	Ekokardiyografi
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
GGT:	Gamaglutamil transpeptidaz
HLA:	İnsan lökosit antijeni
IL-4:	İnterlökin-4
INR:	Protrombin zamanı
ITPKC:	İnositol-1,4,5-trifosfat 3 kinaz
İViG:	İntravenöz immunglobulin
KH:	Kawasaki hastalığı

LAD:	Sol anterior inen koroner arter
LMCA:	Sol ana koroner arter
LMP:	Luminal miyofibroblastik proliferasyon
MAS:	Makrofaj aktivasyon sendromu
MHC:	Majör doku uygunluk kompleksi
MPZ:	Metilprednizolon
NT-pro BNP:	N terminal-pro beyin natriüretik peptid
RCA:	Sağ koroner arter
sJIA:	Sistemik juvenil idiyopatik artrit
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
TLR6:	Toll like reseptör 6
TNF:	Tümör nekroz faktör

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1.** Lümen çaplarına göre anevrizma sınıflaması
- Tablo 2.** Z skoruna göre anevrizma sınıflaması
- Tablo 3.** Kawasaki hastalığında ayırıcı tanı
- Tablo 4.** Kobayashi skoru
- Tablo 5.** Harada skoru
- Tablo 6.** Egami skoru
- Tablo 7.** Formosa skoru
- Tablo 8.** Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı
- Tablo 9.** Hastaların yaş dağılımları
- Tablo 10.** Hastaların mevsimlere göre dağılımı
- Tablo 11.** Tanı kriterlerinin dağılımı
- Tablo 12.** Komplet/inkomplet Kawasaki hastalığı vakaları ve yaş dağılımı
- Tablo 13.** Komplet/inkomplet Kawasaki hastalığı vakaları ve cinsiyet dağılımı
- Tablo 14.** Koroner tutulum-komplet/inkomplet KH oranları
- Tablo 15.** Koroner arter tutulumlarının dağılımı
- Tablo 16.** Koroner arter tutulumu-cinsiyet ilişkisi
- Tablo 17.** Koroner tutulum-yaş dağılımı
- Tablo 18.** İVİG direnci-cinsiyet dağılımı
- Tablo 19.** İVİG direnci-yaş dağılımı
- Tablo 20.** Ekstrakardiyak tutulum
- Tablo 21.** Koroner arter tutulumu olan ve olmayan vakaların laboratuvar değerleri
- Tablo 22.** İVİG direnci olan ve olmayan vakaların laboratuvar değerleri
- Tablo 23.** BNP yüksekliği - koroner tutulum ilişkisi
- Tablo 24.** BNP yüksekliği - İVİG direnci ilişkisi
- Tablo 25.** Skorların İVİG direnci ve koroner tutulum dağılımı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kawasaki hastalığı (KH) orta çaplı damarların akut, sistemik vaskülitidir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genellikle beş yaş altı çocuklarda görülür. Kawasaki hastalığının en önemli komplikasyonu koroner arter tutulumudur. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında edinsel kalp hastalığının en önemli nedenidir. Komplet ve inkomplet KH'nın başlangıcından sonraki ilk 10 gün içinde intravenöz immunglobulin (İVİG) tedavisi verilmesi koroner arter anevrizmalarının prevalansını düşürmektedir. İVİG infüzyonu bittikten en az 36 saat sonra ateşin halen devam etmesi veya nüks etmesi durumunda vakalar İVİG dirençli olarak kabul edilmektedir. Hastaların İVİG direnci ve koroner arter tutulumu ihtimalini öngörmek her zaman mümkün olmamakla birlikte bazı skorlamaların bu konuda yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Geliştirilen bu skorlamaların farklı toplumlardaki etkinliği değişmektedir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran, KH tanısı almış, İVİG tedavisi verilmiş olan hastalar incelenmiş olup, hastaların yaşları, cinsiyetleri, İVİG tedavisine yanıtları, koroner arter tutulumları, tanı anındaki laboratuvar parametreleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda Türk toplumunda Kobayashi skorunun ve diğer parametrelerin İVİG direncini ve koroner arter tutulumunu öngörmedeki başarısını ölçmek hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kawasaki Hastalığı

2.1.1. Tanım

Kawasaki hastalığı (KH) ilk kez 1967 yılında Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından Japonya'da 50 çocuk hastada "akut febril vaskülit" olarak tanımlanmıştır (1). "Mukokutanöz lenf nodu sendromu" veya "infantil poliarteritis nodosa" olarak da bilinir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamayan, sıklıkla beş yaş altı çocuklarda görülen, orta çaplı damarların akut, sistemik vaskülitidir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında edinsel kalp hastalığının en önemli nedenidir (2-4). En az beş gün süren ateş, polimorf döküntü, dudak ve oral mukoza değişiklikleri, bilateral noneksüdatif konjunktivit, unilateral servikal lenfadenopati ve ekstremitte değişiklikleri ile karakterizedir (5). Japonlarda ve Uzakdoğu ülkelerinde daha sık olmak üzere tüm kıtalarda 60'dan fazla ülkede bildirilmiştir (5, 6). Tüm dünyada hastalık insidansı artmaktadır (6, 7).

Hastalığın en önemli komplikasyonu koroner arter tutulumudur (5). Tedavi edilmeyen hastaların %25'inde koroner arter anevrizması gelişirken, hızla tedavi başlanan hastalarda bu oran %4-5'e kadar inmektedir (5). Koroner arter anevrizması olan hastalarda stenoz, tromboz veya akut koroner sendrom riski önemli derecede artmıştır (5). Erken tanı ve tedavi ile koroner arter hastalığı riski azalmaktadır (5).

2.1.2. Epidemiyoloji

Kawasaki hastalığı dünya genelinde pek çok ülkeden rapor edilmiş olup vakaların %80'i beş yaş altı çocuklardır (7). En yüksek insidans Japonya'da, ikinci sıklıkla Kore'de, üçüncü sırada ise Tayvan'da görülür (6). Japonya, Kore ve Tayvan'da, Amerika ve Avrupa'dan 10-20 kat daha fazla görülmektedir (6, 8-10). Japonya'da 2012 yılında beş yaş altı çocuklarda insidans 265/100.000 olarak

bulunmuş, yaklaşık 14.000 Kawasaki olgusu rapor edilmiştir (11). Kore’de insidans 134/100.000 iken, Tayvan’da 82.7/100.000’dir (6, 12).

Kuzey Amerika, Avustralya, Avrupa’da beş yaş altı çocuklarda KH insidansı 4-25/100.000 saptanmıştır (6, 11, 13, 14). Pek çok Avrupa ülkesinde insidans <16/100.000 olarak rapor edilmiştir (6). Amerika’da 18,1/100.000, Kanada’da ise 21.9/100.000 bulunmuştur (6, 15).

Kawasaki hastalığı mevsimsel dağılım gösterir. En fazla olgu Japonya’da Ocak ve Temmuz aylarında, Kore’de benzer şekilde Aralık-Ocak ve Haziran-Temmuz aylarında, Tayvan’da Mayıs-Haziran aylarında, Amerika’da kış ve ilkbahar aylarında görülmektedir (6, 8, 12, 16, 17). İngiltere’de yıllık insidans 8,4/100.000 olup, hastalığın daha çok kış aylarında pik yaptığı dikkat çekmektedir (18). Avustralya ve Yeni Zelanda’da insidans yaklaşık 8-10/100.000 olarak bulunmuş, mevsimsel farklılık saptanmamıştır (19). İtalya’da 2008-2013 yılları arasında 0-14 yaş aralığına bakıldığında yıllık insidans 5,7/100.000; beş yaşından küçüklerde ise 14,7 /100.000 saptanmış, vakaların %85,5’i beş yaş altı olarak raporlanmış ve erkek/kız oranı 1.4/1 olarak bulunmuş, en fazla vaka ilkbahar aylarında görülmüştür (7). Ülkemizde Kawasaki hastalığının görülme sıklığı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

2.1.3. Etyoloji ve patogeneze

Bu zamana kadar Kawasaki hastalığı etyolojisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak etyolojiye dair kesin bir veri elde edilememiştir (20-23). KH insidansının 9-11 aylar arasında pik yapması, bu durumun maternal antikorların azalmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (24). Yine ilk üç ayda hastalığın görülmemesi, maternal antikorların hastalığa karşı koruyucu olduğu ihtimalini güçlendirmektedir (24, 25). Erişkinlerde hastalığın çok nadir olması neredeyse herkesin çocukluk döneminde subklinik enfeksiyon geçirdiğini ve hastalığa karşı bağışıklık kazandığını düşündürmüştür (11, 24). Epidemik bir paterni olması ve genel olarak kış ve bahar aylarında artış göstermesi, semptomların enfeksiyöz hastalıkların semptomlarına benzemesinden dolayı KH’nın bir enfeksiyon hastalığı olabileceğinden şüphelenilmiştir (11, 24). Streptokok, Stafilokok gibi bakteriler ve bazı virüsler tablodan sorumlu tutulmuştur (26). Bununla birlikte son 10 yılda

yapılan çalışmaların hiç birinde spesifik bir viral ya da bakteriyel etken saptanamamıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda çevresel toksinler ve KH arasında bir ilişki bulunamamıştır (25). Zeytin ve arkadaşları 2016 yılında hava kirliliği ile KH arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir (27). Yine son yıllarda rüzgar akımı ile KH arasında ilişki olabileceğine dair teoriler gündeme gelmiştir.

Etiyolojik ajan ne olursa olsun, KH patogeneğinde, immün aracılı yanıtın ve akut evrede monosit, makrofaj, T lenfositler, B lenfositler ve immünoglobulinlerin aktivasyonun ve artmış proliferasyonunun rol oynadığı gösterilmiştir (28). Tümör nekroz faktör (TNF) α , interlekin (IL)-6, granülosit koloni uyarıcı faktör, IL-1 β ve IL-17 gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığı bilinmektedir (29). Matriks metalloproteinaz gibi hücrelerel enzimlerin seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir.

2.1.4. Patoloji

Koroner arterlerin inflamasyonu en önemli klinik sonuç olsa da, KH akut febril dönemde tüm orta büyüklükteki arterlerin sistemik inflamasyonu ile karakterize olup, pek çok organ ve dokuyu tutar (30). Karaciğer (hepatit), meninksler (aseptik menenjit, huzursuzluk), kalp (miyokardit, perikardit, valvülit), üriner sistem (piyüri), pankreas (pankreatit), akciğer (interstisyel pnömoni), gastrointestinal sistem (karın ağrısı, kusma, diyare, safra kesesi hidropsu) ve lenf düğümleri (lenfadenopati) etkilenir (5). Lenf nodu patolojisi nonspesifiktir ve tanısal değildir (5).

2015 yılında yayınlanan bir çalışmada KH vaskülopatisinin üç evreden oluştuğu bildirilmiştir (31). İlk evre olan nekrotizan arterit, arteriyel duvar segmentlerinin endotel yüzeyinde başlayan, ateş başlangıcından sonraki ilk iki hafta içinde tamamlanan, nötrofilik infiltrasyon ile karakterize, orta büyüklükteki arterlerin, özellikle de koroner arterlerin endotel, media ve adventisya tabakasına ilerleyen nekroz ile sonuçlanan süreçtir (5, 31, 32). Nekrotizan arterit, ciddi ya da dev anevrizmaların oluşumuna yol açmakla beraber kendi kendini sınırlayan tek evredir (5).

İkinci evre olan subakut/kronik vaskülit, ateş başlangıcından sonraki ilk iki hafta içinde başlar, bazı hastalarda aylarca yıllarca devam edebilir, koroner arterler gibi orta çaplı arter segmentlerini ve venler dahil tüm damarları etkileyebilir (5, 32).

Subakut/kronik vaskülit inflamatuvar hücre infiltratı, içerdiği lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofiller ile nekrotizan arterit ile ilişkili inflamatuvar hücre infiltratından ayrılır (32). Subakut/kronik vaskülit başlangıçta adventisyel tabakayı etkiler ve lümeneye doğru ilerleyebilir (31).

Üçüncü evre, luminal miyofibroblastik proliferasyon (LMP) olup, ilk iki haftada başlayan, aylarca yıllarca devam edebilen ve ilerleyici arteriyel stenoza neden olabilen, medial düz kas hücresinden oluşan miyofibroblastik süreç ile karakterizedir (5, 31, 32). Media tabakası korunmuş füziform anevrizmalarda, LMP görülme ihtimali fazlayken, medianın nekrotizan arteritle hasarlandığı büyük sakküler anevrizmalarda, proliferatif miyofibroblastlara geçiş için yeterli sayıda düz kas hücresi bulunmayabilir (32).

Koroner arter hasarının patolojik sonuçları lezyonların ciddiyetine bağlıdır. Çok hafif derecede dilate ve inflame arterler normale dönebilirken, büyük sakküler anevrizmalarda, intima, medya ve elastika rejenere olamayabilir (5). Sakküler anevrizmalarda geride kalan adventisya tabakası rüptüre olabilir, tromboz oluşturabilir; tromboz organize, rekanalize veya kalsifiye olabilir (5). Akut veya ilerleyici tromboz veya LMP'den kaynaklanan darlık nedeniyle miyokard enfarktüsü oluşabilir (5, 31).

2.1.5. Genetik

Kawasaki hastalığı insidansının Japonya, Kore ve Tayvan'da Batı ülkelerine göre 10-20 kat fazla olması genetik faktörlerin etyolojide önemli rol oynadığını düşündürmektedir (8, 25, 31). Daha önce yapılan çalışmalarda kardeşlerde KH riskinin 10 kat artmış olduğu gösterilmiştir (33). KH geçmişi olan ailelerin çocuklarında hastalığın görülme sıklığı genel popülasyona göre iki kat daha fazladır (31, 34). Hawaii'de yaşayan Japonlardaki insidansın, Uzak Doğu ülkerine benzer şekilde çıkması coğrafik faktörlerden bağımsız olarak, genetik eğilim olduğunu düşündürmektedir. Ancak Kawasaki hastalığına yatkınlığın genetik temeli karmaşıktır ve çoğu hastada tek bir *insan lökosit antijeni (HLA)* veya *majör doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf II* haplotipi görülmez (31). İlk kez 1980'lerde ailesel vakaların incelendiği genetik bir çalışmada kardeşlerin aynı *HLA* haplotiplerini taşımadığı bulunmuştur (35).

Son yıllarda genom ilişkili çalışmalarda KH ile ilişkili bazı genler gündeme gelmiştir. İlk olarak Japonya’da tanımlanan kromozom 19q13.2’de yer alan *inositol-1,4,5-trifosfat 3 kinaz (ITPKC)* geni bunlardan biridir (36, 37). Daha sonra farklı ülkelerden de ITPKC geninde tek nükleotid polimorfizmleri bildirilmiştir (36, 38, 39). *ITPKC* genindeki bu polimorfizm koroner arter lezyonları ve *Bacillus Calmette-Guerin (BCG)* skarındaki eritemle ilişkilendirilmiştir (36, 38, 39).

Amerika’da KH tanısı alan çocukların ve ebeveynlerinin incelendiği bir çalışmada *interlökin-4 (IL-4)*’ün promotor bölgesindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin ve Asya-Amerika kohortunda yapılmış çalışmalarda immün hücre apoptozisini, T hücre farklılaşmasını ve aktivasyonunu sağlayan *kaspaz-3* enzimini kodlayan kromozom 4q35’te yer alan *CASP3* genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin KH ile ilgili olduğu düşünülmüştür (21, 40-42). Yine 2018 yılında yayınlanan bir vaka-kontrol çalışmasında İran popülasyonunda *IL-4*’teki polimorfizmlerin KH ile ilişkisi gösterilmiştir (43).

B hücreleri tarafından eksprese edilen, B hücre reseptör sinyal iletiminde ve diğer immün aktivitelerde rol oynayan tirozin protein kinazı kodlayan, 8p23-p22 kromozomunda yer alan *BLK* geni KH ile ilişkilendirilmiştir (21, 44). Kromozom 20q12-q13.2 üzerindeki *TNF* reseptör süper aile üyesi 5’i kodlayan *CD40* genindeki ve kromozom 1 üzerindeki düşük afiniteli immünoglobülin γ Fc bölgesi reseptör IIa kodlayan *FCGR2A* genindeki tek nükleotid polimorfizmleri özellikle Avrupa popülasyonlarında Kawasaki hastalığından sorumlu tutulmuştur (21, 37, 45-47). *FCGR2A* genindeki polimorfizmler İVİG direnci ile ilişkilendirilmiştir (47).

2011 yılında Singapur’da vaka-kontrol çalışması sonucunda *ABCC4* geninde tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır (22). Kim ve arkadaşları 2017 yılında birden fazla Kawasaki hastalığı vakası olan bir aileye yaptıkları tüm genom dizi analizi sonucunda etkilenen iki kardeşte *Toll like reseptör 6 (TLR6)* geninde nadir bulunan bileşik heterozigot varyantlar bulmuşlardır (48).

Çinliler ve Tayvanlılarda yapılan çalışmada *PLCB4/PLCB1* geni Kawasaki hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (49). Tayvanlı çocuklarda yapılan bir başka çalışmada *HAMP* genindeki polimorfizmin hastalığa yatkınlıkta rol oynayabileceği, bunun yanı

sıra hastanede kalış süreleri ve albumin seviyeleri ile ilişkisi olabileceği düşünülmüştür (50).

Tüm bu bilgiler ışığında Kawasaki hastalığı genetik yatkınlığa sahip çocuklarda tanımlanamayan enfeksiyöz ajanlarla birlikte gelişen kompleks bir multifaktöriyel hastalık olarak düşünülmektedir (26).

2.1.6. Klinik bulgular

2.1.6.1. Temel klinik bulgular

Ateş: Tipik olarak 39-40 derece aralığındadır. Ateşin ilk çıktığı gün hastalığın birinci günü olarak kabul edilir. Ateş, genellikle İVİG tedavisi sonrası 36 saat içinde düşerken, uygun tedavinin olmaması durumunda 1-3 hafta devam edebilir (51).

Döküntü: Eritematöz döküntü genellikle hastalığın ilk beş günü içinde görülür. Çoğunlukla yaygın makülopapüler döküntü olarak ortaya çıkar. Skarlatiniform eritrodermi ve eritema multiforme benzeri döküntüler de yaygındır. Daha nadiren ürtikeryal döküntüler ve mikropüstüler erupsiyonlar görülür. Döküntü gövde ve ekstremitelerde daha sık görülmekte olup, inguinal bölgede erken deskuamasyon ile seyreden döküntüler karakteristiktir (5). Büllöz, veziküler ve peteşiyal döküntüler Kawasaki hastalığında görülmez.

Ekstremitte değişiklikleri: Avuç içi ve tabanlarda eritem ve sıklıkla akut fazda eller veya ayaklarda ağrılı endurasyonlar görülür. Parmaklarda deskuamasyon genellikle ateş başlangıcından 2-3 hafta sonra periungual bölgede başlar ve avuç içleri ve tabanları da içerebilir. Ateş başlangıcından 1-2 ay sonra, tırnakta derin çizgiler (*Beau çizgileri*) kaydedilebilir.

Konjonktivit: Bilateral bulbar eksüdatif olmayan konjonktivit genellikle ateş başladıktan kısa süre sonra başlar. Sıklıkla limbustan ayrılır. Ani üveit, subkonjonktival hemoraji ve punktat keratit de sık görülen tablolardır (52, 53). Ağrısızdır, fotofobi eşlik etmez.

Ağız değişiklikleri: Dudaklarda eritem, kuruluk, çatlama ve kanama, eritem ve belirgin fungiform papillalar ile "*çilek dili*" ve faringeal ve orofaringeal mukozada diffüz eritem görülür. Oral mukozada ülserler ya da faringeal eksuda Kawasaki hastalığında görülmez.

Servikal lenfadenopati: En az görülen klinik bulgudur. Genellikle tek taraflı, 1,5 cm'den büyük, ön servikal üçgende yerleşen lenf nodu görülür. Küçük bir hasta grubunda lenf nodu bulguları ilk klinik bulgu olup tablonun bakteriyel lenfadenit olarak değerlendirilmesine ve KH tanısının gecikmesine neden olabilir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi Kawasaki lenfadenopatisinin bakteriyel lenfadenitten ayırt edilmesine yardımcı olur.

2.1.6.2. Diğer Klinik Bulgular

a) Kardiyak bulgular:

Kardiyovasküler tutulum morbidite ve mortaliteyi etkileyen en temel faktördür. Perikard, miyokard, endokard, kapaklar ve koroner arterler tutulabilir. Akut hastalık sırasında hiperdinamik prekordium ve taşikardi görülebilir, miyokardiyal inflamasyon ve ödeme sekonder ventrikül kompliyansının azalması ile gallop ritmi duyulabilir, küçük perikardiyal efüzyonlar ve nadiren perikardiyal tamponad tablosu ortaya çıkabilir. Kapak disfonksiyonu hastaların %25'inde görülür ve sıklıkla mitral kapak etkilenir (54).

Akut hastalıkta elektrokardiyografide (EKG) sinüs düğümü ve atriyoventriküler düğüm fonksiyonel anormalliklerine bağlı aritmi, uzun PR aralığı ve nonspesifik ST ve T dalgası değişiklikleri, miyokardiyal veya perikardiyal tutulum varsa düşük voltaj görülebilir (55).

Koroner arterler mutlaka ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirilmelidir. Akut hastalık sırasında görülen koroner arter anomalileri, dilatasyondan, çeşitli sayı, boyut ve özellikteki anevrizmalara kadar uzanır. Tutulum ilk olarak proksimal segmentlerde meydana gelir ve daha sonra distale uzanır. Proksimal segmentlerde bazı anormallikler olmaksızın distal tutulum çok nadir olarak görülür. Takipteki ekokardiyogramlarda saptanan ciddi dilatasyon veya anevrizmaya sahip olan hastaların %21'inde hastalığın ilk beş gününde; % 80'inde ise hastalığın ilk 10 günündeki ekokardiyografide perivasküler ekojenite artışı, parlaklık, ektazi ve koroner arter seyrinde normal incelmanın olmaması gibi bazı anormallikler görülmektedir (56). Koroner arter anomalileri olan hastaların en büyük kısmını dilatasyonu olan hastalar oluşturur. Dilatasyon; normal aralığın dışında luminal ölçümlerle birlikte maksimal Z skoru < 2.5 olmasıdır (5). Amerikan Kalp Birliği

(AHA)'nin 2017'de yayınladığı rehberdeki anevrizma sınıflaması aşağıda belirtilmiştir (Tablo 1,2) (5).

Tablo 1. Lümen çaplarına göre anevrizma sınıflaması

Anevrizma sınıflaması	
Dilatasyon, küçük anevrizma	İnternal lümenin lokalize dilatasyonu veya İnternal lümen çapının <4 mm veya ≥ 5 yaş çocukta komşu segmentin $\leq 1,5$ katından daha az genişleme olması
Orta anevrizma	İnternal lümen çapının 4-8 mm olması veya > 5 yaş çocukta komşu segment çapının 1.5-4 katı genişleme olması
Geniş veya dev anevrizma	İnternal lümen çapının > 8 mm veya >5 yaş çocukta komşu segment çapının 4 katından fazla genişleme olması

Tablo 2. Z skoruna göre anevrizma sınıflaması

Anevrizma sınıflaması	Z Skoru
Tutulum yok	<2
Sadece dilatasyon	$2 < Z \text{ skoru} < 2.5$ veya başlangıçta <2 iken, takipte Z skorunda ≥ 1 azalma
Küçük anevrizma	$2,5 \leq Z \text{ skoru} < 5$
Orta anevrizma	$5 \leq Z \text{ skoru} < 10$
Geniş veya dev anevrizma	$Z \text{ skoru} \geq 10$

b) Non-kardiyak bulgular:

Kawasaki hastalığının diğer klinik bulguları; artrit, artralji, aseptik menenjit, huzursuzluk, anterior üveit, steril piyüri, safra kesesi hidropsu, hepatik disfonksiyon, tıkanma sarılığı, BCG aşı yerinde eritem ve endurasyon, karın ağrısı, kusma, ishaldir (51, 57-67). Özellikle BCG aşı yeri reaktivasyonu KH için patognomoniktir ancak neredeyse sadece bebeklerde görülmesi ve gelişmiş ülkelerde BCG aşısının rutin olmaması gibi nedenlerden dolayı tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır (51). Yine ateş ile orantılı irritabilite KH olgularında görülen belirgin bir klinik bulgudur (51). Bunlar dışında literatürde kanlı ishal ve akut böbrek yetmezliği ile, nefrotik sendrom relapsı ile, optik diskte şişme ile presente olan olgular da bulunmaktadır (68-70).

2.1.7. Laboratuvar

Kawasaki hastalığı için kesin tanı koydurucu laboratuvar tetkiki bulunmamaktadır. Ancak tanıya yardımcı olan bazı testler vardır. Akut dönemde hastalarda immatur ve matur granülosit hakimiyetinin olduğu lökositoz görülür (5, 71, 72). Lökopeni veya lenfosit hakimiyeti varlığında alternatif tanılar düşünülmelidir (5, 71). Uzamış aktif inflamasyona sekonder normokrom normositer anemi görülebilir (72-74). Ayrıca literatürde İVİG transfüzyonuna bağlı ağır hemolitik anemili olgular vardır (75-77). Akut faz reaktanlarında yükseklik belirgindir (74, 78, 79). Hastalığın yedinci gününde C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve trombosit sayısı halen normal ise Kawasaki hastalığı tanısı ekarte edilir (5). Tedaviye yanıtı değerlendirmede CRP düşüşü önemli bir belirteçken, İVİG tedavisinin kendisi ESH değerini yükseltebilir. Bu yüzden ESH tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmamalıdır. Trombosit ve CRP değerleri ortalama 2-3 hafta içinde, ESH ise ortalama 3-5 hafta içinde normale döner (80). Ağır hastalık tablosunda minimal yükselmiş ESH varlığında dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) akla gelmelidir (5). Trombositoz KH için karakteristiktir, genellikle subakut dönemde, hastalığın 2-3. haftasında belirginleşir (5, 74). Yine trombositopeni varlığında hasta DIC açısından değerlendirilmelidir (62). Olguların yaklaşık %10'unda hafif hiperbilirubinemi, %40-60'ında serum transaminazlarında ve gamaglutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliği saptanır (5, 7, 81). Hipoalbuminemi ve hiponatremi sık görülür, ciddi hastalık veya uzamış inflamasyonu gösterir (82, 83). Steril piyüri literatürde değişen oranlarda, vakaların

%30-80'inde görülmektedir ancak özgülülüğü yoktur (51, 84, 85). Lomber ponksiyon yapılan vakalarda lenfositik pleositoz görülürken beyin omurilik sıvısı (BOS) glukoz ve proteini normaldir (86). Son çalışmalar N terminal-pro beyin natriüretik peptid (NT-BNP) yüksekliğinin Kawasaki hastalığının hiperakut fazı için önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (87-91). Özellikle diğer febril hastalıklarla karşılaştırıldığında Kawasaki hastalığında NT-BNP yüksekliğinin anlamlı olduğu gösterilmiştir (90).

2.1.8. İnkomplet Kawasaki Hastalığı

Açıklanamayan uzamış ateş, iki ya da üç temel tanı kriteri ile birlikte destekleyici laboratuvar ve EKO bulguları varlığında inkomplet Kawasaki hastalığı düşünülmelidir (5). İnkomplet KH'nın tüm Kawasaki vakalarının %15-36,2'sı olduğu düşünülmektedir (92, 93). Özellikle infantlarda ve büyük çocuklarda daha sık görülür (28, 92). Komplet KH ve inkomplet KH'nda oluşan kardiyovasküler sekel ve laboratuvar bulguları yaklaşık olarak aynıdır, bu yüzden inkomplet KH hafif form olarak kabul edilmemelidir (51, 92). AHA'nın yayınladığı algoritmaya göre en az beş gün süren ateş ve iki veya üç tanı kriteri varlığında veya en az yedi gün süren, diğer nedenlerle açıklanamayan ateş varlığında laboratuvar testleri değerlendirilmeli, akut faz reaktan yüksekliği varlığında anemi, ateşin yedinci gününde trombositoz, hipoalbuminemi, alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği, lökositoz ve pyüriden en az üç tanesi varsa veya ekokardiyografik bulgu mevcutsa KH açısından tedavi verilmelidir (5).

Özellikle infantlarda tüm bulguların bir arada olmaması nedeni ile KH tanısı gecikebilmektedir. AHA 2017 rehberine göre; uzamış ateş ve irritabilitesi olan altı aydan küçük bebeklerde, uzamış ateş ve açıklanamayan aseptik menenjitisi olan infantlarda, uzamış ateş ve açıklanamayan kültür negatif şoku olan bebekler veya çocuklarda, uzamış ateş ve antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen servikal lenfadeniti olan bebekler veya çocuklarda, uzamış ateş ve antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen retrofarengeal veya parafarengeal flegmonlu bebekler veya çocuklarda KH tanısı akla gelmelidir (5).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Spesifik olmayan klinik bulgular nedeni ile KH tanısı koymadan önce bazı hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. KH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar aşağıda belirtilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Kawasaki Hastalığında Ayırıcı Tanı

Viral enfeksiyonlar
Kızamık
Adenovirüs
Enterovirüs
Ebstein barr virüs
Bakteriyel enfeksiyonlar
Kızıl
Bakteriyel servikal lenfadenit
Stafilokoksik soyulmuş deri sendromu
Toksik sok sendromu
Kayalık dağlar lekeli humması
Leptospiroz
Hipersensitivite reaksiyonları
İlaç reaksiyonları
Stevens-Johnson sendromu
Sistemik başlangıç juvenil idiyopatik artrit
Civaya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu (akrodinya)

Eksudatif konjunktivit, Koplik lekeleri, yüzde ve kulak arkası saçlı deride başlayan makülopapüler döküntüsü olan, tabloya öksürüğün eşlik ettiği özellikle aşılanmamış bir infant veya çocukta ya da endemik bölgeye seyahat öyküsü olan hastalarda kızamık akla gelmelidir (5, 28). Pürülan konjunktivit, eksudatif farenjit olan bir hastada adenoviral enfeksiyonlar düşünülmelidir (5, 94). Adenoviral enfeksiyonlarda el ve ayaklarda şişme ve eritem, çilek dili ve kasık döküntüsü genellikle görülmez (5, 94). Adenoviral enfeksiyonlarla Kawasaki hastalığının laboratuvar bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada Kawasaki hastalığında daha

yüksek ESH, trombosit, beyaz küre değerlerinin olduğu, hemoglobin ve albümin değerlerinin ise adenoviral enfeksiyonlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (94). Enteroviral enfeksiyonlarda lenfopeni, herpanjina, gastroenterit görülür (95). Enteroviral ve adenoviral enfeksiyonların kliniği KH kliniğine göre daha hafif seyirlidir (28). Kızıl hastalığı da eritematöz döküntü, çilek dili ile Kawasaki hastalığına çok benzemekle birlikte hızlı antijen testi ile ayırıcı tanı yapılabilir ayrıca eksudatif farenjit ve antibiyotik tedavisine hızlı yanıt, konjonktivitin genellikle olmayışı ve dudakların korunmuş olması ile Kawasaki hastalığından ayrılır (51, 96). Kayalık dağlar ateşli hummasında baş ağrısı, retroorbital ağrı, kemik ağrısı, miyalji, el ve ayaklarda peteşiler ve döküntü ile birlikte lökopeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, aktivite parsiyel tromboplastin zamanı (APPT) ve protrombin zamanında (INR) uzama görülür (97). Leptospiroz; ateş, baş ağrısı, kanama bozuklukları, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi gastrointestinal semptomlar, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri ile seyreder (98). Kawasaki hastalığına benzer şekilde nonpürülan konjonktivit görülürken, Leptospirozda döküntü genellikle görülmez (98). İlaç reaksiyonlarında ise Kawasaki hastalığından farklı olarak oral ülserasyonlar ve periorbital ödem görülür. KH'nda döküntü oldukça belirgin olabilir ve Stevens-Johnson sendromuyla karışabilir. KH açısından diğer klinik tabloların bulunmaması ve cilt ağrısı, deri nekrozu ya da deride kabarcıklar varlığında Stevens-Johnson sendromu düşünülmelidir (28). Stafilokoksik veya streptokoksik enfeksiyonlar tarafından tetiklenen toksik şok sendromları visceral organ tutulumu ile karakterizedir; böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği KH'nda genellikle beklenen bir durum değildir. KH; koagülopati, miyozit, pansitopeni ya da karaciğer ve böbrek yetmezliği görülmemesi ile toksik şok sendromlarından ayrılır (28). Yine hipotansiyon varlığında toksik şok sendromları düşünülmelidir. Ancak son dönemlerde literatürde sıvı resüsitasyonu, vazoaktif ajan ve/veya yoğun bakım ünitesinde izlem gerektiren, akut fazda önemli miktarda hipotansiyon ile karakterize Kawasaki şok sendromu vakaları tanımlanmıştır (28, 99-101). Akrodinya, KH'na benzer şekilde huzursuzluk ve ekstremitte değişikliklerine neden olabilir; civa maruziyeti açısından ayrıntılı öykü alınmalıdır (28). Sistemik juvenil idiyopatik artrit (sJIA) ateş ve döküntü vardır ancak KH'nın oküler ve orofaringeal bulguları sJIA'da beklenen bir bulgu değildir (28). Ayrıca, sJIA'da hastalar daha yoğun

immünsupresif ilaçlar kullanılıncaya kadar semptomları devam eder (28). Kawasaki hastalığında yaygın lenfadenopati, veziküler veya büllöz erüpsiyonlar, oral mukozada ülserasyon ve faringeal eksuda görülmez.

2.1.10. Tedavi

2.1.10.1. İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi

Akut fazdaki tedavinin amacı inflamasyonu ve arteriyel hasarı azaltmak ve koroner arter tutulumu olanlarda trombozu önlemektir (5). Komplet ve inkomplet KH'nın başlangıcından sonraki ilk 10 gün içinde İVİG verilmesi koroner arter anevrizmalarının prevalansını düşürmektedir (5, 31, 102-104). 10 gün sonra tanı alan olgularda eğer sistemik inflamasyon düşündürecek ESH veya CRP ($> 3,0$ mg/dl) yüksekliği varsa veya diğer nedenlerle açıklanamayan ateş devam ediyorsa ya da koroner arter anevrizması oluşmuşsa İVİG uygulanmalıdır (5). Ateş ve laboratuvar değerleri normale dönmüş, koroner arter anevrizması gelişmemişse 10 günden sonra İVİG tedavisine gerek yoktur (5). İVİG tedavisi bazı hastalarda ESH yükselmesine neden olabilir, bu yüzden İVİG yanıtını değerlendirmede ESH kullanılmamalıdır (5). Rekürren KH tanısı alan vakalara da tekrar İVİG verilmelidir (5).

KH'nın tedavisinde İVİG 'in etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte genel bir anti-inflamatuar etkisi olduğu düşünülmektedir. Sitokin üretiminde, toksinlerin veya diğer patojenik maddelerin nötralizasyonunda, regülatuar T hücre aktivitesinin güçlendirilmesinde, antikor sentezinin supresyonunda ve antiidiyotipik antikorların sağlanmasında rol oynadığı düşünülmektedir (105).

İntravenöz immünglobulin tedavisi 2 g/kg dozuyla 10-12 saatlik infüzyon olarak verilir. İlk İVİG infüzyonunun tamamlanmasından en az 36 saat sonra ateşin devam etmesi İVİG direnci olarak tanımlanır (5, 106). Çoğu çalışma, hastaların %15-%25'inin İVİG dirençli olduğunu göstermektedir (107). İVİG dirençli olgularda koroner arter tutulumu İVİG dirençli olmayanlara göre daha fazladır (108).

İntravenöz immünglobulin tedavisine bağlı bazı komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. İVİG tedavisine bağlı coombs pozitif hemolitik anemi, aseptik menenjit vakaları görülebilir (77, 109-111).

İVİG tedavisi alan vakalarda kızamık, kabakulak ve suçiçeği aşılı, 11 ay süre ile ertelenmelidir (5). Kızamığa maruziyet riski yüksek çocuklar daha önce

aşılanabilir fakat İVİG tedavisinden en az 11 ay sonra seroloji bakılmalı ve gerekiyorsa yeniden aşılanmalıdırlar (5).

2.1.10.2. Asetilsalisilik Asit Tedavisi

Asetilsalisilik asit (ASA) uzun yıllardan beri KH tedavisinde kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda anti-inflamatuvar ve düşük dozlarda antiplatelet aktiviteye sahip olsa da, koroner arter tutulumunu önleme gibi bir etkisi yoktur (112). Akut evrede, ASA her altı saatte bir uygulanmalıdır (5). ASA tedavi dozu ve süresi ülkelere göre değişmektedir. Amerika'da 80-100 mg/kg/gün, Japonya ve Batı Avrupa'da 30-50 mg/kg/gün dozunda uygulanmaktadır (5). ASA çoğu merkezde ateş düştükten 48-72 saat sonraya kadar yüksek doz olarak verilirken, bazı klinisyenler hastalığın 14. gününe kadar yüksek doz verilmesini önermektedir (5). Yüksek doz ASA tedavisinin ardından, düşük doz ASA (3-5 mg/kg/gün) başlanır ve hastalığın başlangıcından sonraki 6-8 hafta boyunca koroner arterlerde tutulum olmadığı gösterilene kadar devam edilir (5). Koroner arter lezyonu olan vakalarda düşük doz ASA tedavisine devam edilmeli ve bu vakaların Reye sendromu riskini önlemek için influenza aşılırları yıllık yapılmalıdır (28).

Orta ve büyük anevrizmaları olan hastalara ASA'ya ek olarak ikinci bir antitrombosit ajan tedaviye eklenebilir (5). Dev anevrizmaları olan hastalarda tedavide ASA'ya ek olarak düşük molekül ağırlıklı heparin veya warfarin eklenmelidir (5).

Yüksek doz ASA tedavisine bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, peteşiler, burun kanaması, gastrit, üst gastrointestinal sistem kanaması, anemi, işitme kaybı ve nadiren Reye sendromu görülebilir (113, 114).

2017 yılında Çin'de yapılan 910 hastalık retrospektif bir çalışma sonucunda aspirin tedavisinin, akut KH'nda inflamasyonun giderilmesinde, trombosit sayısının azaltılmasında ve koroner arterlerde lezyon oluşumunun önlenmesinde herhangi bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (113). Lee ve arkadaşları 2013 yılında İVİG ve yüksek doz aspirin (80-100 mg/kg/gün) ile tedavi edilen hastalarla sadece İVİG tedavisi alan hastaları karşılaştırmışlar ve İVİG'e verilen cevap, inflamasyonun düzelmesi veya koroner arter lezyonu gelişimi üzerine ASA tedavisinin hiçbir etkisi olmadığını göstermişlerdir (115).

2.1.10.3. Kortikosteroid Tedavisi

Kortikosteroidler diğer vaskülitlerde daha çok tercih edilmesine rağmen, KH tanısı alan çocuklarda kullanımı tartışmalıdır. Kortikosteroidler İVİG dirençli vakalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (116). Yüksek dozda (30 mg/kg/gün) intravenöz metilprednizolon (MPZ) veya düşük dozda (0,5-2 mg/kg/gün) oral prednizolon olarak verilebilir.

Günümüzde İVİG dirençli olgularda tedavi konusunda net bir görüş birliği henüz yoktur. Bazı vakalarda İVİG sonrası kortikosteroidler kullanılırken, bazı vakalara ikinci kez İVİG verilmektedir. İVİG dirençli hastaların 2/3'ü ikinci doz İVİG'e yanıt verirken, bazı çalışmalarda İVİG dirençli olgularda pulse MPZ tedavisinin daha etkili olduğu gösterilmiştir (117, 118). 237 vakalık bir çalışmada İVİG dirençli hastaların ikinci kez İVİG ve pulse MPZ tedavi yanıtları karşılaştırılmış ancak anlamlı bir fark bulunmamıştır (119). Ju Young Kim ve Hyun Jung Kim 33 aylık İVİG dirençli bir olguda dördüncü doz İVİG tedavisi sonrası iyileşme sağlamışlardır (120). Inoue ve arkadaşları dirençli vakalarda kortikosteroid ve İVİG kombinasyonun daha iyi olduğunu göstermişlerdir (121). Ebato ve arkadaşları İVİG direnci olabileceği ön görülen 71 vakaya başlangıçta İVİG ve MPZ tedavisi, yanıt olmayan vakalara ikinci doz İVİG, buna da yanıt olmayan üç olguya infliximab vermişler, bir olguda plazma değişimi yapmışlar; ilk tedavi olarak İVİG ve pulse MPZ kombinasyonun İVİG dirençli olguların %83,8'inde etkili olduğunu göstermişlerdir (122).

Daha önce yapılmış çeşitli çalışmalarda yüksek riskli veya İVİG dirençli olgularda kortikosteroid tedavisinin, koroner arter lezyonlarını azalttığı, hastanede yatış ve ateş süresini kısalttığı, CRP, ESH ve diğer inflamatuvar belirteçlerin düzeyini azalttığı, İVİG veya diğer farmakolojik protokollerle yeniden tedavi gerektiren hasta sayısını azalttığı bildirilmiştir (116, 121, 123-127).

2.1.10.3. Diğer Tedaviler

Son dönemde KH için dirençli vakalarda yeni tedaviler araştırılmaktadır. İVİG ve steroid tedavisinden fayda görmeyen vakalarda infliksimab, siklosporin, siklofosfamid, metotreksat, anakinra, tosilizumab, plazma değişimi tedavileri gündeme gelmiştir (31, 107, 122, 128-133).

2.1.11. Uzun Süreli İzlem

Kawasaki hastalığının prognozu koroner arter tutulumunun varlığı ve şiddeti ile ilişkilidir. Zamanında İVİG tedavisi alan hastalarda koroner arter lezyonu insidansı %5'in altına düşmüş ve yalnızca %1'inde dev anevrizma gelişmiştir (28).

Koroner anevrizmalar, etkilenmiş arteriyel segmentlerin yarısından çoğunda miyofibroblastların proliferasyonu ile normal lümen çapına gerilemektedir. Bununla birlikte, bu segmentlerde regresyon sonrası bile endotel disfonksiyonu devam eder (28).

Anevrizmaların proksimal ve distal uçlarında zamanla stenoz gelişebilir ve miyokardiyal iskemi riski artabilir. Stenotik lezyonların daha küçük lezyonlara kıyasla dev anevrizmalarda oluşma olasılığı daha yüksektir.

Uzun süreli izlemin amacı kardiyovasküler sağlığı maksimum düzeyde koruyarak trombozu ve miyokardiyal iskemiyi önlemektir. Koroner arter anevrizması olan hastalarda devam eden subakut / kronik vaskülit ve LMP'nin patolojik süreçlerini hedef alan özel tedaviler yoktur.

Koroner arter anevrizması olan hastalarda, kardiyolojik takip, koroner arter tutulumunun derecesine göre planlanır ve koroner arter yapısının ve fonksiyonun belirlenen aralıklarla değerlendirilmesi gerekir. AHA 2017 rehberinde bu konuya ayrıntılı olarak değinilmiştir (5).

Koroner arter darlıkları ve miyokard iskemisi için tromboprofilaksi tedavideki en önemli noktadır (5).

Kawasaki hastalığının başlangıcından sonraki 10-20 yıllık klinik izlemde, hastalığın herhangi bir evresinde koroner arter değişikliği olmayan hastaların kardiyak hastalıklar açısından toplumdaki KH geçirmemiş kişilerle benzer risk oranına sahip olduğu görülmüştür (134).

Japonya'da dev anevrizmaları olan hastaları erişkin döneme kadar takip eden bir çalışmada, çoklu kateterizasyon ve ameliyatlara gereksinim duymalarına rağmen dev anevrizmalara sahip hastalarda uzun vadeli sağ kalımın göreceli olarak iyi olduğu bulunmuştur (28).

Kawasaki hastalığı nedeni ile ölüm mortalitesi düşüktür (<%0,5), ancak dev anevrizmalara sahip hastalarda akut miyokard infarktüsü nedeniyle hastalık başlangıcından sonraki ilk yıl oldukça risklidir (28).

Koroner arter anevrizma rüptürü nadirdir ve genellikle hastalığın ilk birkaç ayı içinde görülür (5). Hemodinamik bozulma ve/veya aritmilere neden olan şiddetli miyokardit, hastalığın ilk haftasında ölüme yol açabilir (5).

Uzun süreli izlemde koroner arter tutulumu olsun ya da olmasın tüm hastaların en azından yılda bir kez kan basıncı, beden kitle indeksi, bel çevresi ölçülmeli, diyet, fiziksel aktivite, sigara öyküsü sorgulanmalı, lipid profili bakılmalıdır (5).

2.2. Kawasaki Hastalığında İVİG Direncini Ön Gören Skorlar

Kawasaki hastalığı tanısı alan hastaların klinik seyri oldukça değişkendir. Tedavide kullanılan İVİG sonrası bazı hastalar tamamen iyileşmekte iken bazı hastalar İVİG dirençli olarak tanımlanmakta ve ikinci kez İVİG ve/veya kortikosteroidler tedaviye eklenmektedir. Hastaların yaklaşık %10-20'sinde İVİG tedavisi sonrası ateş devam etmekte ve bu hastalar İVİG dirençli olarak tanımlanmaktadır (124, 135, 136). Hangi hastanın İVİG dirençli olacağını, hangi hastada koroner tutulum olacağını ön görmek hemen her zaman mümkün olmamakla birlikte bazı skorlamaların bu konuda yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

2.2.1. Kobayashi Skoru

Kawasaki hastalığında İVİG direncini ön görmede kullanılan skorlardan en önemlisi Japonya'dan bildirilen Kobayashi skorudur (137, 138). 2006 yılında Kobayashi ve arkadaşları tarafından 13 merkezde 2000-2004 yılları arasında KH tanısı alan 546 hastanın klinik kayıtları retrospektif olarak incelenmiş, izlem sırasında 2004-2006 yılları arasında tanı alan 204 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (137). Kobayashi skoru tanı anında bakılan rutin laboratuvar değerleri ve klinik verilerle ilgilidir (Tablo 4) (138). Kobayashi skoruna göre 0-3 puan arası İVİG direnci açısından düşük riskli grupta iken, ≥ 4 puan alan grup yüksek riskli grup olarak değerlendirilmektedir (137-139). Kobayashi skorunun İVİG direnci için sensitivitesi %86 ve spesifitesi %68 bulunmuştur (137). Ancak bu skorlamanın daha çok Japon hastalarda koroner arter riskini belirlemede başarılı olduğu gösterilmiştir. Yüksek riskli grupta İVİG direnci %43 iken, düşük riskli grupta %5 bulunmuştur (137). Koroner arter tutulumu yüksek riskli grupta %16 iken, düşük riskli grupta %1 bulunmuştur (137, 139). Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda skor aynı oranda

başarılı bulunmamıştır ve bu farklılık ırksal farklılıklarla ilişkilendirilerek açıklanmıştır (138).

Tablo 4. Kobayashi Skoru

Kriter	Skor
Sodyum değeri ≤ 133 mmol/l	2
Tedavi başlangıcında hastalık süresi ≤ 4	2
Aspartat aminotransferaz (AST) ≥ 100 IU/L	2
Nötrofil ≥ 80	2
CRP ≥ 10 mg/dL	1
Yaş ≤ 12 ay	1
Trombosit sayısı $\leq 300000/\text{mm}^3$	1

2.2.2. Harada Skoru

Harada skoru, 1991 yılında Japonya’da KH tanısı alan tüm çocukların İVİG ile tedavi edilmediği yıllarda, koroner arter tutulumu açısından yüksek riskli çocukları tanımlamak için geliştirilmiş ilk skordur (140, 141). Harada skoru beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, CRP, hematokrit, albümin, yaş ve cinsiyet kriterlerini içerir (140) (Tablo 5). Yedi kriterin dördüne sahip hastalar koroner arter lezyonu açısından yüksek riskli kabul edilmiş ve İVİG tedavisi verilmiştir (140). Günümüzde KH tanısı alan tüm hastalara İVİG tedavisi verildiği için bu skor önemini yitirmiştir ancak koroner arter tutulum riski yüksek olan hastalarda İVİG tedavisine ek tedavi verilmesi açısından değerlendirmede kullanılabilir. Tewelde ve arkadaşları 2014 yılında Amerika toplumu için Harada skorunun koroner tutulum riskini ön görmede etkili olduğunu göstermişlerdir (142). Yine aynı çalışmada Harada skorunun sensitivitesi (%90) yeterli iken spesifitesinin (%51) düşük olduğu bulunmuştur (142).

Tablo 5. Harada Skoru

Kriter
Beyaz küre sayısı $>12000/ \text{mm}^3$
Trombosit sayısı $<350000/\text{mm}^3$
CRP $>3 \text{ mg/dl}$
Hematokrit $<\%35$
Albumin $<3,5 \text{ g/dl}$
Yaş $\leq 12 \text{ ay}$
Erkek cinsiyet

2.2.3. Egami Skoru

2006 yılında 320 Japon hastayı içeren bir çalışma sonucunda tanımlanmıştır (143). Tablo 6'daki puanlamaya göre üç puan ve üzerini alan hastalar yüksek riskli kabul edilirken, üç puandan az alan hastalar düşük riskli kabul edilmiştir (143). İVİG direncini belirlemedeki sensitivitesi %78, spesifitesi %76, koroner arter tutulumunu belirlemedeki sensitivitesi %61, spesifitesi %76'dır (143). 2011'de Sleeper ve arkadaşları Egami skorunun Kuzey Amerikalılarda İVİG direncini belirlemede sensitivitesinin düşük (%42), spesifitesinin ise %85 olduğunu göstermişlerdir (102).

Tablo 6. Egami Skoru

Kriter	Skor
Yaş $< 6 \text{ ay}$	1
Tedavi başlangıcında hastalık süresi <4	1
CRP $\geq 8 \text{ mg/dl}$	1
ALT $\geq 80 \text{ IU/l}$	2
Trombosit sayısı $<300000 / \text{mm}^3$	1

2.2.4. Formosa Skoru

2016 yılında Tayvan'da 248 hastanın dahil edildiği bir çalışma olup nötrofil/beyaz küre oranının %60 ve daha fazla olmasını, lenfadenopati ve

hipoalbuminemi varlığını ele alır (Tablo 7) (144). Üç puan ve üzeri alan vakalar İVİG direnci açısından yüksek riskli kabul edilirken, üç puandan az alan vakalar düşük riskli olarak değerlendirilmiştir (144). İVİG direncini belirlemede spesifitesi %81,3 iken, sensitivitesi %86,2 bulunmuştur (144).

Tablo 7. Formosa Skoru

Kriter	Skor
Lenfadenopati varlığı	1
Nötrofil/beyaz küre oranının $\geq$ %60	2
Albumin <3,5 g/dl	1

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Haziran 2007-Şubat 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde Kawasaki hastalığı tanısı alan ve hastaneye yatırılarak tedavi edilen 100 hasta dahil edilmiştir. Hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastalar Amerikan Kalp Birliği Kawasaki hastalığı tanı kriterlerini karşılamış olup, komplet KH tanısı en az beş gün süren ateş ile birlikte en az dört kriterin varlığına dayanılarak konulmuştur. En az beş gün süren ateş ve iki veya üç tanı kriteri varlığında veya en az yedi gün süren, diğer nedenlerle açıklanamayan ateş, akut faz reaktan yüksekliği ile birlikte anemi, ateşin yedinci gününde trombositoz, hipoalbuminemi, ALT yüksekliği, lökositoz ve pyüriden en az üç tanesi veya ekokardiyografik bulgu varlığında hastalar inkomplet KH olarak kabul edilmiştir.

3.1. Kawasaki Hastalığı Tanı Kriterleri

Ateş: Hastanemizde timpanik yolla ölçüm yapılmıştır. 38° ve üzeri değerler ateş kabul edilmiştir. Ateşin ilk çıktığı gün hastalığın birinci günü olarak değerlendirilmiştir.

Döküntü: Vücudun herhangi bir yerinde eritematöz, makülopapüler, skarlatiniform eritrodermi ve eritema multiforme benzeri döküntüler kabul edilmiştir.

Ekstremité değişiklikleri: Avuç içi ve tabanlarda eritem, endurasyonlar, parmaklarda deskuamasyon, el ve ayaklarda ödem olması ekstremité değişikliği olarak kabul edilmiştir.

Konjonktivit: Bilateral bulbar eksüdatif olmayan konjonktivit varlığıdır.

Ağız değişiklikleri: Dudaklarda eritem, kuruluk, çatlama ve kanama, eritem ve belirgin fungiform papillalar ile "*çilek dili*" ve faringeal ve orofaringeal mukozada diffüz eritem varlığı oral mukozada değişiklik olarak kabul edilmiştir.

Servikal lenfadenopati: Ön servikal üçgende yerleşen, tek taraflı, 1,5 cm'den büyük lenf nodu olmasıdır.

3.2. Çalışma Verileri

Tanı alan hastaların ayrıntılı anamnez bilgileri, fizik muayene bulguları, tanı anındaki laboratuvar değerleri ve ekokardiyografik bulguları incelenmiştir. Hastaların hastaneye yatışı sırasındaki vücut ağırlıkları ve boyları kaydedilmiştir.

3.3. İVİG Direnci

Bütün hastalara İVİG tedavisi verilmiştir. İVİG infüzyonu tamamlandıktan en az 36 saat sonra ateşin devam ettiği vakalar İVİG dirençli olarak kabul edilmiştir.

3.4. Koroner Arter Tutulumu

Tanı anında tüm hastalar hastanemiz çocuk kardiyoloji bölümü tarafından EKO ile değerlendirilmiştir. Koroner arter lümen çapları EKO ile ölçülmüş, hastaların vücut ağırlığı, boy ve koroner arter anevrizma çaplarına göre anevrizma Z skoru hesaplanmıştır. Anevrizma sınıflaması Japon Sağlık Bakanlığı'nın belirlediği lümen çaplarına göre ve AHA rehberinde tanımlanan Z skoruna göre ayrı ayrı yapılmıştır. Dilatasyon, hafif anevrizma, orta anevrizma veya dev anevrizma varlığı koroner tutulum olarak kabul edilmiştir.

3.5. Laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

Laboratuvar parametrelerinden tanı anındaki hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, periferik yaymada nötrofil/beyaz küre oranı, trombosit sayısı, sedimentasyon, CRP, sodyum, ALT, AST, GGT, albümin, beyin natriüretik peptit (BNP) düzeyleri değerlendirilmiştir. Hemoglobin değerinin altı aydan büyük vakalarda 11 g/dl'nin altında, altı aydan küçük vakalarda 9,5 g/dl'nin altında olması anemi kabul edilmiştir. Beyaz küre değerinin 15000/mm³'ten fazla olması lökositoz, trombosit değerinin 450000/mm³'ten fazla olması trombositoz kabul edilmiştir. AST, ALT, GGT düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre değerlendirilmiştir. 3,5 g/dl altındaki albumin düzeyi hipoalbuminemi kabul edilmiştir. 135 mEq/L'nin altındaki sodyum düzeyi hiponatremi olarak kabul edilmiştir.

3.6. Yüksek risk skorlarının değerlendirilmesi

Hastaların Kobayashi skoru, Egami skoru, Harada skoru ve Formosa skoru hesaplanmış olup, Kobayashi skoru dört ve üzeri, Egami skoru ve Formosa skoru üç ve üzeri puan aldığıında, Harada skoru ise yedi kriterden en az dördü varlığında pozitif kabul edilmiştir. Laboratuvar değerleri, Kobayashi skoru, Egami skoru, Formosa skoru, Harada skoru pozitifliği ile koroner arter tutulumu ve İVİG direnci arasında ilişki olup olmadığı incelenmiştir.

3.7. Çalışma Kaynakları

Hasta bilgilerine arşiv dosyaları ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Nucleus veri tabanı enformasyon sistemi kullanılarak ulaşılmıştır.

3.8. İstatistiksel Yöntemler

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Çok değişkenli analizde önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak IVIG direnci ve koroner arter tutulumunu öngörmeye bağımsız prediktörleri Lojistik Regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Etik Kurul Onayı: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 01.03.2016 tarihli toplantısında çalışma için onay verilmiştir. (Karar no: GO 16/45-15)

4.BULGULAR

Çalışmamızda Haziran 2007-Şubat 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde Kawasaki hastalığı tanısı alan 100 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların 39'u (%39) kız, 61'i (%61) erkektir (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı

Cinsiyet	Hasta sayısı	
	n	%
Erkek	61	61
Kız	39	39
Toplam	100	100,0

Tanı anında yaş aralığı 4-164 ay, ortalama $48,9 \pm 35$ ay idi. Hastalarımızın 71'i (%71) beş yaş ve altında, 29'u (%29) beş yaş üstünde olup, 11 (%11) hasta bir yaş ve altında bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların yaş dağılımları

Yaş	Hasta sayısı	
	n	%
≤12 ay	11	11,0
13-60 ay	60	60,0
> 60 ay	29	29,0
Toplam	100	100,0

Mevsimsel dağılıma bakıldığında; 29 (%29) hasta ilkbahar, 27 (%27) hasta kış, 24 (%24) hasta yaz, 20 (%20) hasta sonbahar aylarında tanı almıştır (Tablo 10).

Kawasaki hastalığı için tanı kriterlerine bakıldığında; hastaların tümünde ateş vardı. Konjonktival konjesyon 77 (%77), mukozal değişiklikler 74 (%74), döküntü 72 (%72), lenfadenopati 69 (%69), ekstremitte değişiklikleri 68 (%68) hastada mevcuttu (Tablo 11). 99 hastanın ateş süresi kayıtlarına ulaşılmış olup ateşin ilk

yükseldiği günden Kawasaki hastalığı tanısı alana kadar geçen süre toplamda, 3-32 gün arasında olup, ortalama $8,08 \pm 4,96$ gündür.

Tablo 10. Hastaların mevsimlere göre dağılımı

Mevsim	Hasta sayısı	
	n	%
İlkbahar	29	29
Kış	27	27
Yaz	24	24
Sonbahar	20	20
Toplam	100	100

Tablo 11. Tanı kriterlerinin dağılımı

Kriterler	Hasta sayısı	
	n	%
Ateş	100	100
Konjonktival konjesyon	77	77
Mukozal değişiklikler	73	73
Döküntü	72	72
Lenfadenopati	69	69
Ekstremitte değişiklikleri	68	68

Hastaların 48'i (%48) inkomplet KH, 52'si (%52) komplet KH tanısı almıştır. İnkomplet KH tanısı alan vakaların ortalama yaş aralığı $51,56 \pm 35,41$ ay olup, en küçük vaka yedi aylık, en büyük vaka 164 aylıktır. Komplet KH tanısı alan en küçük vaka dört aylık, en büyük vaka 160 aylık, komplet KH vakalarının ortalama yaş aralığı $46,38 \pm 34,65$ aydır. Vakaların komplet/inkomplet olması ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0,459$) (Tablo 12).

İnkomplet KH tanısı alan hastaların %64,6'sı erkek, komplet KH tanısı alan hastaların %57,7'si erkektir. Vakaların komplet/inkomplet olması ile cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0,541$) (Tablo 13).

Tablo 12. Komple/inkomple Kawasaki hastalığı vakaları ve yaş dağılımı

Kawasaki Hastalığı	Yaş dağılımları						Toplam
	0-12 ay		13-60 ay		>60 ay		
	n	%	n	%	n	%	
İnkomplet KH	3	6,3	29	60,4	16	33,3	48
Komplet KH	8	15,4	31	59,6	13	25	52

p:0,459

Tablo 13. Komple/inkomple Kawasaki hastalığı vakaları ve cinsiyet dağılımı

Kawasaki Hastalığı	Cinsiyet				Toplam
	Kız		Erkek		
	n	%	n	%	
İnkomplet KH	17	35,4	31	64,6	48
Komplet KH	22	42,3	30	57,7	52

p:0,541

Toplam 31 hastada koroner tutulum saptanmıştır. Koroner tutulumu olan hastaların 14'ü inkomple KH, 17'si komple KH tanısı almış ancak koroner tutulum ile olguların komple/inkomple olması arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p:0,703) (Tablo 14).

Tablo 14. Koroner tutulum-komple/inkomple KH oranları

Koroner tutulum	İnkomple KH		Komple KH		Toplam
	n	%	n	%	
Yok	34	51,6	35	49,4	69
Var	14	42,2	17	57,8	31

p: 0,703

Koroner tutulumu olan olgular incelendiğinde anevrizma çaplarına göre iki hastada dev anevrizma, yedi hastada orta çaplı anevrizma, 22 hastada dilatasyon/küçük anevrizma saptanmıştır. Koroner tutulum Z skoru hesaplandığında iki hastada dilatasyon, 16 hastada hafif, altı hastada orta, yedi hastada dev anevrizma olduğu görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 15. Koroner arter tutulumlarının dağılımı

Hasta no	Koroner arterde saptanan anevrizma ölçümü	Anevrizma sınıflaması	Koroner arter Z skoru	Z skoruna göre anevrizma sınıflaması
1	LAD: 5 mm RCA: 5 mm	Orta anevrizma	RCA: +8,39 LAD: +12,7	RCA: Orta anevrizma LAD: Dev anevrizma
2	RCA: 3 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	RCA: +3,03	Hafif anevrizma
3	LAD: 3 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	LAD: +4,93	Hafif anevrizma
4	LAD: 2,5 mm RCA: 3,3 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	RCA: +4,24 LAD: +2,31	RCA: Hafif anevrizma LAD: Dilatasyon
5	LAD: 4,5 mm RCA: 3,7 mm	LAD: Orta anevrizma RCA: Dilatasyon/hafif anevrizma	RCA: +4,89 LAD: +8,81	RCA: Hafif anevrizma LAD: Orta anevrizma
6	RCA: 4,5 mm LAD: 4 mm	RCA: Orta anevrizma LAD: Orta anevrizma	RCA: +8,18 LAD: +8,46	RCA: Orta anevrizma LAD: Orta anevrizma
7	LAD: 3 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	LAD: +2,96	Hafif anevrizma
8	LAD: 4,4 mm	Orta anevrizma	LAD: +12,6	Dev anevrizma
9	LAD: 2,5 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	LAD: +3,5	Hafif anevrizma
10	LAD: 2,2 mm RCA: 2,2 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	RCA: +2 LAD: +2,57	RCA: Dilatasyon LAD: Hafif anevrizma
11	RCA: 3 mm LAD: 2,3 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	LAD: +2,39 RCA: +4,08	LAD: Dilatasyon RCA: Hafif anevrizma
12	RCA: 2,2 mm LAD: 3,8 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	LAD: +7,82	Orta anevrizma
13	LAD: 3,5 mm RCA: 3,5 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	LAD: +6,79 RCA: +5,32	Orta anevrizma
14	LAD: 6mm	Orta anevrizma	LAD: +19,57	Dev anevrizma
15	LAD: 8,9 mm	Dev anevrizma	LAD: +26,46	Dev anevrizma
16	LAD: 2,4 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	LAD: +3,75	Hafif anevrizma
17	RCA: 2,9 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	LAD: +3,9	Hafif anevrizma
18	LAD: 10,7 mm RCA: 8,4 mm	Dev anevrizma	LAD: +34,14 RCA: +19,8	Dev anevrizma
19	LAD: 2,7mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	RCA: +2,04 iken izlemde Z skoru - 1,37'ye gerilemiş.	Dilatasyon

20	LAD: 3 mm RCA: 2,4 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	LAD: +2,35 RCA: +2,4	Dilatasyon
21	RCA: 7,5mm LAD: 6mm	Orta anevrizma	LAD: +11,75 RCA: +13,85	Dev anevrizma
22	RCA: 2,9 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	RCA: +2,59	Hafif anevrizma
23	LAD: 2,7 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	LAD: +3,85	Hafif anevrizma
24	LAD: 3,5mm RCA: 2,5 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	RCA: +2,5 LAD: +7,3	RCA: Hafif anevrizma LCA: Orta anevrizma
25	RCA: 3,1 mm LAD: 2,6 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	LAD: +2,65 RCA: +3,62	Hafif anevrizma
26	LAD: 2,3mm RCA: 5,4 mm	LAD: Dilatasyon/hafif anevrizma RCA: Orta anevrizma	LAD: +2,28 RCA: +11,45	LAD: Dilatasyon RCA: Dev anevrizma
27	RCA: 2,8 mm LAD: 2,9 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	RCA: +2,24 LAD: +3,35	RCA: Dilatasyon LAD: Hafif anevrizma
28	LAD: 3,6 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	LCA: +8,62	Orta anevrizma
29	LAD: 2,5 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	LAD: +4,5	Hafif anevrizma
30	RCA: 3 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	RCA: +2,7	Hafif anevrizma
31	LMCA: 3,6mm RCA: 3,1 mm LAD: 3,1 mm	Dilatasyon/hafif anevrizma	LCMA: +2,72 RCA: +3,2 LAD: +3,92	Hafif anevrizma

LMCA: sol ana koroner arter, **RCA:** sağ koroner arter, **LAD:** sol anterior inen koroner arter

Koroner arter tutulumu olan hastaların dokuzunun (%31,6) kız, 22 (%68,4)'sinin erkek olduğu görülmüştür (Tablo 16). Ancak koroner arter tutulumu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p: 0,171).

Yaş dağılımına bakıldığında 0-12 ay aralığında dokuz (%81,8), 13-60 ay aralığında 19 (%31,7), 60 aydan büyük üç (%10,3) hastada koroner arter tutulumu saptanmıştır (Tablo 17). Hasta yaşının ≤ 12 ay olması ile koroner arter tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,000).

Tablo 16. Koroner arter tutulumu-cinsiyet ilişkisi

Koroner arter tutulumu	Kız		Erkek		Toplam
	n	%	n	%	
Yok	30	43,5	39	56,5	69
Var	9	29,0	22	71,0	31

p: 0,171

Tablo 17. Koroner tutulum-yaş dağılımı

Koroner tutulum	Yaş dağılımları					
	0-12 ay		13-60 ay		>60 ay	
	n	%	n	%	n	%
Yok	2	18,2	41	68,3	26	89,7
Var	9	81,8	19	31,7	3	10,3
Toplam	11	100	60	100	29	100

P<0,001

İVİG direnci olan vakaların %29'unun kız, %71'inin erkek olduğu ancak cinsiyet ile İVİG direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p:0,627) (Tablo 18).

Tablo 18. İVİG direnci-cinsiyet dağılımı

İVİG direnci	Kız		Erkek		Toplam
	n	%	n	%	
Yok	34	43,5	51	56,5	69
Var	5	29,0	10	71,0	31

p:0,627

İVİG direnci 0-12 ay aralığında üç (%27,3), 13-60 ay aralığında dokuz (%15), 60 aydan büyük üç (%10,3) hastada bulunmuştur ancak yaş dağılımı ile İVİG direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,215) (Tablo 19).

Tablo 19. İVİG direnci-yaş dağılımı

İVİG direnci	Yaş dağılımları					
	0-12 ay		13-60 ay		>60 ay	
	n	%	n	%	n	%
Yok	8	72,7	51	85,0	26	89,7
Var	3	27,3	9	15,0	3	10,3
Toplam	11	100	60	100	29	100

p:0,215

Hastaların ekstrakardiyak bulgularına bakıldığında 20 hastada perianal soyulma, 17 hastada kusma, 14 hastada steril pyüri, 10 hastada huzursuzluk, 10 hastada karın ağrısı, dokuz hastada artrit, dokuz hastada ishal, yedi hastada pnömoni, altı hastada artralji, dört hastada baş ağrısı, iki hastada aseptik menenjit, iki hastada BCG skarında eritem, bir hastada plevral efüzyon saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Ekstrakardiyak tutulum

Ekstrakardiyak bulgu	n	%
Perianal soyulma	20	20
Kusma	17	17
Steril pyüri	14	14
Huzursuzluk	10	10
Karın ağrısı	10	10
Artrit	9	9
İshal	9	9
Pnömoni	7	7
Artralji	6	6
Baş ağrısı	4	4
Aseptik menenjit	2	2
BCG aşısı yerinde eritem	2	2
Plevral efüzyon	1	1

4.1. Laboratuvar değerleri

Hemoglobin değerine ulaşılan 98 hastanın 48'inde (%49) anemi saptanmıştır. Koroner arter tulumu olmayanlarda ortalanca hemoglobin değeri 11 g/dl, koroner arter tutulumu olan vakalarda ortalanca 10,9 g/dl bulunmuş, ancak koroner tutulum ile hemoglobin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p:0,09). İVİG direnci olan 14, İVİG direnci olmayan 84 vakanın hemoglobin değerine ulaşılmış, İVİG direnci olanlarda ortalanca hemoglobin değeri 11,05 g/dl, İVİG direnci olmayanlarda ortalanca 11 g/dl bulunmuştur. İVİG direnci ile hemoglobin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,792).

Doksan beř hastanın hematokrit değerine ulaşılmıştır. Koroner tulumu olmayanlarda ortalanca hematokrit değeri %33,1, koroner tutulum olan vakalarda ortalanca hematokrit değeri %29,6 bulunmuş, koroner tutulum ile hematokrit değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,014). Hematokrit değerinin dūřuk olmasının koroner tutulumla ilişkili olduğu gōrōlmūřtur. Hematokrit değerinin %29,7 ve altında olması durumunda koroner tutulum riski 3,8 kat artmaktadır. Hematokrit değerinin koroner arter tutulumunu belirlemedeki spesifitesi %51,9, sensitivitesi %83,8 bulunmuştur. İVİG direnci olan vakaların 14'ünde, İVİG direnci olmayan vakaların 81'inde hematokrit değerine ulaşılmıştır. İVİG direnci olanlarda ortalanca hematokrit %33,6, İVİG direnci olmayanlarda ortalanca %32,4'tūr ancak İVİG direnci ile hematokrit değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,761).

Beyaz kōre sayısı 15000/mm³ ūstō lōkositoz olarak kabul edilmiş, hastaların %48,5'inde lōkositoz saptanmıştır. Koroner arter tulumu olan vakaların ortalanca beyaz kōre sayısı 16400/mm³; koroner arter tutulum olmayan vakaların ortalanca beyaz kōre sayısı 12800/mm³ bulunmuştur. Koroner arter tutulumu ve beyaz kōre yōkseklilięi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p:0,008). Beyaz kōre değerinin $\geq 14200/\text{mm}^3$ olması durumunda koroner tutulum riski 4,1 kat artmaktadır. Beyaz kōre değerinin koroner tutulum riskini belirlemedeki sensitivitesi %78,6, spesifitesi %59,4'tūr. İVİG direnci olan 13, İVİG direnci olmayan 84 vakanın beyaz kōre değerine ulaşılmıştır. İVİG direnci olanlarda ortalanca beyaz kōre değeri 15500/mm³, İVİG direnci olmayanlarda ortalanca beyaz kōre değeri 14375/mm³

bulunmuş ancak İVİG direnci ve beyaz küre değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,767).

Koroner tulumu olmayanlarda ortalama nötrofil/beyaz küre sayısı oranı 0,62, koroner tutulum olan vakalarda ortalama 0,50 bulunmuştur ancak nötrofil/beyaz küre sayısı oranı ile koroner tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p:0,069). İVİG direnci olan 14, İVİG direnci olmayan 84 vakanın nötrofil/beyaz küre sayısı oranına ulaşılmıştır. İVİG direnci olan vakalarda nötrofil/beyaz küre sayısı ortalama değeri 0,49 iken, İVİG direnci olmayan vakalarda nötrofil/beyaz küre sayısı oranı ortalama 0,62 bulunmuş, ancak İVİG direnci ve nötrofil/beyaz küre sayısı oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,104).

Trombosit değerinin $450000/\text{mm}^3$ 'ten fazla olması trombositoz kabul edilmiş, vakaların %47,4'ünde trombositoz saptanmıştır. Koroner tutulum olan vakalarda ortalama trombosit değeri $495000/\text{mm}^3$, koroner tulumu olmayanlarda ortalama trombosit sayısı $382000/\text{mm}^3$ olup, koroner tutulum ve trombosit değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p:0,188). İVİG direnci olan vakaların ortalama trombosit sayısı $382000/\text{mm}^3$, İVİG direnci olmayan vakaların ortalama trombosit sayısı $437500/\text{mm}^3$ bulunmuş ancak trombosit sayısı ve İVİG direnci arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0,164).

Koroner tulumu olanlarda ortalama CRP değeri 10,4 mg/dl, koroner tutulum olmayanlarda ortalama CRP 9,5 mg/dl saptanmış ve CRP değeri ile koroner tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p: 0,924). İVİG direnci olan 15, İVİG direnci olmayan 84 vakanın CRP değerine ulaşılmış, İVİG direnci olmayanlarda ortalama CRP değeri 9,1 mg/dl, İVİG direnci olan vakaların ortalama CRP değeri 16,3 mg/dl'dir. İVİG direnci ve CRP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,044). Ancak çok değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde CRP değerinin İVİG direncini öngörmeye istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür (p:0,077).

İVİG direnci olan 13, İVİG direnci olmayan 84, toplam 97 hastanın ESH değerine ulaşılmıştır. Koroner tutulumu olan vakaların ortalama ESH değeri 74,5 mm/sa, koroner tutulumu olmayan vakaların ortalama ESH değeri 55 mm/sa'tır. Koroner tutulum ile ESH değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş

(p:0,026); ileri istatistiksel analizde ESH değerinin koroner tutulumu öngörmede istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür (p:0,215). İVİG direnci olan vakalarda ortalama ESH 69 mm/sa, İVİG direnci olmayan vakalarda 61,5 mm/sa olup, İVİG direnci ve ESH değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,488).

İVİG direnci olan 14, İVİG direnci olmayan 84, toplam 98 hastada AST düzeyi ölçülmüş olup, 27 hastanın AST değeri yaşa ve cinsiyete göre yüksek saptanmıştır. Koroner tutulum olanlarda ortalama AST değeri 32 U/L, koroner tutulum olmayanlarda AST ortancası 36 U/L bulunmuştur. Koroner tutulum ve AST düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,336). İVİG direnci olanlarda ortalama AST 43,5 U/L aralığında, İVİG direnci olmayanlarda AST ortancası 32 U/L'dir. Ancak İVİG direnci ve AST arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,081).

İVİG direnci olan 14, İVİG direnci olmayan 80, toplam 94 hastada ALT düzeyi ölçülmüş olup, 36 hastada ALT düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksek saptanmıştır. Koroner tutulumu olanlarda ortalama ALT değeri 20U/L, koroner tutulum olmayanlarda ALT değeri ortancası 34,5 U/L olduğu görülmüş, koroner tutulum ve ALT düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p:0,052). İVİG direnci olanlarda ortalama ALT değeri 39 U/L, İVİG direnci olmayanlarda ortalama ALT değeri 26 U/L'dir. İVİG direnci ve ALT arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,138).

Toplam 96 hastada GGT düzeyi ölçülmüş olup, hastalarımızın %49'unda GGT düzeyi yaşa ve cinsiyete göre yüksek saptanmıştır. Koroner tutulum olmayanlarda ortalama GGT 36,1 U/L; koroner tutulum olanlarda ortalama GGT 30,4 U/L'dir. Koroner tutulum ve GGT düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p:0,798). İVİG direnci olmayanlarda ortalama GGT değeri 29,9 U/L, İVİG direnci olanlarda ortalama GGT düzeyi 72,2 U/L olup, GGT yüksekliği ile İVİG direnci arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,005). Çok değişkenli analizde GGT yüksekliğinin İVİG direnci ile ilişkili olduğu saptanmıştır. $GGT \geq 53,2$ U/L iken, GGT düzeyinin İVİG direncini belirlemedeki sensitivitesi %79, spesifitesi %66'dır. $GGT \geq 53,2$ U/L iken, İVİG direnci riski 5,7 kat artmaktadır.

Albumin düzeyi 3,5 g/dl altında hipoalbuminemi kabul edilmiştir. Koroner tutulumu olan 29, koroner tutulumu olmayan 69, İVİG direnci olan 14, İVİG direnci olmayan 84, toplam 98 hastada albumin düzeyi ölçülmüş olup, 44 hastada hipoalbuminemi saptanmıştır. Koroner tutulum olmayanlarda ortalama albümin değeri 3,58 g/dl; koroner tutulum olanlarda ise 3,46 g/dl'dir. Ancak koroner tutulum ile albümin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,385). İVİG direnci olmayanlarda ortalama albumin değeri 3,59 g/dl iken İVİG direnci olanlarda ortalama albumin 3,37 g/dl bulunmuş, İVİG direnci ile albümin düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,169).

Koroner tutulumu olan 28, koroner tutulumu olmayan 68, İVİG direnci olan 13, İVİG direnci olmayan 83, toplam 96 hastada sodyum düzeyi ölçülmüş, 135 mEq/L altındaki sodyum düzeyi hiponatremi olarak kabul edilmiştir. 34 hastada hiponatremi saptanmıştır. Koroner tutulum olmayanlarda ortalama sodyum değeri 135 mEq/L, koroner tutulum olanlarda ortalama sodyum değeri 136,5 mEq/L'dir. Koroner tutulum ve sodyum düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p:0,09). İVİG direnci olan ve olmayan vakaların ortalama sodyum değeri 135 mEq/L olup, İVİG direnci ve sodyum değeri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (p:0,730).

Tablo 21. Koroner arter tutulumu olan ve olmayan vakaların laboratuvar değerleri

Laboratuvar parametreleri	Koroner tutulum olanlar (ortanca)	Koroner tutulum olmayanlar (ortanca)	Tek değişkenli analiz p değeri	Çok değişkenli analiz p değeri
Hemoglobin (g/dl)	10,9	11	0,090	-
Hematokrit (%)	29,6	33,1	0,015*	0,028
Beyaz küre (/mm³)	16.400	12.800	0,008*	0,019
Nötrofil/beyaz küre	0,50	0,62	0,069	-
Trombosit (/mm³)	495.000	382.000	0,188	-
CRP (mg/dl)	10,4	9,5	0,924	-
ESR (mm/sa)	74,5	55	0,026*	0,215

AST (U/L)	32	36	0,336	-
ALT (U/L)	20	34,5	0,052	-
GGT (U/L)	30,4	36,1	0,798	-
Albumin (g/dl)	3,46	3,58	0,273	-
Sodyum (mEq/L)	136,5	135	0,090	-

Tablo 22. İVİG direnci olan ve olmayan vakaların laboratuvar değerleri

Laboratuvar parametreleri	İVİG direnci olanlar (ortanca)	İVİG direnci olmayanlar (ortanca)	Tek değişkenli analiz p değeri	Çok değişkenli analiz p değeri
Hemoglobin (g/dl)	11,05	11,00	0,792	-
Hematokrit (%)	33,6	32,4	0,427	-
Beyaz küre (/mm ³)	15.500	14.375	0,767	-
Nötrofil/beyaz küre	0,49	0,62	0,104	-
Trombosit (/mm ³)	382.000	437.500	0,164	-
CRP (mg/dl)	16,3	9,1	0,044*	0,077
ESR (mm/sa)	69	61,5	0,488	-
AST (U/L)	43,5	32	0,143	-
ALT (U/L)	39	26	0,138	-
GGT (U/L)	72,2	29,9	0,005*	0,018
Albumin (g/dl)	3,37	3,59	0,162	-
Sodyum (mEq/L)	136	136	0,730	-

BNP düzeyi 30 hastada ölçülmüştür. BNP yüksekliği olan beş hastadan üçünde koroner tutulum olduğu görülmüştür (Tablo 22). Ancak koroner tutulum ile BNP yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0,364). BNP yüksekliği olan beş hastanın hiçbirinde İVİG direnci saptanmamıştır (Tablo 23). İVİG direnci ile BNP yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p:0,900).

Tablo 23. BNP yüksekliği - koroner tutulum ilişkisi

Koroner tutulum	BNP yüksekliği	
	Var	Yok
Var	3	9
Yok	2	16
Toplam	5	25

p:0,629

Tablo 24. BNP yüksekliği - İVİG direnci ilişkisi

İVİG direnci	BNP yüksekliği	
	Var	Yok
Var	0	2
Yok	5	23
Toplam	5	25

p:0,900

4.2. İVİG Direnci ve Koroner Tutulumla İlgili Skorların İncelenmesi

4.2.1. Kobayashi Skoru

Koroner tutulumu olan 29, koroner tutulumu olmayan 69, İVİG direnci olan 14, İVİG direnci olmayan 84, toplam 98 hastada Kobayashi skoru değerlendirilmiş ancak Kobayashi skoru ile İVİG direnci (p:0,153) ve koroner tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p:0,818).

4.2.2. Egami Skoru

Egami skoru 99 hastada hesaplanmıştır. Koroner tutulumu olan bir, olmayan sekiz, İVİG direnci olan 15, İVİG direnci olmayan 84, toplam 99 hastanın Egami skoru hesaplanmıştır. Koroner tutulum ile Egami skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değilken (p:0,270), Egami skoru ve İVİG direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,028). Ancak çok değişkenli regresyon analizi ile

Egami skoru pozitifliğinin İVİG direncini öngörmeye istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür (p:0,270).

4.2.3. Harada Skoru

Harada skoru koroner tutulumu olan 27, koroner tutulumu olmayan 69; İVİG direnci olan 13, İVİG direnci olmayan 83, toplam 96 hastada hesaplanmıştır. Harada skorunun pozitif olması ile koroner tutulum (p:0,130) ve İVİG direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p:0,475).

4.2.4. Formosa Skoru

İVİG direnci olan 13, olmayan 84; koroner tutulumu olan 28, olmayan 69, toplam 97 hastanın Formosa skoru hesaplanmıştır. 45 hastada Formosa skoru pozitifdir. Formosa skoru ile İVİG direnci ve koroner tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (İVİG direnci için p:0,360, koroner tutulum için p:0,263).

Tablo 25. Skorların İVİG direnci ve koroner tutulum dağılımı

Skorlar	Hasta sayısı	İVİG direnci			Koroner tutulum		
		var	yok	p değeri	var	Yok	p değeri
Kobayashi pozitif	20	5	15	0,153	5	15	0,818
Egami pozitif	9	4	5	0,028*	1	8	0,270
Harada pozitif	54	9	45	0,475	19	35	0,130
Formosa pozitif	45	4	41	0,360	10	35	0,263

4.3. Tedavi ve Komplikasyonlar

Bütün hastalara 2 g/kg dozunda İVİG ve aspirin verilmiştir. İVİG direnci veya akut faz reaktan yüksekliği devam etmesi nedeni ile 11 hastaya ikinci doz İVİG, 11 hastaya pulse MPZ, 18 hastaya oral deltacortril tedavisi verilmiştir. Altı hasta ikinci doz İVİG ve pulse MPZ kombinasyonu almıştır.

Aspirin 50-80 mg/kg/gün olarak düzenlenmiş, ateş düştükten sonra 3-5 mg/kg'a düşülmüştür. Altı hafta bu dozla devam edilmiş, altıncı haftada kontrol EKO'ya göre aspirin tedavisi düzenlenmiştir.

Tedavi sırasında altı hastada komplikasyon gelişmiştir. İki hastada geçici hipertansiyon, bir hastada İVİG'e bağlı hemolitik anemi, bir hastada aseptik menenjit, bir hastada aspirine bağlı hepatotoksisite görülmüştür.

Bir hasta Kawasaki hastalığına sekonder makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) nedeni ile eksitus olmuştur.



5. TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı çocukluk çağıının en sık görülen vaskülitlerinden biridir. Hastalığa ait semptomların nonspesifik olması tanı koymayı zorlaştırmaktadır. Bilinen en önemli komplikasyonu koroner arter tutulumudur ve gelişmiş ülkelerde edinsel kalp hastalığının en sık nedenidir (145). Koroner arter tutulumu genişleme, anevrizma, iskemik kalp hastalığı ve ani ölüme kadar varan tablolara neden olur (2, 134). Bu yüzden Kawasaki hastalığının hemen tedavi edilmesi gerekir.

Kawasaki hastalığının yaşa ve cinsiyete göre dağılımına baktığımızda vakaların yaklaşık %80'inin beş yaş altında ve erkeklerde ortaya çıktığı görülmüştür (146). Japonya'da 1970'den beri her iki yılda bir KH ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar yapılmaktadır (4, 11, 147). 2015 yılında yayınlanan 2009-2010 yıllarını kapsayan 26.691 hastalık Japonya çalışmasında erkek/kız oranı 1,37 bulunmuştur (8). 2016 yılında Kore'de yayınlanmış bir çalışmada 2007-2014 yılları arasında tanı alan toplam 39.082 hastanın erkek/kız oranı 1,42 saptanmış, hastaların %87,9'unun beş yaş altı olduğu bulunmuştur (148). 2016 yılında yayınlanan çalışmaya göre İngiltere'de beş yaş altı oran %80, erkek/kız oranı 1,2'dir (149). 2007 yılında ülkemizde yapılmış olan çocukluk çağı vaskülitlerinin ele alındığı 15 merkezli bir çalışmada toplamda 78 KH tanılı hasta incelenmiş, bu hastaların erkek/kız oranı 1,32 bulunmuştur (150). Bizim hastalarımızın %71'i beş yaş ve altında, %29'u beş yaş üstünde; erkek/kız oranı ise 1,56 olup literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Daha önceki çalışmalara göre hastalığın mevsimsel farklılık gösterdiği bilinmektedir. Kawasaki hastalığı Japonya, Kore, Çin, Amerika ve İngiltere'de en çok kış aylarında, ikinci sırada ise ilkbahar aylarında görülmektedir (8, 17, 18, 148). Bizim çalışmamızda da KH literatür ile benzer şekilde en çok ilkbahar ve kış aylarında görülmüştür. İtalya ve Tayvan'da da bizim ülkemize benzer şekilde ilkbahar aylarında daha sık görülmektedir (7, 12).

Çalışmamıza dahil edilen bütün hastaların ateş şikayeti vardı. Ateşten sonra en sık görülen klinik bulgu konjonktival konjesyon (%77) iken, en az görülen ekstremitte değişiklikleri (%68) olup, dağılım yüzdesine göre bulgular mukozal değişiklikler (%74), döküntü (%72), servikal lenfadenopati (%69) şeklinde sıralanmıştır. Clark ve arkadaşlarının çalışmasında en sık konjonktival konjesyon

(%95,7), ardından döküntü (%93,9), mukozal değişiklikler (%91,4), ekstremitte değişiklikleri (%75,8) ve servikal lenfadenopati (%32,3) saptanmıştır (151). Fransa'dan yapılmış bir çalışmada bulgular sıklık sırasına göre döküntü (%83), oral mukoza değişiklikleri (%78), konjonktivit (%73), ekstremitte değişiklikleri (%44) ve servikal lenfadenopati (%41) şeklinde sıralanmıştır (152). Hastaların klinik bulgularında ırksal farklılıklar görülebilir, bulguların dağılım yüzdeleri toplumlara göre değişebilir.

İnkomplet KH, tüm KH vakalarının %15,0 - 48,4'ünü oluşturmaktadır (93, 153-156) . Bu oran toplumlara göre değişmektedir. Suudi Arabistan'da yapılmış bir çalışmada inkomplet KH vakaları ile komplet KH vakaları arasında yaş açısından bir farklılık saptanmazken inkomplet KH tanısı alan grupta erkek/kız oranı 2,6; komplet KH grubunda erkek/kız oranı 1,3 bulunmuştur (156). Kore'de yapılmış başka bir çalışmada hem komplet KH grubunda hem de inkomplet KH grubunda erkek cinsiyetin daha fazla olduğu görülmüş, ancak yaş açısından her iki grupta farklılık saptanmamıştır (157). Chbeir ve arkadaşlarının çalışmasında inkomplet ve komplet KH vakalarının cinsiyet ve yaş dağılımının benzer olduğu gösterilmiştir (152). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %48'si inkomplet KH, %52'si komplet KH tanısı almıştır. Her iki grupta da Kore'ye benzer şekilde erkek cinsiyetin ağırlıkta olduğu görülmüştür. Çalışmamızda yaş grupları ile vakaların inkomplet/komplet olma durumu arasında farklılık saptanmamıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarda inkomplet KH vakalarında koroner arter anevrizmasının komplet KH vakalarına göre daha sık görüldüğü, İVİG direnci açısından herhangi bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (93, 153, 157). Çalışmamızda ise koroner tutulum ile olguların komplet/inkomplet olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Vakaların yaklaşık yarısının inkomplet KH olarak görüldüğü çocuk hekimleri tarafından akılda tutulmalıdır. Özellikle inkomplet vakaların tanı ve tedavisinde gecikme olmaması koroner tutulum riskini azaltabilir.

Amerika'da hastaların %27'sinde koroner ektazi veya anevrizma, %7,4'ünde anevrizma, %2,3'ünde ise dev koroner anevrizma geliştiği gösterilmiştir (151). Tayvan'da koroner arter anevrizma oranı %5,3 bulunmuştur (158). Chantasiriwan ve arkadaşlarının çalışmasında koroner arter oranı %34 saptanmıştır (159). Bizim çalışmamızda vakaların %31'inde dilatasyon veya anevrizma saptanmıştır.

Anevrizma çap sınıflamasına göre olguların %2'sinde dev anevrizma görülmüştür. Koroner tutulum oranları Amerika ile benzer şekildedir. Üçüncü basamak bir merkez olmamız ve Türkiye genelinde KH tanısı alıp anevrizma saptanan vakaların özellikle hastanemize sevk edilmesi bu oranın literatüre göre yüksek olmasına sebep olmuş olabilir.

Koroner tutulumla ilgili daha önce yapılmış çalışmalarda 1 yaş altındaki grupta ve erkek cinsiyette koroner tutulum riskinin arttığı gösterilmiştir (160-164). Bizim çalışmamızda hasta yaşının ≤ 12 ay olması ile koroner arter tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş, ancak cinsiyet ile koroner tutulum arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

İVİG direnci Japonya'da %17, Tayvan'da %12,5, Almanya'da %26,8, Amerika'da %17,1 bulunmuştur (141, 144, 151, 159, 165). Bizim çalışmamızda hastaların %15'inde İVİG direnci saptanmıştır. Bu farklılıkların nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak İVİG direncinde genetik ve immünolojik yatkınlıkların etkili olabileceği düşünülmektedir. Literatüre baktığımızda da farklı toplumlardaki farklı çalışmalarda İVİG direnci ile yaş ve cinsiyetin ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (152, 166, 167). Qian ve arkadaşlarının Çin'den yayınladığı bir çalışmada bir yaş altında ve cinsiyetler arasında İVİG direnci açısından farklılık saptanmazken, altı ay altında olmanın İVİG direnci ile ilişkili olduğu bulunmuştur (168). Bizim çalışmamızda yaş grupları bir yaş altı, 1-5 yaş arası ve beş yaş üstü olarak üç grupta incelenmiş, İVİG direnci ile cinsiyet ve yaş arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Son yıllarda İVİG direncini ve koroner tutulumu öngörmede bazı belirteçlerin ve bazı skorların faydalı olabileceği düşünülmüş ve farklı toplumlarda bunlarla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. İVİG direncini ön görmede Kobayashi, Formosa, Egami ve Sano risk skorları kullanılmaktadır (71, 137). Kore'den yapılmış bir çalışmada hastalara Harada, Kobayashi ve Egami skrolama sistemleri uygulanmış, sadece Kobayashi skoru, İVİG yanıtı ve İVİG dirençli gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir (169). 2016 yılında Kore'de yapılmış bir başka çalışmada hastalara Kobayashi ve Egami skor sistemleri uygulanmış, ortalama puanlar İVİG dirençli grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ancak bu skrolama sistemlerinin

duyarlılıkları düşük (sırasıyla %31,4 ve %33,9) ve özgüllükleri yüksek bulunmuştur (her ikisi %87,0) (170). Yine 2010 yılında Kore’de yapılan bir başka çalışmada benzer şekilde İVİG direnci olan grupta Kobayashi skorunun yüksek olduğu görülmüştür (171). Riganto ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladıkları bir çalışmada Japonlar dışında diğer ülkelerde yaşayan farklı etnik grup hastaları dahil ettikleri çalışmada Kobayashi skoru ile İVİG direnci arasında ilişki saptanamamıştır (141). Egami, Kobayashi, Formosa skarlama sistemlerinin değerlendirildiği KH tanısı almış 1163 Çinli çocuk ile yapılan çalışmada Egami ve Kobayashi puanlama sistemlerinin düşük duyarlılığı, yüksek özgüllüğü olduğu; Formosa skorunun ise duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olduğu bulunmuştur (172). Davies ve arkadaşları 2015 yılında İngiliz popülasyonunda Kobayashi skoru ve İVİG direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını bulmuşlardır (15). Sleeper ve arkadaşları bu Japon skarlama sistemlerinin Kuzey Amerikalılar için uygun olmadığını ortaya koymuşlardır (102). Batı Akdeniz popülasyonunda ise Egami skorunun İVİG direncini ön görmede duyarlılığı düşük, özgüllüğü yüksek bulunmuştur (173). Amerikalılarda yapılan çalışmada Harada skorunun koroner tutulum açısından yüksek riskli grubu öngörmede etkin olduğu saptanmıştır (142). Bizim çalışmamızda Egami skoru ve İVİG direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olsa da ileri istatistiksel analizde Egami skorunun İVİG direncini öngörmede etkin olmadığı bulunmuştur. Çalışmamız Harada skoru, Formosa skoru, Egami skoru ve Kobayashi skorunun Türk popülasyonunda İVİG direnci ve koroner arter tutulumunu öngörmede bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur.

Laboratuvar parametrelerini ele alan çeşitli çalışmalarda toplumlara göre farklılıklar bulunmuştur. Clark ve arkadaşlarının çalışmasında İVİG direnci olan vakalarda daha yüksek ESH ve CRP, daha fazla koroner tutulum saptanmıştır (151). Tayland’da Chantasiriwan ve arkadaşlarının çalışmasında İVİG direnci hematokritin %30’dan düşük olması, trombositin 300000’in altında olması veya nötrofil-lenfosit oranının 3,2’den büyük olması ile İVİG direnci, trombositoz ile koroner tutulum ilişkili bulunmuştur (159). Davies ve arkadaşları İngilizlerde hipoalbuminemi, anemi ve CRP yüksekliğinin İVİG direnci ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (15). 2017’de yayınlanan bir başka çalışmada, İsrail kohortunda yaş da dahil olmak üzere, Japon

risk puanlarında kullanılan değişkenlerin çoğunun, İVİG direnci ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı yayınlanmıştır (174). Kore’de yapılmış olan bir metaanaliz sonuçlarında İVİG direnci olan grupta nötrofil/beyaz küre oranı, AST, ALT, CRP ve NT-pro BNP düzeylerinin daha yüksek olduğu, koroner tutulumla sadece CRP yüksekliğinin ilişkili olduğu görülmüştür (175). Bizim çalışmamızda İVİG direnci ile CRP yüksekliği ve GGT yüksekliği arasında; koroner tutulum ile düşük hematokrit, yüksek beyaz küre, yüksek ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış ancak ileri istatistiksel analizlerde sadece GGT yüksekliğinin İVİG direncini, düşük hematokritin ve yüksek beyaz küre düzeyinin ise koroner tutulumu ön görmede etkili olabileceği bulunmuştur. Çalışmamızda hemoglobin, nötrofil/beyaz küre oranı, trombosit sayısı, AST yüksekliği, ALT yüksekliği, hipoalbuminemi, hiponatremi ile İVİG direnci ve koroner tutulum arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Beyaz küre yüksekliği ve hematokritin düşük olması inflamasyonun şiddeti ile ilişkilidir. Bu iki durumun koroner tutulumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Literatüre bakıldığında 2006 yılında Amerika popülasyonunu içeren bir çalışmada, 2016 yılında ise Wang ve arkadaşlarının çalışmasında GGT yüksekliğinin İVİG direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (106, 176). Bu ilişki İVİG ile indüklenen nötrofil apoptozunun bloke olması ve İVİG direncine yol açması ile açıklanmıştır (176). İVİG direncini ve koroner tutulumu öngören belirteçler ırklara göre farklılık göstermektedir. Bir ırkta geçerli olan belirteç diğer ırkta geçerli olmayabilir.

Daha önce yayınlanmış bazı çalışmalarda KH’nın hiperakut fazında NT-proBNP düzeylerinin diğer ateşli hastalık gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu ve daha yüksek NT-pro BNP düzeylerinin de koroner arter tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (177, 178). Bizim çalışmamızda NT-pro BNP bakılamamıştır. İlişkili olabileceği düşünülerek BNP düzeyi kısıtlı sayıda hastada bakılmış ancak koroner tutulumla BNP düzeyi arasında ilişki saptanamamıştır. Bu durum ırksal farklılıklarla alakalı olabileceği gibi çok az sayıda hastada BNP düzeyi bakılmış olduğu için kesin yorum yapılamayacağı düşünülmüştür.

Kawasaki hastalığı inflamatuvar bir hastalık olup, akut faz reaktanlarında yükseklik ile seyreder (179). Bizim hastalarımızın inflamasyonu yansıtacak şekilde % 49’unda anemi, %48,5’inde lökositoz, %47,4’ünde trombositoz saptanmıştır.

Yukarıda belirtildiği gibi düşük hematokritin ve yüksek beyaz küre sayısının koroner tutulumla ilişkisi olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Trombositozun KH'nda subakut dönemde ortaya çıkması ve bazı vakaların daha erken hastanemize başvurup, KH tanısı almış olmasından dolayı bütün hastalarımızda başvuru anında trombositoz görülmemiş olabilir. Hastalarımızın tümünde ESH ve CRP yüksekliği görülmüştür. 27 hastada AST yüksekliği, 36 hastada ALT yüksekliği, 49 hastada GGT yüksekliği, 44 hastada hipoalbuminemi, 34 hastada hiponatremi görülmüştür. Bu tablo da KH'ndaki mevcut inflamasyona sekonder ortaya çıkmış olabilir.

Hastaların ekstrakardiyak bulgularına bakıldığında 20 hastada perianal soyulma, 17 hastada kusma, 14 hastada steril pyüri, 10 hastada huzursuzluk, 10 hastada karın ağrısı, dokuz hastada artrit, dokuz hastada ishal, yedi hastada pnömoni, altı hastada artralji, dört hastada baş ağrısı, iki hastada aseptik menenjit, iki hastada BCG aşı yerinde eritem, bir hastada plevral efüzyon saptanmıştır. Literatüre baktığımızda KH'nda pulmoner bulgular diğer bulgulara nazaran daha seyrek görülmektedir. 2018 yılında Hindistan'dan yayınlanmış bir çalışmada 602 KH tanısı alan hasta incelenmiş ve 11 (%1,83) vakada pulmoner komplikasyonlar görülmüş, altı hastada plevral efüzyon saptanmıştır (180). Sengler ve arkadaşları 2004 yılında Almanya'da pulmoner tutulumla seyreden 2 vaka, Lee ve arkadaşları 2011 yılında Kore'de 54 vaka, 2012 yılında İrlanda'da Leahy ve arkadaşları 1 vaka, Hindistan'da 2015 yılında Vaidya ve arkadaşları 1 vaka bildirmişlerdir (181-184). BCG skarında eritem KH için spesifik bir bulgu olmakla birlikte bütün vakalarda görülmemektedir. Uehera ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların yaklaşık %50'sinde BCG aşı yerinde reaktivasyon görüldüğü bildirilmiştir (185). Tayvan'da 145 vakalık bir seride %31,7'sinde BCG aşı reaktivasyonu görülmüştür (186). Bizim çalışmamızda iki hastada BCG eritemi görülmüştür. Çalışmamızda az sayıda hastada BCG eritemi saptanması, muayene sırasında bu bulguya dikkat edilmemesinden kaynaklanmış olabilir. Türkiye'den Kayıran ve arkadaşlarının 35 vakalık çalışmasında iki hastada steril pyüri; hastaların üçte birinde kusma, ishal, karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar, bir hastada BCG eritemi, hastaların tümünde huzursuzluk görülmüştür (187). Bizim çalışmamızda hastalarımızın yaklaşık üçte birinde gastrointestinal semptomlar, %10 hastada ise huzursuzluk görülmüştür. İspanya'dan 2016 yılında yayınlanmış 42 vakalık bir çalışmada eklem tutulumunun 7 (%16) hastada olduğu

görülmüştür (188). Kanada’da 2006 yılında yapılan 414 vakalık çalışmada 31 (%7,5) hastada artrit görülmüştür. Bizim çalışmamızda da %9 hastada artrit saptanmıştır. Bu bulgular atipik klinik bulguları olan hastalarda Kawasaki hastalığı tanısının çocuk hekimlerinin ayırıcı tanıları arasında yer alması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda bütün hastalar 2 g/kg dozunda İVİG ve aspirin tedavisi almıştır. İVİG direnci veya akut faz reaktan yüksekliği devam etmesi nedeni ile 11 hastaya ikinci doz İVİG, 11 hastaya pulse MPZ, 18 hastaya oral deltacortril tedavisi verilmiştir. Altı hasta ikinci doz İVİG ve pulse MPZ kombinasyonu almıştır. Hastalar bu tedavilere yeterli yanıt vermiştir Günümüzde İVİG direnci öngörülen vakalara en başta daha yoğun bir tedavi (ikinci doz İVİG, steroid (189, 190), ulinastatin (104), infliximab (191), interleukin (IL)-1 antagonistleri (192) gibi) verilmesinin koroner tutulumu önleyebileceğine dair çalışmalar yayınlanmıştır.

Çalışmamızda 28 aylık, erkek hastanın KH’na sekonder MAS nedeni ile eksitus olduğu görülmüştür. Kawasaki hastalığında MAS tablosunun sJIA’da olduğu gibi immün disregülasyon nedeni ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (193). Çin’de 2015 yılında 719 vakalık bir çalışmada Ravelli kriterlerine göre sekiz erkek hasta HLH 2009 protokolündeki kriterlere göre ise üç erkek hasta MAS tanısı almıştır (193). Hindistan’da 2014 yılında KH tanısı alan dört yaşında bir erkek hasta KH’na sekonder MAS tanısı almıştır (194). Fransa’dan bildiren bir olgu sunumunda 14 yaşında erkek hastanın KH ve MAS tanısı ile izlendiği görülmüştür (195). İngiltere literatüründeki KH ve MAS tanılı vakaların incelemesinde 29 vakanın 22’sinin erkek olduğu görülmüştür (193). Literatürde ve bizim serimizde KH’na sekonder MAS tanısı alan vakaların çoğunluğunun erkek olması dikkat çekicidir.

Sonuç olarak koroner arter tutulumu için yüksek risk düşünülen veya ilk İVİG tedavisine yanıt vermeyen hastalarda inflamatuvar yanıtı engellemek ve koroner arter hasarını ve komplikasyonları önlemek için steroid tedavisi ve gerekirse daha ileri tedaviler verilmesi kabul edilen ve günümüzde uygulanması gereken bir yaklaşımdır. Bu serimizde bu uygulama ile başarılı sonuç alınmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza 100 hasta dahil edildi, hastaların 39'u (%39) kız, 61'i (%61) erkekti.
2. Hastaların tanı anındaki yaş aralığı 4-164 ay, ortalama yaş $48,9 \pm 35$ ay idi.
3. Hastaların 71 (%71)'i beş yaş ve altında, 29 (%29)'u beş yaş üstünde, 11 (%11)'i bir yaş ve altında bulundu.
4. Kawasaki hastalığının en çok ilkbahar ve kış aylarında ortaya çıktığı görüldü. 29 (%29) hasta ilkbahar, 27 (%27) hasta kış, 24 (%24) hasta yaz, 20 (%20) hasta sonbahar aylarında tanı aldı.
5. Tanı kriterlerinden ateş hastaların tümünde vardı. Konjonktival konjesyon 77 (%77), mukozal değişiklikler 74 (%74), döküntü 72 (%72), lenfadenopati 69 (%69), ekstremitte değişiklikleri 68 (%68) hastada görüldü.
6. Kırk sekiz (%48) hasta inkomplet KH, 52 (%52) hasta komplet KH tanısı aldı. Her iki grupta da erkek cinsiyet fazlaydı. İnkomplet KH tanısı alan hastaların %64,6'sı erkek, komplet KH tanısı alan hastaların %57,7'si erkekti.
7. İnkomplet KH tanısı alan vakaların ortalama yaş aralığı $51,56 \pm 35,41$ ay bulundu. En küçük vaka yedi aylık, en büyük vaka 164 aylıktı.
8. Komplet KH tanısı alan en küçük vaka dört aylık, en büyük vaka 160 aylıktı. Komplet KH vakalarının ortalama yaş aralığı $46,38 \pm 34,65$ ay bulundu.
9. Vakaların komplet/inkomplet olması ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
10. Vakaların komplet/inkomplet olması ile cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
11. Hastaların tanı anında ateşli gün sayısı 3-32 gün arasında olup, ortalama $8,08 \pm 4,96$ gündü.
12. Tanı anında koroner arter tutulumu olan hasta sayısı 31 (%31) idi.
13. Koroner arter tutulumu olan hastaların 14'ü inkomplet KH, 17'si komplet KH tanısı alan hastalardı.
14. Koroner tutulum ile olguların komplet/inkomplet olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
15. Koroner tutulumu olan olgular incelendiğinde anevrizma çaplarına göre iki hastada dev anevrizma, yedi hastada orta çaplı anevrizma, 22 hastada

dilatasyon/küçük anevrizma; Z skoruna göre hesaplandığında iki hastada dilatasyon, 16 hastada hafif, altı hastada orta, yedi hastada dev anevrizma olduğu görüldü.

16. Koroner tutulumu olan hastaların dokuzu kız, 22'si erkekti. Hastaların cinsiyeti ile koroner tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
17. 0-12 ay aralığında dokuz (%81,8), 13-60 ay aralığında 19 (%31,7), 60 aydan büyük üç (%10,3) hastada koroner arter tutulumu saptandı. Hasta yaşının ≤ 12 ay olması ile koroner arter tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olsa da ileri istatistiksel analizde yaş ile koroner arter tutulumu ilişkisi gösterilemedi.
18. Beş (%12,8) kız, 10 (%16,4) erkek hastada İVİG direnci görüldü. Cinsiyet ile İVİG direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.
19. İVİG direnci 0-12 ay aralığında üç (%27,3), 13-60 ay aralığında dokuz (%15), 60 aydan büyük üç (%10,3) hastada görüldü. Yaş dağılımı ile İVİG direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
20. Hastaların % 49'unda anemi, %48,5'inde lökositoz, %47,4'ünde trombositoz saptandı.
21. Hastaların tümünde ESH ve CRP yüksekliği vardı. 27 hastada AST yüksekliği, 36 hastada ALT yüksekliği, 49 hastada GGT yüksekliği, 44 hastada hipoalbuminemi, 34 hastada hiponatremi görüldü.
- 22. Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, İVİG direnci ile CRP yüksekliği ve GGT yüksekliği arasında, koroner tutulum ile düşük hematokrit, yüksek beyaz küre, yüksek ESH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ancak ileri istatistiksel analizlerde GGT yüksekliğinin İVİG direncini, düşük hematokritin, yüksek beyaz küre düzeyinin ise koroner tutulumu ön görmede etkili olabileceği bulundu.**
- 23. $GGT \geq 53,2$ U/L iken, GGT düzeyinin İVİG direncini belirlemedeki sensitivitesi %79, spesifitesi %66 olarak bulundu. $GGT \geq 53,2$ U/L iken, İVİG direnci riskinin 5,7 kat arttığı görüldü.**

24. Hematokrit $\leq 29,7$ iken koroner tutulum riskinin 3,8 kat arttığı görüldü. Hematokrit düzeyinin koroner arter tutulumunu belirlemedeki spesifitesi %51,9, sensitivitesi %83,8 idi.
25. Beyaz küre sayısı $\geq 14200/\text{mm}^3$ iken koroner tutulum riskinin 4,1 kat arttığı görüldü. Beyaz küre değerinin koroner tutulum riskini belirlemedeki sensitivitesi %78,6, spesifitesi %59,4 idi.
26. Hemoglobin, nötrofil/beyaz küre oranı, trombosit sayısı, AST yüksekliği, ALT yüksekliği, hipoalbuminemi, hiponatremi, BNP yüksekliği ile İVİG direnci ve koroner tutulum arasında bir ilişki saptanmadı.
27. Egami skoru ve İVİG direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olsa da ileri istatistiksel analizde Egami skorunun İVİG direncini öngörmekte etkisi olmadığı görüldü.
28. Harada skoru, Formosa skoru, Egami skoru ve Kobayashi skorunun Türk populasyonunda İVİG direnci ve koroner arter tutulumunu öngörmekte bir etkisi olmadığını bulundu.
29. Ekstrakardiyak bulgu olarak 20 hastada perianal soyulma, 17 hastada kusma, 14 hastada steril pyüri, 10 hastada huzursuzluk, 10 hastada karın ağrısı, dokuz hastada artrit, dokuz hastada ishal, yedi hastada pnömoni, altı hastada artralji, dört hastada baş ağrısı, iki hastada aseptik menenjit, iki hastada BCG skarında eritem, bir hastada plevral efüzyon görüldü.
30. Bütün hastalara 2 g/kg dozunda İVİG ve aspirin tedavileri verildi. İVİG direnci veya akut faz reaktan yüksekliği devam etmesi nedeni ile 11 hasta ikinci doz İVİG, 11 hasta pulse MPZ, 18 hasta oral deltacortril, altı hasta ikinci doz İVİG ve pulse MPZ kombinasyon tedavilerini aldı.
31. Tedavi sırasında altı hastada komplikasyon gelişti. İki hastada geçici hipertansiyon, bir hastada İVİG'e bağlı hemolitik anemi, bir hastada aseptik menenjit, bir hastada aspirine bağlı hepatotoksisite görüldü.
32. Bir hasta Kawasaki hastalığına sekonder makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) nedeni ile eksitus oldu.

7. KAYNAKLAR

1. Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi*. 1967;16(3):178-222.
2. Huang SK, Lin MT, Chen HC, Huang SC, Wu MH. Epidemiology of Kawasaki disease: prevalence from national database and future trends projection by system dynamics modeling. *J Pediatr*. 2013;163(1):126-31 e1.
3. Moffett BS, Syblik D, Denfield S, Altman C, Tejtel-Sexson K. Epidemiology of immunoglobulin resistant Kawasaki disease: results from a large, national database. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(2):374-8.
4. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol*. 2012;22(3):216-21.
5. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e99.
6. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child*. 2015;100(11):1084-8.
7. Cimaz R, Fanti E, Mauro A, Voller F, Rusconi F. Epidemiology of Kawasaki disease in Italy: surveillance from national hospitalization records. *Eur J Pediatr*. 2017;176(8):1061-5.
8. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 2015;25(3):239-45.
9. Kim GB, Han JW, Park YW, Song MS, Hong YM, Cha SH, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in South Korea: data from nationwide survey, 2009-2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(1):24-7.
10. Huang WC, Huang LM, Chang IS, Chang LY, Chiang BL, Chen PJ, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics*. 2009;123(3):e401-5.
11. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012;22(2):79-85.

12. Lin M-C, Lai M-S, Jan S-L, Fu Y-C. Epidemiologic features of Kawasaki disease in acute stages in Taiwan, 1997–2010: Effect of different case definitions in claims data analysis. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2015;78(2):121-6.
13. Saundankar J, Yim D, Itotoh B, Payne R, Maslin K, Jape G, et al. The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia. *Pediatrics*. 2014;133(4):e1009-14.
14. Maddox RA, Person MK, Joseph LJ, Haberling DL, Steiner CA, Schonberger LB, et al. Abstract O. 03: Monitoring the Occurrence of Kawasaki Syndrome in the United States. *Am Heart Assoc*; 2015.
15. Manlhiot C, O'Shea S, Bernknopf B, Chahal N, McCrindle BW. Wind patterns are not associated with Kawasaki disease in Canada. *Am Heart Assoc*; 2015.
16. Park YW, Han JW, Hong YM, Ma JS, Cha SH, Kwon TC, et al. Epidemiological features of Kawasaki disease in Korea, 2006-2008. *Pediatr Int*. 2011;53(1):36-9.
17. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112(3):495-501.
18. Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Yeates D, Goldacre M, Burgner D. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(1):21-4.
19. Heaton P, Wilson N, Nicholson R, Doran J, Parsons A, Aiken G. Kawasaki disease in New Zealand. *Journal of paediatrics and child health*. 2006;42(4):184-90.
20. Nagao Y, Urabe C, Nakamura H, Hatano N. Predicting the characteristics of the aetiological agent for Kawasaki disease from other paediatric infectious diseases in Japan. *Epidemiol Infect*. 2016;144(3):478-92.
21. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, et al. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet*. 2012;44(5):517-21.
22. Khor CC, Davila S, Shimizu C, Sheng S, Matsubara T, Suzuki Y, et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. *J Med Genet*. 2011;48(7):467-72.
23. Burgner D, Davila S, Breunis WB, Ng SB, Li Y, Bonnard C, et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease. *PLoS Genet*. 2009;5(1):e1000319.
24. Rowley AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):20-5.

25. Rowley AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis.* 2017.
26. Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis.* 2017.
27. Zeft AS, Burns JC, Yeung RS, McCrindle BW, Newburger JW, Dominguez SR, et al. Kawasaki Disease and Exposure to Fine Particulate Air Pollution. *J Pediatr.* 2016;177:179-83 e1.
28. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki Disease. *Pediatr Rev.* 2018;39(2):78-90.
29. Fujimaru T, Ito S, Masuda H, Oana S, Kamei K, Ishiguro A, et al. Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange. *Cytokine.* 2014;70(2):156-60.
30. Amano S, Hazama F, Kubagawa H, Tasaka K, Haebara H, Hamashima Y. General pathology of Kawasaki disease. On the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations. *Acta Pathol Jpn.* 1980;30(5):681-94.
31. Shulman ST, Rowley AH. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(8):475-82.
32. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One.* 2012;7(6):e38998.
33. Shulman ST, Melish M, Inoue O, Kato H, Tomita S. Immunoglobulin allotypic markers in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1993;122(1):84-6.
34. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr.* 2003;92(6):694-7.
35. Harada F, Sada M, Kamiya T, Yanase Y, Kawasaki T, Sasazuki T. Genetic analysis of Kawasaki syndrome. *Am J Hum Genet.* 1986;39(4):537-9.
36. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet.* 2008;40(1):35-42.
37. Khor CC, Davila S, Breunis WB, Lee YC, Shimizu C, Wright VJ, et al. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet.* 2011;43(12):1241-6.
38. Kuo HC, Hsu YW, Lo MH, Huang YH, Chien SC, Chang WC. Single-nucleotide polymorphism rs7251246 in ITPKC is associated with susceptibility and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *PLoS One.* 2014;9(3):e91118.

39. Lin MT, Wang JK, Yeh JI, Sun LC, Chen PL, Wu JF, et al. Clinical Implication of the C Allele of the ITPKC Gene SNP rs28493229 in Kawasaki Disease: Association With Disease Susceptibility and BCG Scar Reactivation. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(2):148-52.
40. Burns JC, Shimizu C, Shike H, Newburger JW, Sundel RP, Baker AL, et al. Family-based association analysis implicates IL-4 in susceptibility to Kawasaki disease. *Genes Immun*. 2005;6(5):438-44.
41. Onouchi Y, Suzuki Y, Suzuki H, Terai M, Yasukawa K, Hamada H, et al. ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(1):52-9.
42. Onouchi Y, Ozaki K, Buns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, et al. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet*. 2010;19(14):2898-906.
43. Assari R, Aghighi Y, Ziaee V, Sadr M, Rezaei A, Rahmani F, et al. Interleukin-4 cytokine single nucleotide polymorphisms in kawasaki disease: a case-control study and a review of knowledge. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):266-70.
44. Lee YC, Kuo HC, Chang JS, Chang LY, Huang LM, Chen MR, et al. Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis. *Nat Genet*. 2012;44(5):522-5.
45. Kuo HC, Chang JC, Guo MM, Hsieh KS, Yeter D, Li SC, et al. Gene-Gene Associations with the Susceptibility of Kawasaki Disease and Coronary Artery Lesions. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143056.
46. Wang CL, Wu YT, Liu CA, Lin MW, Lee CJ, Huang LT, et al. Expression of CD40 ligand on CD4+ T-cells and platelets correlated to the coronary artery lesion and disease progress in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2003;111(2):E140-7.
47. Kuo HC, Hsu YW, Wu MS, Woon PY, Wong HS, Tsai LJ, et al. FCGR2A Promoter Methylation and Risks for Intravenous Immunoglobulin Treatment Responses in Kawasaki Disease. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:564625.
48. Kim J, Shimizu C, Kingsmore SF, Veeraraghavan N, Levy E, Ribeiro Dos Santos AM, et al. Whole genome sequencing of an African American family highlights toll like receptor 6 variants in Kawasaki disease susceptibility. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170977.
49. Lin YJ, Chang JS, Liu X, Tsang H, Chien WK, Chen JH, et al. Genetic variants in PLCB4/PLCB1 as susceptibility loci for coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease in Han Chinese in Taiwan. *Sci Rep*. 2015;5:14762.

50. Huang YH, Yang KD, Hsu YW, Lu HF, Wong HS, Yu HR, et al. Correlation of HAMP gene polymorphisms and expression with the susceptibility and length of hospital stays in Taiwanese children with Kawasaki disease. *Oncotarget*. 2017;8(31):51859-68.
51. Pilia RK, Bhattarai D, Singh S. Controversies in diagnosis and management of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr*. 2018;7(1):27-35.
52. Smith LB, Newburger JW, Burns JC. Kawasaki syndrome and the eye. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8(2):116-8.
53. Burns JC, Joffe L, Sargent RA, Glode MP. Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis*. 1985;4(3):258-61.
54. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(1):86-92.
55. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, Ichikawa R, Fukuhara J, Abe O, et al. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circ J*. 2008;72(2):274-80.
56. Dominguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glode MP. Preventing coronary artery abnormalities: a need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1217-20.
57. Kaman A, Aydin-Teke T, Gayretli-Aydin ZG, Oz FN, Metin-Akcan O, Eris D, et al. Two cases of Kawasaki disease presented with acute febrile jaundice. *Turk J Pediatr*. 2017;59(1):84-6.
58. Teixeira OH, Martin L, Carpenter BF, Sellers FJ. Kawasaki disease, or mucocutaneous lymph node syndrome: report of seven cases in North America. *Can Med Assoc J*. 1980;122(9):1013-8.
59. Du Z. [A case of neonatal incomplete Kawasaki disease complicated with aseptic meningitis]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014;52(1):63-4.
60. Sun Q, Zhang J, Yang Y. Gallbladder Hydrops Associated With Kawasaki Disease: A Case Report and Literature Review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017;9922817696468.
61. Mathai SS, Kulkarni VB, Harsh P. Gall bladder hydrops - a rare initial presentation of Kawasaki disease. *Indian J Pediatr*. 2013;80(7):616-7.

62. Gamez-Gonzalez LB, Hamada H, Llamas-Guillen BA, Ruiz-Fernandez M, Yamazaki-Nakashimada M. BCG and Kawasaki disease in Mexico and Japan. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(5):1091-3.
63. Gorman KM, Gavin PJ, Capra L. Bacillus Calmette-Guerin Scar Erythema: "Haloing" the Diagnosis in Kawasaki Disease. *J Pediatr*. 2015;167(3):774.
64. Kuo HC, Hsu YW, Wu MS, Chien SC, Liu SF, Chang WC. Intravenous immunoglobulin, pharmacogenomics, and Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(1):1-7.
65. Tseng HC, Ho JC, Guo MM, Lo MH, Hsieh KS, Tsai WC, et al. Bull's eye dermatoscopy pattern at bacillus Calmette-Guerin inoculation site correlates with systemic involvements in patients with Kawasaki disease. *J Dermatol*. 2016;43(9):1044-50.
66. Choi HS, Lee SB, Kwon JH, Kim HS, Sohn S, Hong YM. Uveitis as an important ocular sign to help early diagnosis in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2015;58(10):374-9.
67. Rezai MS, Shahmohammadi S. Erythema at BCG Inoculation Site in Kawasaki Disease Patients. *Mater Sociomed*. 2014;26(4):256-60.
68. Maeda R, Kawasaki Y, Suzuki S, Ohara S, Kazuhide S, Hosoya M. Relapse of nephrotic syndrome triggered by Kawasaki disease. *CEN Case Rep*. 2017.
69. Tsumura Y, Masuda H, Nishina S, Kobayashi T, Ono H, Kato H, et al. [Prolonged optic disc swelling in Kawasaki disease - A case report and literature review]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2017;40(5):377-81.
70. Saviour MJ, Hassan S. Kawasaki Disease Presenting with Bloody Diarrhea and Acute Renal Failure: First Case. *Pediatr Rep*. 2017;9(2):7163.
71. Takeshita S, Kanai T, Kawamura Y, Yoshida Y, Nonoyama S. A comparison of the predictive validity of the combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio and other risk scoring systems for intravenous immunoglobulin (ivig)-resistance in Kawasaki disease. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176957.
72. Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2003;24(2):145-8.
73. Huang YH, Kuo HC, Huang FC, Yu HR, Hsieh KS, Yang YL, et al. Hepcidin-Induced Iron Deficiency Is Related to Transient Anemia and Hypoferremia in Kawasaki Disease Patients. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5).

74. Kim HJ, Choi EH, Lim YJ, Kil HR. The Usefulness of Platelet-derived Microparticle as Biomarker of Antiplatelet Therapy in Kawasaki Disease. *J Korean Med Sci.* 2017;32(7):1147-53.
75. Tocan V, Inaba A, Kurano T, Sonoda M, Soebijanto K, Nakayama H. Severe Hemolytic Anemia Following Intravenous Immunoglobulin in an Infant With Kawasaki Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(2):e100-e2.
76. Kim NY, Kim JH, Park JS, Kim SH, Cho YK, Cha DH, et al. A 2-month-old boy with hemolytic anemia and reticulocytopenia following intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease: a case report and literature review. *Korean J Pediatr.* 2016;59(Suppl 1):S60-S3.
77. Luban NL, Wong EC, Henrich Lobo R, Pary P, Duke S. Intravenous immunoglobulin-related hemolysis in patients treated for Kawasaki disease. *Transfusion.* 2015;55 Suppl 2:S90-4.
78. Kim JJ, Yun SW, Yu JJ, Yoon KL, Lee KY, Kil HR, et al. Common variants in the CRP promoter are associated with a high C-reactive protein level in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(2):438-44.
79. Han JW, Oh JH, Rhim JW, Lee KY. Correlation between elevated platelet count and immunoglobulin levels in the early convalescent stage of Kawasaki disease. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(29):e7583.
80. Yoo JW, Kim JM, Kil HR. The outcome of short-term low-dose aspirin treatment in Kawasaki disease based on inflammatory markers. *Korean J Pediatr.* 2017;60(1):24-9.
81. Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, Yeung RS. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2002;140(4):450-5.
82. Kil HR, Yu JW, Lee SC, Rhim JW, Lee KY. Changes in clinical and laboratory features of Kawasaki disease noted over time in Daejeon, Korea. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15(1):60.
83. Wei M, Huang M, Chen S, Huang G, Huang M, Qiu D, et al. A Multicenter Study of Intravenous Immunoglobulin Non-response in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(6):1166-72.
84. Watanabe T. Pyuria in patients with Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr.* 2015;4(2):25-9.
85. Shike H, Kanegaye JT, Best BM, Pancheri J, Burns JC. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(5):440-3.

86. Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF, Bradley DJ, Glode MP, Santa S, et al. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(6):478-81.
87. Kim MK, Song MS, Kim GB. Factors Predicting Resistance to Intravenous Immunoglobulin Treatment and Coronary Artery Lesion in Patients with Kawasaki Disease: Analysis of the Korean Nationwide Multicenter Survey from 2012 to 2014. *Korean Circ J*. 2017.
88. Ye Q, Shao WX, Shang SQ, Zhang T, Hu J, Zhang CC. A Comprehensive Assessment of the Value of Laboratory Indices in Diagnosing Kawasaki Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1943-50.
89. Xie T, Wang Y, Fu S, Wang W, Xie C, Zhang Y, et al. Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):17.
90. Lin KH, Chang SS, Yu CW, Lin SC, Liu SC, Chao HY, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(4):e006703.
91. Kwon H, Lee JH, Jung JY, Kwak YH, Kim DK, Jung JH, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide can be an adjunctive diagnostic marker of hyper-acute phase of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2016;175(12):1997-2003.
92. Jun HO, Yu JJ, Kang SY, Seo CD, Baek JS, Kim YH, et al. Diagnostic characteristics of supplemental laboratory criteria for incomplete Kawasaki disease in children with complete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2015;58(10):369-73.
93. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Mieno MN, Uehara R, Tsuchiya K, et al. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):651-6.
94. Barone SR, Pontrelli LR, Krilov LR. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease, and acute adenoviral infection: use of clinical features and a rapid direct fluorescent antigen test. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(5):453-6.
95. Lin LY, Yang TH, Lin YJ, Yu HR, Yang KD, Huang YC, et al. Comparison of the laboratory data between Kawasaki disease and enterovirus after intravenous immunoglobulin treatment. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(8):1269-74.
96. Walker MJ, Brouwer S. Scarlet fever makes a comeback. *Lancet Infect Dis*. 2017.

97. Chen CH, Huang YC, Kuo KC, Li CC. Clinical features and dynamic ordinary laboratory tests differentiating dengue fever from other febrile illnesses in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017.
98. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;387:65-97.
99. Zhang MM, Shi L, Li XH, Lin Y, Liu Y. Clinical Analysis of Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(23):2891-2.
100. Taddio A, Rossi ED, Monasta L, Pastore S, Tommasini A, Lepore L, et al. Describing Kawasaki shock syndrome: results from a retrospective study and literature review. *Clin Rheumatol.* 2017;36(1):223-8.
101. Cakan M, Gemici H, Aktay-Ayaz N, Keskindemirci G, Bornaun H, Ikizoglu T, et al. Kawasaki disease shock syndrome: a rare and severe complication of Kawasaki disease. *Turk J Pediatr.* 2016;58(4):415-8.
102. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr.* 2011;158(5):831-5 e3.
103. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med.* 1986;315(6):341-7.
104. Kanai T, Ishiwata T, Kobayashi T, Sato H, Takizawa M, Kawamura Y, et al. Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with Kawasaki disease: a retrospective study. *Circulation.* 2011;124(25):2822-8.
105. Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(7):819-25.
106. Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008;153(1):117-21.
107. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, Bujold M, Shimizu C, Onouchi Y, et al. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2012;161(3):506-12 e1.
108. Aoyagi R, Hamada H, Sato Y, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, et al. Study protocol for a phase III multicentre, randomised, open-label, blinded-end point trial to evaluate the

efficacy and safety of immunoglobulin plus cyclosporin A in patients with severe Kawasaki disease (KAICA Trial). *BMJ Open*. 2015;5(12):e009562.

109. Padmore R. Possible mechanisms for intravenous immunoglobulin-associated hemolysis: clues obtained from review of clinical case reports. *Transfusion*. 2015;55 Suppl 2:S59-64.

110. Mullane D, Williams L, Merwick A, Tobin WO, McGuigan C. Drug induced aseptic meningitis caused by intravenous immunoglobulin therapy. *Ir Med J*. 2012;105(6):182-3.

111. Bharath V, Eckert K, Kang M, Chin-Yee IH, Hsia CC. Incidence and natural history of intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis: a retrospective review at a single tertiary care center. *Transfusion*. 2015;55(11):2597-605.

112. Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD004175.

113. Huang X, Huang P, Zhang L, Xie X, Xia S, Gong F, et al. Is aspirin necessary in the acute phase of Kawasaki disease? *J Paediatr Child Health*. 2017.

114. Lee JH, Hung HY, Huang FY. Kawasaki disease with Reye syndrome: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1992;33(1):67-71.

115. Lee G, Lee SE, Hong YM, Sohn S. Is high-dose aspirin necessary in the acute phase of kawasaki disease? *Korean Circ J*. 2013;43(3):182-6.

116. Zhu BH, Lv HT, Sun L, Zhang JM, Cao L, Jia HL, et al. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2012;171(3):571-8.

117. Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2008;93(2):142-6.

118. Ogata S, Bando Y, Kimura S, Ando H, Nakahata Y, Ogihara Y, et al. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol*. 2009;53(1):15-9.

119. Teraguchi M, Ogino H, Yoshimura K, Taniuchi S, Kino M, Okazaki H, et al. Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: a prospective study. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(4):959-63.

120. Kim JY, Kim HJ. A Case of Kawasaki Disease with Coronary Aneurysm Responding to the 4th IVIG Treatment. *Case Rep Cardiol*. 2014;2014:821812.

121. Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr.* 2006;149(3):336-41.
122. Ebato T, Ogata S, Ogiwara Y, Fujimoto M, Kitagawa A, Takanashi M, et al. The Clinical Utility and Safety of a New Strategy for the Treatment of Refractory Kawasaki Disease. *J Pediatr.* 2017;191:140-4.
123. Jibiki T, Terai M, Kurosaki T, Nakajima H, Suzuki K, Inomata H, et al. Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2004;163(4-5):229-33.
124. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med.* 2007;356(7):663-75.
125. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Kobayashi T, et al. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr.* 2003;143(3):363-7.
126. Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1999;135(4):465-9.
127. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr.* 2003;142(6):611-6.
128. Rashid AK, Kamal SM, Ashrafuzzaman M, Mustafa KG. Kawasaki disease and its treatment - an update. *Curr Rheumatol Rev.* 2014;10(2):109-16.
129. Jang H, Kim KY, Kim DS. Clinical Outcomes of Low-Dose Methotrexate Therapy as a Second-Line Drug for Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. *Yonsei Med J.* 2018;59(1):113-8.
130. Mori M, Imagawa T, Hara R, Kikuchi M, Hara T, Nozawa T, et al. Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: report of an open-label case series. *J Rheumatol.* 2012;39(4):864-7.
131. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet AH, Watson VE, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr.* 2011;158(4):644-9 e1.
132. Newburger JW. Kawasaki disease: Medical therapies. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(5):641-3.

133. Sanchez-Manubens J, Gelman A, Franch N, Teodoro S, Palacios JR, Rudi N, et al. A child with resistant Kawasaki disease successfully treated with anakinra: a case report. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):102.
134. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation.* 1996;94(6):1379-85.
135. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(12):1144-8.
136. Kashef S, Safari M, Amin R. Initial intravenous gamma-globulin treatment failure in Iranian children with Kawasaki disease. *Kaohsiung J Med Sci.* 2005;21(9):401-4.
137. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006;113(22):2606-12.
138. Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart CJ, Levin M, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2015;100(4):366-8.
139. Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Ikeda K, Seki M, Shimoyama S, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2013;163(2):521-6.
140. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn.* 1991;33(6):805-10.
141. Rigante D, Andreozzi L, Fastigi M, Bracci B, Natale MF, Esposito S. Critical Overview of the Risk Scoring Systems to Predict Non-Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016;17(3):278.
142. Tewelde H, Yoon J, Van Ittersum W, Worley S, Preminger T, Goldfarb J. The Harada score in the US population of children with Kawasaki disease. *Hosp Pediatr.* 2014;4(4):233-8.
143. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2006;149(2):237-40.

144. Lin MT, Chang CH, Sun LC, Liu HM, Chang HW, Chen CA, et al. Risk factors and derived formosa score for intravenous immunoglobulin unresponsiveness in Taiwanese children with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc.* 2016;115(5):350-5.
145. Kuo HC, Yang KD, Chang WC, Ger LP, Hsieh KS. Kawasaki disease: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol.* 2012;53(1):4-11.
146. Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):16-9.
147. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006. *J Epidemiol.* 2008;18(4):167-72.
148. Ha S, Seo GH, Kim KY, Kim DS. Epidemiologic Study on Kawasaki Disease in Korea, 2007-2014: Based on Health Insurance Review & Assessment Service Claims. *J Korean Med Sci.* 2016;31(9):1445-9.
149. Hall GC, Tulloh LE, Tulloh RM. Kawasaki disease incidence in children and adolescents: an observational study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2016;66(645):e271-6.
150. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol.* 2007;26(2):196-200.
151. Clark DE, Denby KJ, Kaufman LM, Fill MA, Piya B, Krishnaswami S, et al. Predictors of Intravenous Immunoglobulin Non-Response and Racial Disparities in Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2018.
152. Chbeir D, Gaschignard J, Bonnefoy R, Beyler C, Melki I, Faye A, et al. Kawasaki disease: abnormal initial echocardiogram is associated with resistance to IV Ig and development of coronary artery lesions. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):48.
153. Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, Rosenberg H, Chahal N, Yeung RS. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr.* 2012;171(4):657-62.
154. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, Aso S, Imada Y, Imai Y, et al. Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2007;49(4):421-6.
155. Perrin L, Letierce A, Guitton C, Tran TA, Lambert V, Kone-Paut I. Comparative study of complete versus incomplete Kawasaki disease in 59 pediatric patients. *Joint Bone Spine.* 2009;76(5):481-5.

156. Shivalingam G, Prashanth GP, Hebbal K, Aguiar R. Clinical Presentation and Cardiovascular Outcome in Complete versus Incomplete Kawasaki Disease. *Indian Pediatr.* 2017;54(10):844-7.
157. Ha KS, Jang GY, Lee J, Lee KC, Son CS. Laboratory Markers in Incomplete Kawasaki Disease according to Coronary Artery Outcome. *Korean Circ J.* 2018;48(4):287-95.
158. Lin MT, Wu MH. The global epidemiology of Kawasaki disease: Review and future perspectives. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2017;2017(3):e201720.
159. Chantasirawan N, Silvilairat S, Makonkawkeyoon K, Pongprot Y, Sittiwangkul R. Predictors of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease. *Paediatr Int Child Health.* 2018:1-4.
160. Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Ballah K, Schonberger LB. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994-2003. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(3):245-9.
161. Nakano H, Ueda K, Saito A, Tsuchitani Y, Kawamori J, Miyake T, et al. Scoring method for identifying patients with Kawasaki disease at high risk of coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol.* 1986;58(9):739-42.
162. Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H. Giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: a case-control study. *Pediatr Int.* 2002;44(3):254-8.
163. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I, et al. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2003;45(4):410-3.
164. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Sadakane A, Uehara R, Nakamura Y. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: the 19th nationwide survey. *Pediatr Int.* 2010;52(5):790-4.
165. Jakob A, Whelan J, Kordecki M, Berner R, Stiller B, Arnold R, et al. Kawasaki Disease in Germany: A Prospective, Population-based Study Adjusted for Underreporting. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(2):129-34.
166. Yang S, Song R, Zhang J, Li X, Li C. Predictive tool for intravenous immunoglobulin resistance of Kawasaki disease in Beijing. *Arch Dis Child.* 2018.
167. Arane K, Mendelsohn K, Mimouni M, Mimouni F, Koren Y, Brik Simon D, et al. Japanese scoring systems to predict resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease were unreliable for Caucasian Israeli children. *Acta Paediatr.* 2018.

168. Qian W, Tang Y, Yan W, Sun L, Lv H. A comparison of efficacy of six prediction models for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):33.
169. Shin J, Lee H, Eun L. Verification of Current Risk Scores for Kawasaki Disease in Korean Children. *J Korean Med Sci*. 2017;32(12):1991-6.
170. Kim BY, Kim D, Kim YH, Ryoo E, Sun YH, Jeon IS, et al. Non-Responders to Intravenous Immunoglobulin and Coronary Artery Dilatation in Kawasaki Disease: Predictive Parameters in Korean Children. *Korean Circ J*. 2016;46(4):542-9.
171. Do YS, Kim KW, Chun JK, Cha BH, Namgoong MK, Lee HY. Predicting factors for refractory kawasaki disease. *Korean Circ J*. 2010;40(5):239-42.
172. Song R, Yao W, Li X. Efficacy of Four Scoring Systems in Predicting Intravenous Immunoglobulin Resistance in Children with Kawasaki Disease in a Children's Hospital in Beijing, North China. *J Pediatr*. 2017;184:120-4.
173. Sanchez-Manubens J, Anton J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernandez J, Borlan S, et al. Role of the Egami score to predict immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among a Western Mediterranean population. *Rheumatol Int*. 2016;36(7):905-10.
174. Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A, Somekh E, Tasher D, Israeli Kawasaki G. Prediction of Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Children With Kawasaki Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(1):25-9.
175. Kim MK, Song MS, Kim GB. Factors Predicting Resistance to Intravenous Immunoglobulin Treatment and Coronary Artery Lesion in Patients with Kawasaki Disease: Analysis of the Korean Nationwide Multicenter Survey from 2012 to 2014. *Korean Circ J*. 2018;48(1):71-9.
176. Wang Y, Li Z, Hu G, Hao S, Deng X, Huang M, et al. Unique Molecular Patterns Uncovered in Kawasaki Disease Patients with Elevated Serum Gamma Glutamyl Transferase Levels: Implications for Intravenous Immunoglobulin Responsiveness. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167434.
177. Jung JY, Ham EM, Kwon H, Kwak YH, Kim DK, Lee JH, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prediction of coronary artery dilatation in hyperacute phase of Kawasaki disease. *Am J Emerg Med*. 2018.
178. Kaneko K, Yoshimura K, Ohashi A, Kimata T, Shimo T, Tsuji S. Prediction of the risk of coronary arterial lesions in Kawasaki disease by brain natriuretic peptide. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(8):1106-9.

179. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):936-41.
180. Singh S, Gupta A, Jindal AK, Gupta A, Suri D, Rawat A, et al. Pulmonary presentation of Kawasaki disease-A diagnostic challenge. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(1):103-7.
181. Vaidya PC, Narayanan K, Suri D, Rohit MK, Gupta A, Singh S, et al. Pulmonary presentation of Kawasaki disease: an unusual occurrence. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(12):2227-9.
182. Leahy TR, Cohen E, Allen UD. Incomplete Kawasaki disease associated with complicated *Streptococcus pyogenes* pneumonia: A case report. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2012;23(3):137-9.
183. Lee MN, Cha JH, Ahn HM, Yoo JH, Kim HS, Sohn S, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2011;54(3):123-7.
184. Sengler C, Gaedicke G, Wahn U, Keitzer R. Pulmonary symptoms in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(8):782-4.
185. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guerin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(5):430-3.
186. Lai CC, Lee PC, Wang CC, Hwang BT, Meng CC, Tsai MC. Reaction at the bacillus Calmette--Guerin inoculation site in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(1):43-8.
187. Kayiran SM, Dindar A, Gurakan B. An evaluation of children with Kawasaki disease in Istanbul: a retrospective follow-up study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(12):1261-5.
188. Alvarez EP, Rey F, Pena SC, Rubio A, Calvo C, Collado P. Has joint involvement lessened in Kawasaki disease? *Reumatol Clin*. 2017;13(3):145-9.
189. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012;379(9826):1613-20.
190. Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics*. 2012;129(1):e17-23.

191. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez-Fernandez S, Pancheri JM, Sun X, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9930):1731-8.
192. Galeotti C, Kaveri SV, Cimaz R, Kone-Paut I, Bayry J. Predisposing factors, pathogenesis and therapeutic intervention of Kawasaki disease. *Drug Discov Today*. 2016;21(11):1850-7.
193. Wang W, Gong F, Zhu W, Fu S, Zhang Q. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4):405-10.
194. Mukherjee D, Pal P, Kundu R, Niyogi P. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease. *Indian Pediatr*. 2014;51(2):148-9.
195. Serval AC, Vincenti M, Darras JP, Lalande M, Rodiere M, Filleron A. [Intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease with hemophagocytosis]. *Arch Pediatr*. 2012;19(7):741-4.