



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KAWASAKİ HASTALARINDA MPV (ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ) İLE AKUT FAZ REAKTANLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ali Rıza NAMLI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Şeref OLGAR**

KAHRAMANMARAŞ – 2016



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KAWASAKİ HASTALARINDA MPV (ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ) İLE AKUT FAZ REAKTANLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Rıza NAMLI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şeref OLGAR

KAHRAMANMARAŞ – 2016

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm basta Anabilim Dalı Başkanımız sayın **Prof. Dr. Mehmet Davutoğlu** olmak üzere **tüm hocalarıma,**

Tez çalışmamın her aşamasında ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan ve desteğini her zaman hissettiren sayın hocam **Prof. Dr. Şeref Olgar'a,**

Tezimin yazım sürecinde emeği ve bilgisinden yararlandığım eniştem **Doç. Dr. Fatih Üçkardeş'e,**

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, en zor anlarımda hep yanımda olan **canım eşim ve aileme,**

Birlikte çalışmaktan her zaman çok zevk aldığım, tezimin hazırlanma sürecinde de bana destek olan **asistan arkadaşlarıma,**

sonsuz teşekkürlerimle;

Dr. Ali Rıza NAMLI

ÖZET

Amaç: Kawasaki hastalığı en az 5 gün süren ateşle birlikte, bilateral noneksudatif konjunktivit, dudaklarda ve oral mukozada eritem, ekstremitelerde periferindeki değişiklikler, polimorfik döküntü ve servikal lenfadenopati ile karakterize akut bir sistemik vaskülit. Özellikle beş yaş altı çocuklarda sık görülmekle birlikte etyolojisi tam bilinmemektedir.

Bu çalışma ile son 7 yılda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda Kawasaki hastalığı tanısı alan olguların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinden MPV ile akut faz reaktanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2009-2016 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı'nda Kawasaki hastalığı tanısı alan ve tedavi edilen 52 hasta ile ateşli enfeksiyonu veya kronik bir hastalığı olmayan 61 kişilik sağlıklı kontrol grubunun laboratuvar özellikleri, tedavi ve izlem sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların tanının konulduğu ilk gün, 3. ve 7. günlerdeki tetkikleri değerlendirildi. Kontrol grubundan ise sadece polikliniğe başvurdıkları dönemdeki değerler alındı. Hastaların tamamına IVIG ve asetil salisilik asit verildi.

Bulgular: Kawasaki hastalığı tanısı ile takip edilmiş 52 hastanın laboratuvar sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Bulguları 61 sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandı. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşının $4,23 \pm 2,04$ yıl olduğu saptandı. İki grup arasında başlangıç MPV değeri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). MPV ile yaş arasında pozitif bir ilişki saptandı ($P < 0,05$). Kawasaki hastalarındaki WBC, ESR, CRP ve PLT değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). Hastaların yatış dönemindeki MPV değeri $7,87 \pm 1,01$ fl, kontrol grubunun ise $7,95 \pm 1,17$ fl olarak değerlendirildi ($p > 0,05$). Yedinci gün MPV ($7,78 \pm 1,19$) ile ESR arasında anlamlı negatif ilişki saptandı ($p < 0,05$). Ancak ciddi koroner etkilenmesi olan hastalardaki oranlar belirlenemedi. Tanı konulan ilk gün CRP ile WBC arasında, 3. ve 7. günle ise CRP ve ESR arasında anlamlı pozitif ilişki görüldü.

Sonuç: MPV değeri Kawasaki hastalığına bağlı gelişen koroner arter etkilenmesinde etkin rolü olan bir parametre olarak kabul edilmektedir. Bunun klinik ile ilişkili olarak değerlendirilmesi ve geniş hasta serilerinde incelenmesi yararlı olur

Anahtar kelimeler: Kawasaki hastalığı, MPV, akut faz reaktanları, laboratuvar, uzamış ateş

ABSTRACT

Aim: Kawasaki disease is an acute systemic vasculite which characterized by presence of 5 day or longer period of prolonged fever, bilateral nonexudative conjunctivite, erythema in oral mucosa and lips mucosa, changes in peripheral extremities, polymorphic rash and cervical lymphadenopathy. Although the disease etiology is not fully known, disease occur especially in children under five years of age.

This study aimed to evaluate the relationship between MPV levels and acute phase reactants in children who refer pediatric cardiology clinic of Kahramanmaraş Sütçü İmam University medicine faculty hospital and diagnosed with Kawasaki disease in last seven years by using their before and after treatment laboratory parameters.

Methods: Laboratory features, treatments, and medical observations of 52 children who get diagnosed with Kawasaki disease between 2009-2016 years at the pediatric cardiology clinic of Kahramanmaraş Sütçü İmam university medicine faculty hospital and other 61 healthy control group who don't have any infection with fever or any chronic disease were evaluated retrospectively. Medical examination of patients in first day of diagnose, third day and seventh day of after diagnose were evaluated. Only first assesment evaluated in control group. Intravenous immunoglobulin and acetylsalicylic acid were given to all patients.

Results: Laboratory results of 52 children who undergo medical observation due to Kawasaki disease were evaluated retrospectively. Their results compared to 61 healthy control group. Mean age of patients during the diagnose was found to be 4,23+-2,04 years. There was no significant difference between two groups in terms of initial MPV levels ($p>0,05$). A positive correlation was found between age and MPV levels ($p<0,05$). WBC, ESR, PLT and CRP levels found significantly increased in Kawasaki patients compared to control groups ($p<0,001$). MPV levels of patients during the hospitalization was evaluated 7,87+-1,01 fL and control groups 7,95+-1,17 ($p>0,05$). A negative correlation was found between seventh day MPV levels (7,78+-1,19 fl) and ESR ($p<0,05$). However, assesment could not made in patients with severe coronary damage. A significant positive correlation found between WBC and CRP at the first day of diagnose and another significant positive correlation found between CRP and ESR at the third day and seventh day of after diagnose.

Conclusions: MPV level is a very good parameter and play an important role in the coronary damage induced by Kawasaki disease. This should be evaluated clinically and should be investigated in large series of patients.

Keywords: Kawasaki disease, MPV, acute phase reactants, laboratory, prolonged fever

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET.....	i
İNGİLİZCE ÖZET	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.KAWASAKİ HASTALIĞI.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez.....	4
2.1.4. Patoloji	7
2.1.5. Klinik.....	8
2.1.6. Laboratuvar	11
2.1.7. Ekokardiyografi.....	13
2.1.8. Tanı.....	16
2.1.9. Ayırıcı Tanı	18
2.1.10. Tedavi.....	19
2.1.11. Diğer tedaviler.....	22
2.1.12. Akut komplikasyonlar	24
2.1.13. Uzun Süreli İzlem.....	25
2.2. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	44
6. KAYNAKLAR.....	50
7. ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	61
8. TABLOLAR DİZİNİ	62
9. ÖZGEÇMİŞ	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AHA :** Amerikan Kalp Birliği
- ALT :** Alanin aminotransferaz
- AST :** Aspartat aminotransferaz
- CRP :** C-reaktif protein
- EKG :** Elektrokardiyografi
- EKO :** Ekokardiyografi
- ESR :** Eritrosit sedimentasyon hızı
- Hb :** Hemoglobin
- ICAM-1 :** İntrasellüler adezyon molekülü 1
- IL-1 :** İnterlökin 1
- IL-2 :** İnterlökin 2
- IL-4 :** İnterlökin 4
- IL-6 :** İnterlökin 6
- IL-8 :** İnterlökin 8
- IL-10 :** İnterlökin 10
- IVIG :** İntervenöz immünglobulin
- KH :** Kawasaki hastalığı
- MPV :** Ortalama trombosit hacmi
- PDGF :** Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
- PDW :** Trombosit dağılım genişliği
- PLT :** Trombosit sayısı
- TNF- α :** Tümör nekroz faktör alfa
- WBC :** Lökosit sayısı
- VEGF :** Vasküler Endotelyal büyüme faktörü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kawasaki hastalığı (KH); en az 5 gün süren ateş, ekstremitelerde periferinde endürafif ödem, eritem, deskuamasyon gibi değışiklikler, polimorfik ekzantem, bilateral konjunktival konjesyon, orofarenks mukozasındaki değışiklikler ve servikal lenfadenopati ile karakterize bir vaskülitik hastalıktır. İlk tanımlandığı yıllarda ‘akut ateşli mukokutanöz lenf nodu sendromu’ veya ‘infantil poliarteritis nodosa’ adı ile de anılan hastalık süt çocukları ve küçük çocukları etkileyen, etyolojisi bilinmeyen akut febril bir vaskülit olarak kabul edilmektedir. Tedavi edilmeyen hastaların %15-25 oranında koroner arter anevrizması veya ektazi geliştiğı bildirilmektedir. Koroner arterde tromboz ve miyokard infarktüsü ile ölüme neden olabilen önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Erken tanı ve tedavi ile koroner arter hastalığı riski önemli derecede azalmaktadır. Hastalık akut dönemde miyokardit, aritmi ve miyokard infarktüsüne, sonraki dönemlerde ise koroner arter anevrizması ile stenozuna bağıli ani kardiyak ölümlere neden olabilmektedir.

Kawasaki hastalığı Asya kökenlilerde ve özellikle de Japonlarda daha sık olmak üzere tüm dünyada gözlenmektedir (1). Kawasaki hastalığı günümüzde Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya gibi gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda edinsel kalp hastalıklarının sebebi olarak akut romatizmal ateşin yerini aldığı kabul edilmektedir (1-11). Bizim ülkemiz de Asya ile Avrupa arasında olduğundan bu hastalığın görülme insidansının yüksek olduğuna inanılmaktadır.

Bu çalışmada; Kawasaki hastalığı tanılı çocuklarda ortalama trombosit çapları (MPV) ile akut faz reaktanları arasındaki ilişkinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KAWASAKİ HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Mukokutanöz lenf nodu sendromu veya *infantil poliarteritis nodosa* olarak da adlandırılan Kawasaki hastalığı, ilk kez 1967 yılında Japonya'da Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından 50 çocuk hastada "*akut febril vaskülit*" olarak tanımlanmıştır (11). Şu anda Amerika ve Japonya gibi gelişmiş ülkelerde çocuklardaki edinsel kalp hastalıklarının en sık nedeni olarak kabul edilmektedir. Sıklıkla infant ve çocukları etkileyen, etyolojisi bilinmeyen, kendini sınırlayan akut febril bir vaskülit olan Kawasaki hastalığı; ateş, ekstremitelerde periferindeki değişiklikler (endürafif ödem, eritem), polimorfik ekzantem, bilateral konjunktival konjesyon, orofarenks mukozasındaki değişiklikler ve servikal lenfadenopati ile karakterizedir (1-3). Kawasaki hastalığı Asya kökenlilerde ve özellikle de Japonlarda daha sık olmak üzere tüm dünyada gözlenmektedir. Tedavi edilmeyen hastalarda %15-25 oranında koroner arter anevrizması veya ektazi gelişmektedir. Bunların yarısında koroner trombüs, miyokard infarktüsü ve bunlara bağılı ani ölüm gelişebilmektedir. Erken tanı ve tedavi ile koroner arter hastalığı riski önemli derecede azalmaktadır (4,7,11).

2.1.2. Epidemiyoloji

Kawasaki hastalığında hastaların %85'i beş yaşından küçük çocuklardır. Üç aydan küçük ve beş yaşın üstündeki çocuklarda daha az sıklıkta rastlanılmaktadır. Bu çocuklarda koroner arter anevrizması gelişme riski daha fazla saptanmaktadır (8,9). Pik yaşı Japonya, Kore ve Tayvan'da 9-11 ay olarak bildirilirken diğere ülkelerde ise 12 ayın üstünde tespit edilmektedir. Kış ve ilkbahar aylarında daha sık görülmekte ve erkek çocuklarda kızlara oranla (erkek/kız oranı 1.5/1 ile 1,7/1) daha sık görülmektedir. Asya

ve Asya kökenli Amerikalılarda hastalığın daha sık görülmesi genetik yatkınlığı düşündürmektedir (5).

Beş yaşın altındaki çocuklarda bildirilmiş yıllık vaka sayısı Japonya'da 100,000'de 134, Kore'de 100,000'de 86,4, Taiwan'da 100,000'de 66'dır ®. Hawaii'de yaşayan Amerikalı Japonlarda ise yıllık bildirilmiş vaka sayısı 100,000'de 135'tir. Japonya'da hastalığın insidansı 5 yaşından küçük çocuklar arasında 2002'de 151/100.000, 2003-2004'te 174/100.000, 2005-2006'de 184.6/100.000, 2007-2008 yıllarını kapsayan ulusal tarama çalışmasında ise 216.7/100.000 olarak bildirilmiştir (5,6). Bu çalışmada en yüksek insidans kış aylarında saptanmıştır. Ayrıca hastalığın rekürrens hızının %3.5 olduğu ve hastaların %1.4' ünün kardeşlerinde de KH görüldüğü bildirilmiştir (5). Japonya'da kardeşlerin hastalığa yakalanma riskinin 10 kat daha fazla olduğu, ikiz kardeşlerden biri hastalandığında topluma göre yakalanma riskinin 100 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (2,3,11). Japonya'da hastalığın tekrarlama riski %3 olarak bildirilirken %1 olguda pozitif aile öyküsü olup insandan insana geçiş bilinmemektedir (2,10).

Beş yaşın altındaki yıllık insidans Afrika asıllı Amerikalılarda 100,000'de 16,9, İspanyol kökenlilerde 100,000'de 11,1 olup beyaz ırktaki çocuklardakinden (9,1/100000) daha fazla, Japon ve Koreli çocuklardakinden daha azdır (11-12).

Türkiye'den Kanra ve ark. (13) yaptığı çalışmada, altı yıl içinde dokuz vaka bildirilmiş, Özyürek ve ark. (14) tarafından 1999-2003 yılları arasında 11 vakalık bir seri, Kayıran SM ve ark (15) tarafından 2002-2010 yılları arasını kapsayan 35 vakalık bir seri bildirilmiştir.

Kawasaki hastalığının Japonya'daki mortalite oranı %0,08 iken Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastane mortalitesi yaklaşık %0,17 olarak bildirilmiştir (2,3,11). Mortalitenin çoğunlukla ateşin başlangıcından 15-45 gün sonra gözlemlendiği ve koroner vaskülitte bağlı geliştiği, trombosit sayısının yüksekliği ve hiperkoagulabilite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kronik dönemdeki mortalite koroner arter anevrizması ve stenozuna bağlanmıştır (2,11).

2.1.3. Etyoloji ve Patogenez

Bugüne kadar birçok olasılık öne sürülmesine karşın KH'nın etyolojisi hala tam olarak açıklanamamıştır. Hastalık gelişiminde bakteriyel, virüs ve riketsiyal organizmalarla gelişen enfeksiyonlar, anyonik deterjanlar gibi allerjenler, ev tozu akarları, ağır metaller gibi bazı kimyasallar neden olarak ileri sürülmüştür (1,21,24). Epidemiyolojik verilerle KH patogenezinde enfeksiyöz ajanlar suçlanmaktadır. Ayrıca Japonya ve Kuzey Amerika gibi bölgelerde kış ve ilkbahar mevsimlerinde belirgin artış gösterilmesi, belirli periyotlarda epidemilerin saptanması enfeksiyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak araştırma için yapılan serolojik testler, bakteriyel ve viral kültürlerde sorumlu ajan gösterilememiştir (4,11).

Etiyolojide süperantijen teorisi ileri sürülmüştür ki, bu teoriye göre streptokoklar ve stafilokoklar tarafından üretilerek salınan toksinlerin, T hücrelerini uyararak sitokinlerin salınmasına neden olduğu düşünülmektedir. Toksik şok sendromu toksini-1 (TSTT-1), streptococcus pyogenes exotoksin A veya C (SPEA veya SPEC) ve stafilokokkal enterotoksin A veya B (SEA veya SEB) immün sistemi stimüle ederek Kawasaki hastalığına neden olan süperantijenler gibi davrandıkları ileri sürülmektedir (33).

Her ne kadar periferik kanda nötrofiller predominant inflamatuvar hücreler olsa da KH'da durum böyle değildir (22). KH'da inflamasyona uğramış dokularda yaygın mononükleer hücre, makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri çok yaygın görülmesine rağmen nötrofil sayısı azdır (22,23,26). CD8 T-lenfositler CD4 T-lenfositlere göre damar duvarında daha çok bulunmuştur ki bu T lenfositler intrasellüler bir patojene uygun olarak ortaya çıkan bir immün cevaptır (23). Aktive olmuş myeloid dendritik hücreler CD3 T lenfositler ile birlikte lokalize olarak bulunmuştur. Normalde inflamasyona uğramış damar duvarında İgG ve İgM olması gerekirken bu hastalıkta predominant olarak İgA antijenleri olduğunu tespit edilmiştir. Predominant İgA cevabının non-lenfoid ve non-mukozal bir alanda görülmesi oldukça alışılmadık bir durumdur. İgA birikmesi veya İgA immün kompleks çökmelerinin deride ve böbrekte görülmesi henoch-schönlein purpurası ve İgA nefropatisinde görülmesine rağmen bu hastalıklarda bile bahsettiğimiz dokularda İgA birikimi predominant olarak

görülmemektedir. Bu tür bir İgA cevabının akut KH evresinde görülmesi, mukozal alanda B-lenfositlerden İgA hücrelerine dönüşü sağlayan bir immuno stimülasyon mekanizması olduğunu göstermektedir. Enfekte dokularda CD8+T-lenfosit üstünlüğü olmasına karşın, hastalığın akut evresinde periferik kanda CD4+T-lenfosit üstünlüğü görülmektedir. Akut evrede KH'lı bireylerin koroner arterlerinde CD8+T-lenfosit, İgA üreten plazma hücreleri ve makrofaj infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular viral bir enfeksiyon varlığını ve periferik kanda CD8+T-lenfosit yokluğunun enfekte dokuya lenfosit göçüne bağlı olduğunu düşündürmektedir (34) .

Işık ve elektron mikroskopisi kullanarak yapılan ileri çalışmalar gösterdi ki akut KH' da bronş epitelinde görülen antijenin sitoplazmada ki inklüzyon cisimcikleri içinde yer almaktadır (viral proteinler ve nükleik asitlerle uyumlu)(22,27). Bronşiyal duvarda interferon yoluyla gen ekspresyonunda artış da saptanmıştır (35). Bu artışın antiviral yanıtta önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bütün enfekte dokular içinde proksimal bronşiyal epitelyumda İgA üreten plazma hücre infiltrasyonunda major yer almaktadır (29). Üretilen İgA'nın hastanın bronşiyal epitelyumunda spesifik antijene karşı rol oynar. Bu bulgular henüz tanımlanmamış respiratuvar bir virüsün KH' na neden olabileceğini öne sürer.

Hastalığın akut evresinde monositler, makrofajlar, CD4+ yardımcı T hücreleri ve B lenfositlerin aktivasyonu sonucunda immünglobülin üretimi artmakta, IL-1, IL-2, IL-6 ve TNF-alfa gibi proenflamatuar sitokinlerde artışa neden olmaktadır. TNF-alfa'nın elastin yıkımına yol açacağı ve KH'da görülen tipik damar lezyonlarına yol açan matriks metalloproteinaz üretimini artırarak vasküler endotelde antikor aracılıklı lizis geliştiği ileri sürülmektedir (2,3).

Bulardan başka aktive vasküler endotelden intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1) gibi inflamatuvar antijenlerin eksprese edildiği akut ve subakut evrede vasküler endothelial growth factor (VEGF) ile platelet derived growth factors (PDGFs) gibi mitojenik faktörlerin eksprese oldukları kabul edilmektedir (30,38). Bu immün aktivasyon sonucu salınan proinflamatuvar sitokinler ile büyüme faktörlerinin endotel hücrelerinde aktivasyona yol açıp makrofaj infiltrasyonu ve matrix metalloproteinazların salınımıyla arteriyel duvarın bütünlüğünün bozularak hasar

geliştiği iler sür÷lmektedir (2,3). Ayrıca, atopik veya alerjik bünyeli çocuklarda 10 kat fazla gör÷lmesi anlamlı bulunmaktadır (24).

Aile öyküsü üzerine de çalışmalar bulunmaktadır. Matsubara ve ark. (25) bir ailede 6 yıl içinde 3 kardeşte toplamda 5 defa Kawasaki hastalığının ortaya çıktığını bildirmiştir. Birçok çalışma kardeşler arasında insidansın 1,4-2,1% olarak hesaplamıştır ve bu oran genel popülasyona oranla çok yüksektir (17,18).

Kawasaki hastalığı genetik etkisi üzerine yapılan başlangıç çalışmaları genellikle HLA ve immunoglobulin allotipleri üzerine yoğunlaşmıştır. HLA-DRB1, HLA-B5, Bw51 ve Bw44 ve Kappa zincir allopati gibi genler Kawasaki hastalığı ile ilişkili genler olarak bulunmuştur (43-46). Son zamanlarda farklı immünolojik reaksiyonlar gösteren gen dizileri hakkında çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda etnik köken ve ırk açısından farklılıklar saptanmıştır.

Genlerle ilgili çalışmalarda Kawasaki hastalığına duyarlılık, hastalığın şiddeti, İVİG tedavisi kontendikasyonları ve koroner arter anevrizmasına dönüşme riski ile ilgili sorulara cevap aranmaktadır. Geniş gen dizileri üzerinde yapılan çalışmalarda dikkat çekici ilerlemeler kaydedilmiştir. Son zamanlarda en dikkat çeken genler İnositol 1,4,5-trifosfat 3 kinaz, Kaspaz-3, B-lenfosit kinaz, CD40, İgG düşük affiniteli fc 2a reseptör geni ve HLA olarak kayda geçmiştir (55). Japonya, Kore, Tayvan gibi ülkelerde yapılan geniş genom çalışmalarında yukarıda bahsedilen genler için anlamlı değerler saptanmıştır.

Japonya KH için dünyada en sık görülme oranına sahiptir. En geniş çalışma bu ülkede 78 ailedeki kardeşler arasında 2008 yılında yapılmıştır. Sonuçlar 12q24 ve 19q13 gen kısımları ile ciddi ilişki göstermiştir (20). Bu çalışma sonucunda 1671 gönüllü Japon (637 KH, 1034 normal kontrol) ve 208 aile hikâyesine sahip gönüllüden 1222 tanesinde SNPs (single nükleotid polimorfizm) saptandı (20). Bu sonuçlar ayrıca aile analizleri sonucunda da elde edilmiştir. Bu genetik defekt sadece Japon çocuklarda değil aynı zamanda Amerikan çocuklarında da saptanmıştır. Sonuç olarak fonksiyonel SNPs (single nükleotid polimorfizm) analizleri SNPs'nin KH için yüksek duyarlılığa neden olan ve koroner komplikasyon gelişme riskini arttıran bir gen olduğunu hem batı hem de doğu toplumlarında göstermiştir (19).

Onouchi ve ark' nın (51) belirttiklerine göre SNP (single nükleotid polimorfizm) ile Kaspaz 3 genindeki 4q34-35 gen lokasyonu KH duyarlılığını arttırmaktadır. Bu durum hem Japonlarda hem de Avrupa - Amerikan toplumlarda ciddi duyarlılığa yol açmaktadır. Kaspaz 3 sistemi immatür hücre apoptozu ile ilişkilidir.

İlginç olarak İTKPC (inositol 1,4,5- trifosfat 3- kinaz) ve Kaspaz 3' teki fonksiyonel SNPs'in İVİG tedavisine cevap vermemeye ve koroner arter anevrizması gelişme riskinin artmasına neden olduğu söylenmektedir (51). Bu durumun İTKPC ve Kaspaz 3 genetik değişkenlerinin sinerjistik etkisinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (57,61). Bu sonuçlardan dolayı İVİG dirençli Kawasaki hastalarında siklosporin A hem tedavide hem de ileri çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (53).

2.1.4. Patoloji

KH esas olarak orta büyüklükteki arterleri temsil eden koroner arterleri tutan multisistemik bir vaskülitte neden olmaktadır (40-52). Hastalığın ilk 10 gününde koroner arter intimasında inflamasyon ve hipertrofi ile birlikte atriyoventriküler ileti sistemini de içine alan bir pankardit tablosu oluşmaktadır. Kawasaki hastalarının çoğunda ölüm nedeni konjestif kalp yetersizliği veya miyokard disfonksiyonu olmasına karşın bu evredeki hastaların ölüm nedeni genellikle aritmilere dayanmaktadır. Ateş ortaya çıktıktan sonraki 10-40. günler arasında ise inflamasyondaki polimorfonükleer hücre hakimiyeti mononükleer hücrelere kaymaktadır (11). Endokard, miyokard ve perikarddaki inflamasyon azalırken, koroner arterlerin de internal elastik laminadaki parçalanma ve media tabakasındaki hasar, koroner arterlerde anevrizmaya sebep olmaktadır. İliyak, femoral, aksiller ve renal arterler gibi mürsküler arterler daha nadir etkilenmektedir. Koroner arter tutulması hastalığın akut döneminde %15-20 oranında gelişmektedir (11,25). Tutulum majör koroner arterlerin proksimal kısımlarında daha sık görülmekle birlikte fuziform, sakküler, silendirik veya tesbih tanesi şeklinde anevrizmatik gelişmelere neden olabilmektedir.

Tedavi edilmediğinde Kawasaki hastalıklı çocukların %15-33'ünde koroner arter anevrizması ya da dilatasyonu geliştiği, ateş ne kadar yüksekse ya da ne kadar

uzun sürmüşse (özellikle 14. günden sonra) arterlerde anevrizma oluşma riskinin o kadar yüksek olduğu kabul edilmektedir. Koroner anevrizmaların hastaların yarısında iki yıl içinde normal çapına döndüğü, ancak histopatolojik ve işlevsel bozukluğun devam ettiği bu evredeki hastaların ölümünün koroner arter trombozuna sekonder gelişen akut miyokard infarktüsü bağlı olduğu ileri sürülmektedir (44).

Geç değişikliklerin 40. günden sonra başladığı ve koroner arterlerin iyileşmesi ve fibrozisiyle birlikte postanevrizmal segmentte trombüs oluşumu, stenoz gelişmesi ve eski miyokard infarktüsüne bağlı fibrozise yol açtığı izlenmektedir (3,28). Kawasaki hastalığına bağlı miyokard enfarktüslerinin %70'den çoğu ilk yıl içinde ve genellikle uyarıcı hiçbir belirti ya da bulgu vermeden, aniden oluştuğu bildirilmektedir (11). Literatürde çocukluk çağında Kawasaki hastalığı tanısı almayan ancak geçirilmiş hastalığa bağlı genç yaşlarda miyokard infarktüsü olguları artan şekilde bildirilmektedir (2,11).

2.1.5.1 Klinik

Kawasaki hastalığında genellikle bulguların tamamı, akut dönemde ateşin yükselmesini takiben ilk on gün içerisinde izlenmektedir. Hastalığın klinik seyri akut, subakut, konvelasan evre olmak üzere üç evreye ayrılabilir. Hastalığın her bir evresinin kendine özgü belirti ve bulgularının varlığı kabul edilmektedir (28).

1. Akut Evre (ilk 10-14 gün): Ateş ve diğer akut hastalık belirtileri ile karakterize olup genellikle bir-iki hafta devam etmektedir (28) . Hastalığın başlangıcı ani olup, ateş genellikle remittan karakterde olup çoğunlukla 39°C'nin üzerindedir. Tedavi edilmeyen olgularda yaklaşık 2 hafta sürmekle birlikte bazen 3-4 haftaya kadar uzayabilmektedir. Uygun tedavi edildiğinde genellikle 48 saat içinde normale dönmektedir (5) . Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), lökosit, Creaktif protein (CRP) gibi nonspesifik akut faz mediyatörleri artar. Ateşle beraber veya ateş ortaya çıktıktan sonraki saatler içerisinde bilateral noneksüdatif konjunktivit ortaya çıkar. Sıklıkla olaya sadece bulbar konjunktiva katılmakta ve eksüdasyon veya membran oluşumu

saptanmamaktadır (28,117). Bazı olgularda anterior üveit konjunktivite eslik edebilir ve buna bağlı olarak ağrı ve fotofobi gelişmektedir (11).

Ateşin ilk bir-iki günü içinde bukkal mukozada değişiklikler ortaya çıkar. Dudaklar kırmızı bir renk alır, çatlaklar oluşur ve sıklıkla kanamalar (hunter dil) görülür. Orofarinks mukozası eritematöz hale gelir, ancak eksüdatif veya ülseratif lezyonlar görülmez. Kızıldaki gibi dil, çilek dili görünümündedir (45).

El ve ayaklardaki değişiklikler avuç içi ve ayak tabanında eritem, ödem ve bazen ağrılı endurasyondan oluşmaktadır(11) . Hastalığa yakalanan çocukların çoğu el ve ayaklarındaki bu değişiklikler nedeniyle ellerini kullanmak istemez ve sıklıkla da ayakları üzerine basmazlar ancak el ve ayaklarda soyulma 2-3 hafta içinde oluşur (11). Ateşin başlamasından 3-5 gün sonra genellikle polimorfik karakterde olmakla birlikte morbiliform, ortası beyaz, eritemli plak veya kızıl benzeri döküntü görülür. Vezikül veya büller görülmezken nadir olarak peteşiler saptanabilmektedir. Döküntüler genellikle gövdede yerleşmekle birlikte yüz, ekstremiteler ve perineye yayılabilir. Soyulmalar genellikle 5-7. günlerde görülür ancak perinede daha erken soyulmalar da gözlemlenmektedir (11).

Servikal lenf nodu büyümesi temel klinik özellikler arasında en az sıklıkta olanı olup hastaların yaklaşık %50-75'inde görülmektedir (28). Genellikle tek taraflı, sert kıvamda, 1,5 cm çapından büyük, ağrısız ve nonsüpüratif özelliktedir. Birden fazla lenf nodu anterior servikal üçgende yerleşebilir (28).

KH'da miyokardite bağlı kardiyomegali, taşikardi, gallop ritmi gibi kalp yetersizliği bulguları olabilir (28). Perikardiyal efüzyon izlenebilir ve mitral yetersizliği üfürümü duyulabilir. Bazı olgularda, ileri derecede miyokard işlevlerindeki bozukluğa bağlı düşük kalp atım hacmi ve sok tablosu gelişebilir. Koroner arter tutulumu birinci haftanın sonu ile ikinci hafta boyunca meydana gelebilir. EKG'de nonspesifik ST ve T dalga değişiklikleri, PR uzaması ve aritmi gözlemlenebilir (11,28).

2. Subakut evre (11-25. günler): Bu dönemde klinik bulgular hızla gerilerken artrit, deskuamasyon ve trombositoz ortaya çıkmaktadır (11). Ateş, döküntü ve lenfadenopati gibi diğer akut hastalık belirtileri azalır. El ile ayak parmağı uçlarında ve

perineal bölgede soyulmalar görülür. Koroner arter anevrizmaları ile akut koroner tromboza bağlı ani ölüm riski bu evrede ve konvelasan periyodun erken dönemlerinde en yüksektir (28). Bu dönem ateşin başlangıcından sonraki 3-4. haftada devam etmektedir.

3. Konvelasan Evre: Hastalığın dördüncü haftasında başlayıp sekizinci haftaya kadar devam eden ve klinik bulguların kaybolduğu, ESR ile trombosit sayısının normale döndüğü dönemdir (44). Hastalığın bu geç döneminde (4-6 hafta sonra) el ve ayak tırnaklarında derin enine çizgiler (Beau çizgileri) görülebilir (28). Koroner arter tutulumu varsa bu dönemde skar dokusu oluşabilir ve koroner arterlerde tekrar yapılanma (remodeling) meydana geldiği kabul edilmektedir (41).

Kardiyak tutulum hastalığın prognozunu belirlemektedir (47). Tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık 1/3'ünde orta şiddette, daha az oranda ise akut konjestif yetmezliğe neden olabilecek şekilde akut miyokardit saptanmıştır (11,28). Bu hastalarda ekstremitelerinde soğukluk ve siyanoz ile kapiller dolum zamanında yavaşlama, sinüs taşikardisi ve galo ritmi gözlemlenmektedir (28). EKG' de PR ve QT aralıklarında uzama, ST-T değişiklikleri, QRS amplitüdünde azalma ve nadir olarak aritmi, telekardiyografide pulmoner ödemin de eşlik edebileceği kardiyomegali; ekokardiyografide (EKO) ise sol ventrikül çapında artış ve ventrikül fonksiyonlarında azalma görülmektedir (28). Eş zamanlı olarak hafif-orta düzeyde perikardiyal efüzyon ile mitral yetmezlik ve buna bağlı üfürüm de saptanabilmektedir (44). IVIG alan hastaların yaklaşık %5'inde, IVIG almayan hastaların ise %20-25'inde hastalığın 10-14. günleri arasında koroner arter anevrizması tespit edilmiştir (11). Çapı 8 mm'den büyük anevrizmalar, tromboz, rüptür, stenoz ve miyokard infarktüsü gelişimi açısından büyük risk oluşturmaktadır (48,49).

Hastalığın daha nadir görülen bulguları ise karın ağrısı, kusma, diyare, hepatik disfonksiyon, safra kesesi hidropsu, üretrit, piyüri, BCG yerinde eritem ve endurasyon, üveit, artralji ve artrit irritabilite, orşit, aseptik menenjit, stroke, koma ve işitme kaybıdır (44).

Tablo 2.1. Kawasaki hastalığında görülen diğer klinik bulgular (11)

Kardiyovasküler sistem

- Konjestif kalp yetmezliği
- Miyokardit
- Perikardit
- Kalp kapak regürjitasyonu
- Koroner arter anomalileri
- Koroner arter dışı orta boy arterlerde anevrizma
- Raynaud fenomeni
- Periferel gangren

Gastrointestinal sistem

- Diyare
- Kusma
- Karın ağrısı
- Hepatik disfonksiyon
- Safra kesesi hidropsu

Kas-iskelet sistemi

- Artrit,
- Artralji

Genitoüriner sistem

- Üretrit

Santral sinir sistemi

- Aşırı huzursuzluk
- Aseptik menenjit
- Sensörinöral işitme kaybı

Diğer bulgular

- Anterior üveit
- BCG ası yerinde eritem ve endürasyon

2.1.5.2 Laboratuvar

KH'da laboratuvar sonuçları özgün olmasa da akut evrede tanı konulmasında yardımcıdır (Tablo2.2). Hastalığın başlangıç döneminde nötrofil sayısında artma ve sola

kaymanın olduğu lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz reaktanlarında yükseklik saptanır ve bu 4-6 hafta devam eder (11). Lökosit sayısı %50 olguda $15000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindedir (36). Akut dönemde immatür ve matür granüositler tabloya hâkim iken nadiren lökopeni saptanmaktadır (11).

Normokromik normositer bir anemi saptanırken bazı olgularda IVIG infüzyonuyla ilişkili ve transfüzyon gerektirecek düzeyde ağır hemolitik anemi gelişebilmektedir (11). ESR değeri IVIG tedavisine bağlı olarak da yükselebilir ancak CRP'de IVIG tedavisi ile yükselme görülmez. Akut faz reaktanları 6-10 hafta içerisinde normale dönmetedir (11) .

Hastalığın ikinci haftasında trombositoz ($>450000/\text{mm}^3$) görülür ve yaklaşık 4-8 hafta kadar devam eder (36). Trombosit sayısı hastalığın subakut evresinde $600000/\text{mm}^3$ hatta $1000000/\text{mm}^3$ üzerine çıkabilmektedir. Düşük trombosit sayısı viral hastalığı düşündürse de nadiren KH'nın akut döneminde görülebilir ve dissemine intravasküler koagülasyonun işareti olabilir. Trombositopeni koroner arter anevrizması için risk faktörüdür (11).

Karaciğer enzimlerinde ve serum transaminaz düzeyleri hastaların %40'ında orta derecede yükselir (11). Safra kesesi hidropsu gelişen durumlarda alkalen fosfataz (ALP) ve bilirubin düzeyi artar. Ağır ve uzamış akut hastalığa bağlı hipoalbuminemi görülebilir.

Üretrite bağlı olarak pyüri ve proteinüri görülebilir ve steril piyüri %33 olguda görülür (11). Beyin omurilik sıvısı incelemesinde %50 olguda aseptik menenjit destekleyen normal glukoz ve protein düzeyi ile birlikte mononükleer hücre hâkimiyeti izlenmektedir. Akut dönemde plazma total kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerinde azalma saptanabilir. Total kolesterol ve trigliserit haftalar veya aylar içerisinde normale dönerken HDL kolesterol düzeyindeki anormallik yıllar boyu devam edebilmektedir (11). Miyokard hasarına bağlı olarak serum kardiyak troponin-I düzeyinde de artış görülebilir (11,28).

2.1.5.3 Ekokardiyografi

KH'da sekel başlıca kardiyovasküler sistem, özellikle de koroner arter tutulumu ile ilişkilidir. Bu nedenle kardiyak görüntüleme KH şüphesi taşıyan tüm vakaların değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir (11). Non-invaziv olması, proksimal sol ana koroner arter (LMCA) ve sağ koroner arter (RCA) anormalliklerinin tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle ekokardiyografi kardiyak değerlendirme yöntemi olarak ideal görüntülemedir. Hastalıktan şüphelenilmesi durumunda en kısa sürede ekokardiyografik değerlendirme yapılması tavsiye edilmektedir.

Tablo 2.2. Kawasaki hastalığında laboratuvar bulgular (11)

Nötrofil hâkimiyeti ve immatür formların eşlik ettiği lökositoz
CRP yüksekliği
ESR yüksekliği
Bir haftadan sonra ortaya çıkan trombositoz
Anemi
Hipoalbuminemi
Hiponatremi
Serum transaminazlarında artış
Serum gama glutamil transpeptidaz ve ALP düzeyinde artış
Kan lipit panelinde anormallik
Steril piyüri
Serebrospinal sıvıda pleositoz
Sinovyal sıvıda lökositoz

Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından yapılan sınıflandırmada koroner arterlerde 5 mm'nin altındaki genişleme küçük, 5-8 mm arası orta, 8 mm'nin üzerindeki genişleme ise dev koroner arter anevrizması olarak tanımlanırken (11,28) en çok kullanılan kriterler Japonya sağlık bakanlığı tarafından tanımlananlardır (50).

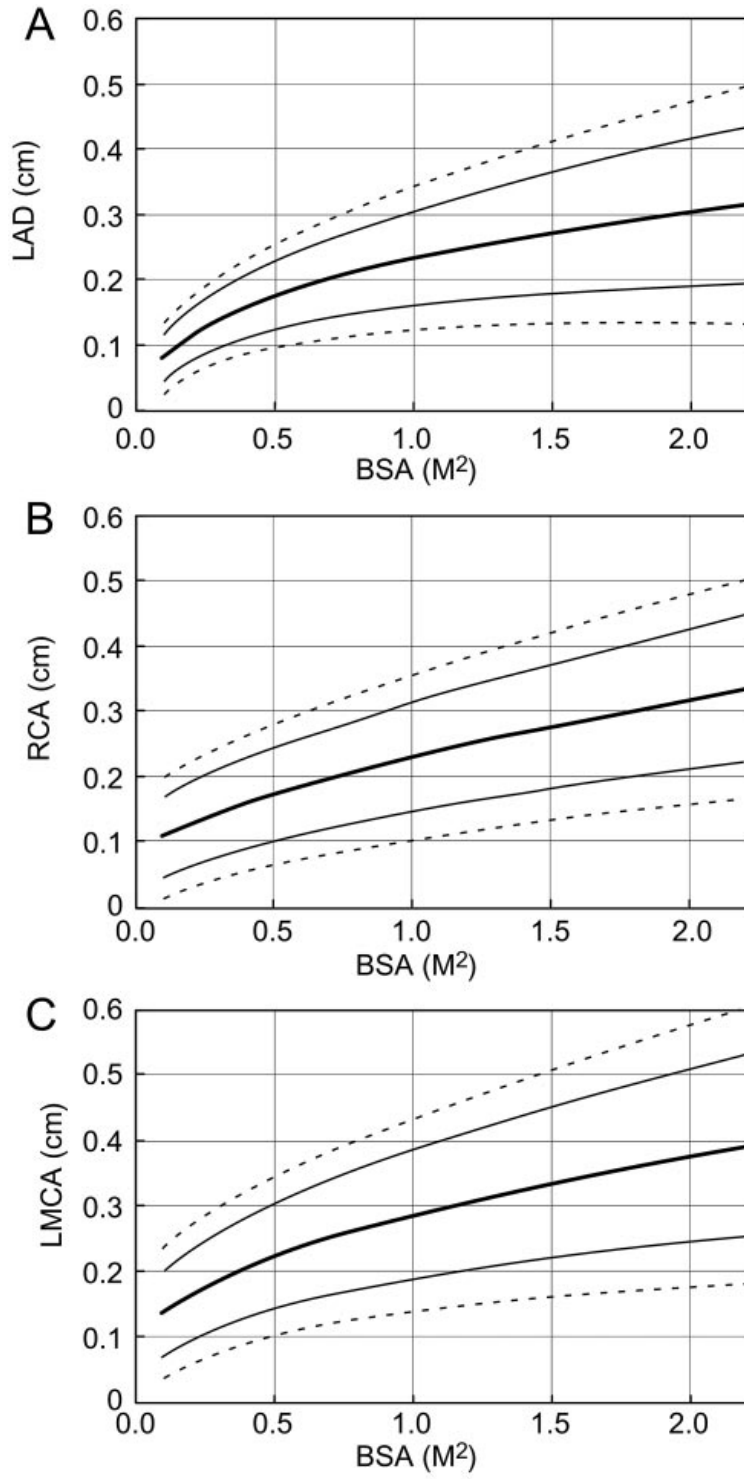
- a) 5 yaşından küçük çocuklarda internal diameter >3 mm veya 5 yaş ve daha büyük çocuklarda >4 mm olması
- b) bir koroner arter segmentinin iç çapının komşu segmentin 1,5 katı olması

c) koroner arter lümeninde düzensizlik olması

Ancak koroner arter çapları AHA tarafından kabul edilen vücut yüzey alanına göre hesaplanmış koroner arter çaplarıyla da kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir (11). Koroner arter tutulumu için risk faktörleri araştırılmış ve Harada ile ark.' Da (50) saptadıkları 7 kriterden (BK >12.000/mm³; PLT>350.000/mm³; CRP>3 mg/dL; hematokrit <%35; albümin <3.5 g/dL; yaş<12 ay ve erkek cinsiyet) 4 tanesine ilk 9 günde sahip olan hastalarda koroner arter anevrizması gelişme riskinin yüksek olduğunu belirtmiştir (50). Özellikle aort kapağı ve mitral kapaktaki regürjitasyonun varlığı ve derecesinin değerlendirilmesinde standart ve renkli akım doppler ekokardiyografi oldukça etkilidir.

Ekokardiyografi ile trombus ve koroner arter darlığının belirlenmesi rapor edilmiş olsa da bu patolojilerin belirlenmesinde ekokardiografinin duyarlılık ve özgüllüğü açık değildir. Ek olarak çocuk büyüdükçe ve vücut boyutları arttıkça koroner arterlerin görüntülenmesi giderek daha zor hale gelmektedir (11). Bu nedenle seçilmiş vakaların değerlendirilmesinde anjiyografi, intravasküler ultrason, transözofageal ekokardiyografi ve magnetik rezonans anjiyografi, çok-hızlı bilgisayarlı tomografi gibi diğer yöntemler de fayda sağlayabilmektedir (11).

Komplike olmayan olgularda ekokardiyografik inceleme tanı anında, hastalığın başlangıcından 2 hafta sonra ve 6-8 hafta sonra yapılması tavsiye edilmektedir. Daha sık ekokardiyografik inceleme ise dirençli ateş, koroner arter anormallikleri, ventriküler disfonksiyon, perikardiyal efüzyon veya kapak regürjitasyonu gibi yüksek risk özellikleri taşıyan çocuklara yapılması önerilmektedir (11,28). Son çalışmalarda, ilk 4-8 haftada normal ekokardiyografi bulguları olan birinin, hastalığın başlangıcından 1 yıl sonra yapılan kontrol ekokardiyografisinde koroner arter genişlemesinin ortaya çıkmasının pek mümkün olmadığı iddia edilmiştir (31,32).



Sekil 1. Vücut yüzey alanına göre koroner arter boyutları (LCMA: Sol ana koroner arter, RCA: Sağ ana koroner arter, LAD: Sol anterior inen koroner arter) (11).

2.1.6 Tanı

Tanı, ateşle beraber diğer 5 temel kriterden en az 4' ünün bulunması, anamnez, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile birlikte benzer bulguları olan hastalıkların ekarte edilmesi ile konulmaktadır (47). Ayrıca, ateşli çocukların diğer kriterlerin 4 tanesinden daha azını gösterenlerde ekokardiyografi ile koroner arter anomalilerinin gösterilmesi ile de tanı konulmaktadır. KH □komplet ve inkomplet KH olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (44). Klinik kriterleri tam olarak karşılamayan vakalar inkomplet KH olarak tanımlanmaktadır (11,67). İnkomplet KH küçük çocuklarda büyük çocuklara göre daha sık görülmekte ve 5 gün ve üzerinde ateşi olan ve Kawasaki hastalığının 2 veya 3 klinik kriterine sahip olan hastalarda klinik tablolarıdır. Özellikle 6 aylıktan küçük çocuklarda 7 günden uzun süren ve sebebi açıklanamayan ateş bulunuyorsa ekokardiyografi çalışması yapılmalıdır (11,28).

Atipik KH'ında ateş dışındaki mukokutanöz bulgular ile lenfadenopati daha az görülmesine rağmen, hastalığın prognozunda çok önemli olan koroner arter anomalilerinin prevalansının tipik KH'dan daha yüksek olduğu saptanmıştır (11). İnkomplet KH' da laboratuvar bulgularının klasik vakalarla benzer şekilde olduğu bildirilmektedir (1-3,11). Temel klinik belirtilerin inkomplet olması nedeniyle KH'nın tanısının atlanması halinde ortaya çıkabilecek önemli potansiyel sonuçlar yüzünden ve erken IVIG tedavisinin etkinliği göz önünde tutularak hastalığın tüm belirtilerinin tamamlanması beklenmemesi, ancak diğer klinik ve laboratuvar bulguları dikkate alınarak tedaviye başlama konusunda karar verilmesi önerilmektedir (2,3,28). İnkomplet KH'de C-reaktif protein>3 mg/dl, ESR >40mm/saat, lökosit>15000/mm³, anemi, 7 gün sonraki trombosit>450000/mm³, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, hipoalbuminemi ve idrarda 10 ve daha fazla lökosit varlığı anlamlı laboratuvar bulguları olarak kabul edilmektedir (1-3) .

Yapılan çalışmalarda inkomplet formdaki hastalığın daha çok süt çocuklarında görüldüğü, koroner arter anevrizmalarının ise bir yaşından küçük çocuklarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir (44). Bu nedenle, uzamış ateşi olan ve tanısız kriterlerden herhangi birini gösteren çocuklarda Kawasaki mutlaka akılda tutulmalıdır (44).

Tablo 2.3. Kawasaki hastalığının tanı kriterleri (11)

En az beş gün devam eden sebebi bulunamayan antipiretik ve antibiyotiklere yanıt vermeyen ateş

Aşağıdaki kriterlerden en az dördü:

- Belirgin eksüdasız bulber konjunktival hiperemi
- Ağız ve farenkste eritem, çilek görünümlü dil ve çiğ et görünümünde kırmızı, çatlamış dudaklar
- Tek taraflı, en az 1.5 cm çapında bir veya daha fazla servikal lenfadenopati
- Ekstremitte değişiklikleri:
Akut: Avuç içi ve ayak tabanında eritem, eller ve ayaklarda ödem
Subakut: El ve ayak parmaklarında periungual cilt soyulmaları
- Morbiliform, makülopapüler ya da skarlatiniform olabilen ya da eritema multiformeyi andırabilen polimorf, yaygın, eritemli döküntü
- Benzer bulgulara neden olabilecek diğer durumların dışlanması

Beş gün veya daha uzun devam eden ateşle birlikte dörtten az temel bulgu yanında iki boyutlu ekokardiyografi veya anjiyografi ile saptanan koroner arter tutulumu varsa KH tanısı konulmaktadır. Dört veya daha fazla temel kriterle birlikte ateş varsa hastalığın 4. gününde de tanı konulabilir.

Tablo 2.4. Kawasaki hastalığında tanıya yardımcı diğer bulgular (68)

Kan biyokimyası

Düşük serum protein ve albümin düzeyi

Karaciğer enzimlerinde artış (özellikle alanin transaminazda)

Düşük serum sodyum düzeyi

Anormal lipid profili

Hematolojik bulgular

Lökositoz

Nötrofili (olguların %50 sinde)

Progresif anemi (genellikle normokrom normositer)

Trombositoz (2. ve 3. haftada pik yapar)

Akut faz reaktanları

CRP<35 mg/L (olguların %80 inde)

ESR>60 mm/h (olguların %60 ında)

4. İdrar bulguları

Steril piyüri

5. BOS bulguları

Normal protein ve glikoz

Pleositoz

6. Elektrokardiyografi

QRS voltaj düşüklüğü

T dalgasında düzleşme

QT intervalinde uzama

Aritmiler

Miyokard infarktüsü bulguları

7. Ekokardiyografi

Sol ventrikül fonksiyonlarında azalma

Mitral regürjitasyon

Perikardiyal efüzyon, koroner dilatasyon ve anevrizma

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda benzer klinik bulguları olan hastalıklar uygun kültürler ve laboratuvar testleri yardımıyla dışlanmaktadır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Kawasaki hastalığının ayırıcı tanısı (11)

Viral enfeksiyonlar;

- Kızamık
- Epstein-Barr virüs
- Adenovirus
- Enterovirus
- HPV B19

Bakteriyel enfeksiyonlar;

- Kızıl
- Bakteriyel servikal lenfadenit
- Stafilokoksik soyulmuş deri sendromu
- Toksik sok sendromu
- Kayalık dağlar lekeli humması
- Leptospiroz

İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları

Stevens-Johnson sendromu

Jüvenil romatoid artrit

Poliarteritis nodosa

Reiter sendromu

Civaya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu

Kızıl ve A grubu β -hemolitik streptokok enfeksiyonları KH'nı taklit ederler (11). Ancak Kawasaki çocuklar son derece huzursuz ve iritabıldır (11,28) . KH'na benzer bulguları olan viral döküntüler, ilaç reaksiyonları, sistemik jüvenil idiyomatik artrit ve kayalık dağlar lekeli humması gibi hastalıklardan da ayırt edilmesi gerekir. Hastalığın başlangıcından 1 hafta sonra trombosit sayısı ve akut faz reaktanları normal ise viral hastalık ihtimali yüksektir (3,28).

2.1.8. Tedavi

Tedavinin asıl amacı koroner arter anormallikleri gelişimini önlemek, miyokard inflamasyonunu azaltmak ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek trombozdan korumaktır (11,28) . Bu nedenle KH'nın tedavisinde ilk tercih yüksek doz aspirin ve IVIG tedavisidir (1-3). Tek başına aspirin tedavisinin koroner arter anevrizması gelişimini azaltmadığı bilinmektedir (28).

Aspirin Tedavisi

KH olan çocuklarda inflamasyonu ve trombosit agregasyonunu inhibe etmek amacıyla kullanılmaktadır (11,28). Koroner arter anevrizma gelişimini önlemede hiçbir etkisi gösterilememiştir. Aspirin tedavisine, IVIG'le birlikte, yüksek dozda (80-100 mg/kg/gün), dört doza bölünerek başlanması, ateşin düşmesinden 48-72 saat sonra günde bir kez verilen düşük doz (3-5 mg/kg/gün) geçilmesi uygulanmaktadır (28) . Düşük doz aspirine inflamatuvar markerlar (CRP, ESR) ve ekokardiyografide koroner damarlar normale gelene kadar (6-8 hafta) devam edilmesi önerilmektedir (50). Klinik normale geldikten sonra 2. ve 6-8. haftalarda koroner arter endotel stabilizasyonunu değerlendirmek için EKO yapılması eğer koroner arter tutulumu devam ediyorsa antiagregan dozda aspirine devam edilmesi rutinde uygulanmaktadır.

Yüksek doz aspirin alanlarda kanda salisilat düzeyi kontrolleri yapılmalıdır. Düşük doz aspirin ve IVIG tedavisinin yüksek doz aspirin ve IVIG tedavisi ile karşılaştırıldığında ateşin düşük doz aspirin kullananlarda daha dirençli olduğu saptanmıştır (24). Uzun süre aspirin tedavisine gereksinimi olan 6 ay ile 18 yaş

arasındaki hastalara, Reye sendromu gelişme riskine karşı her yıl influenza aşısı yapılması tavsiye edilmektedir (11). Ayrıca KH' nin su çiçeği ya da influenza olması olası ateşli bir hastalık geçirme ya da bu hastalıkları geçiren kişilerle karşılaşmaları durumunda, aspirin kesilerek yerine dipiridamol (2-6 mg/kg/gün, üç eşit doza bölünerek) veya klopidogrel (1 mg/kg/gün, en çok 75 mg/gün) gibi başka bir trombosit karşıtı ilaç verilmesi önerilmektedir. Kawasaki hastalarında ibuprofenin, aspirinin trombositlere etkisini ortadan kaldıracağı sanılmaktadır (11).

Hsielh ve ark. (101) yüksek doz (2 gr/kg) aspirinin akut KH'ında IVIG tedavisine yanıt ile ateşli dönem veya koroner arter anomalisi üzerine etkisini gösterememiş ve KH' nin akut fazında yüksek doz aspirinin gereksiz olduğunu ileri sürmüşlerdir. Farklı bir çalışmada da 92 hastayı içeren non-randomize bir çalışmada 30/mg/kg/gün aspirin alan hastalar antibakteriyel tedavi alan hastalarla karşılaştırılmış ve iki grup arasında koroner arter anomalisi oluşumunda anlamlı fark bulunamamıştır (54). Kontrolsüz başka bir çalışmada da yüksek (80-180 mg/kg/gün), orta (30-60 mg/kg/gün) ve düşük (<30 mg/kg/gün) veya hiç asetil-salisik asit almayan gruplar karşılaştırıldığında 1. ayda koroner arter anomalisi gelişme hızı arasında farklılık saptanmamıştır (103).

IVIG Tedavisi:

KH' da IVIG tedavisinin etkili olduğu ilk kez 1983 yılında Furusho ve ark. (56) tarafından gösterilmiştir. Akut dönem KH' ında IVIG kullanımı koroner arter anomalisi insidansını azalttığı saptanmıştır (5,11).

IVIG kullanımının tedaviye girmesinden kısa bir süre sonra, Japon ve Amerikalı bilim adamları IVIG ve yüksek doz aspirini birlikte kullananlarda hastalığın komplikasyonlarında belirgin azalma olduğunu tespit etmişlerdir (42,56). Araştırmalar KH'da temel tedavinin IVIG olduğunu desteklemiştir (5,11,28).

IVIG'in bakteriyel superantijenlerin veya diğer etiyolojik ajanların nötralizasyonunda, sitokin üretiminin modülasyonunda, regülatuar T-hücre

aktivitesinin arttırılmasında ve Th1/Th2 yanıtının düzenlenmesinde önemli bir antiinflamatuvar etkisi olduğu ileri sürülmektedir (58,59).

IVIG, 2 gr/kg dozunda 8-12 saatlik infüzyon şeklinde veya 1 gr/kg/gün dozunda 4-6 saatlik infüzyon şeklinde 2 gün süreyle toplamda 2 gr/kg dozunda uygulanmaktadır (4,37). Uygulama süresinin uzun olmasının nedeni sol ventrikül fonksiyonlarında azalma olması ve IVIG'in kalp için önemli bir hacim yükü oluşturmasına dayandırılmaktadır (11).

IVIG tedavisinin ilk 10 gün, mümkünse ilk 7 gün içerisinde verilmesi önerilmiş ve hastalığın 5. gününden önce IVIG verilmesinin koroner arter anevrizmalarından korunmada daha etkili olduğu ancak devam eden veya yeniden alevlenen ateş nedeniyle yeniden tedavi gereksiniminin arttığı bildirilmektedir (45,102). Bu nedenle günümüzde KH'nın standart tedavisi 2 g/kg IVIG 10-12 saatlik infüzyon şeklinde tek doz verilmesi ve 80-100 mg/kg/gün dört doza bölünmüş oral asetilsalisilik asit başlanması şeklinde devam etmektedir (1-3,11). Dört gün günde 400 mg/kg IVIG ile 80-100 mg/kg/gün asetilsalisilik asit kombinasyon tedavisi ile tek doz 2 g/kg/gün IVIG yine aynı doz asetilsalisilik asit kombine tedavisi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda tek doz 2 g/kg IVIG'in daha üstün olduğu gösterilmiştir (34). Günümüzde İngiltere, Amerika, Avrupa, Avustralya ve Asya'daki ülkelerin hepsinde IVIG tedavisi standart olarak 2 g/kg/doz 10-12 saat süreyle infüzyon şeklinde tek doz olarak uygulanmaktadır (3,4).

Erken dönemde uygulanan tedavinin daha etkili olduğu bilinmektedir (4,11). Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, hastalığın başlangıcının besinci günü ya da öncesinde uygulanan IVIG tedavisiyle hastalığın klinik semptomlarının süresinde azalma ve koroner hastalık gelişiminin engellenmesinde daha iyi sonuç alındığı gösterilmiştir (39). Ancak KH olabileceği düşünülen her çocuğun tanı 10. günden sonra konmuş olsa bile, inflamasyon bulguları ve akut faz reaktanlarında yükseklik devam ettiği sürece IVIG ile tedavi edilmesi önerilmektedir (11,28). IVIG infüzyonunun tamamlanmasından sonra hastaların üçte ikisinin 24 saat, %90'ının 48 saat içerisinde afebril hale geldiği gösterilmiştir (28). İlk 10 gün içerisinde IVIG tedavisine rağmen olguların %5'inde geçici koroner arter dilatasyonu ve %1'inde anevrizma gelişebildiği bildirilmiştir (11).

Hastaların %5-15'inde, uygun tedaviye rağmen dirençli ve tekrarlayan ateş görülebileceği bildirilmektedir (5). Ateş ve ralaps varlığında IVIG dozunun tamamlanmasından 48-72 saat sonra tekrar 2g/kg IVIG tedavisi uygulanabileceği önerilmektedir (114).

Birinci doz IVIG tedavisine cevap vermeyen çocuklarda koroner arter anevrizması gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (132). Bu nedenle açıklanamayan ateşi ve anevrizması olan, sistemik inflamasyonun devam ettiği hastalarda 10.günden sonra da IVIG verilebileceği (60), persistan inflamasyon, ateş veya yüksek inflamatuar markerları olan hastalara, koroner arter anevrizması olsun olmasın, teşhis 10. günden sonra konulsa da IVIG verilmelisi tavsiye edilmektedir (60). Tedaviye yanıtı değerlendirmede IVIG sonrası ESR'de artış olması nedeniyle ESR'nin kullanılması önerilmemektedir (5).

IVIG uygulanan çocuklarda kızamık ve suçiçeği gibi canlı virüs asıllarının en az 11 ay süreyle ertelenmesi önerilmektedir (11).

IVIG tedavisi ile koroner arter anevrizması riski %33'lerden %3'lere düştüğü gösterilmiştir (11). Buna rağmen hastaların %3-5'inde koroner arterlerde dilatasyon, %1 inde 8 mm'nin üzerinde dev anevrizma geliştiği de gösterilmiştir (16).

2.1.9. Diğer tedaviler

IVIG direnci olan veya IVIG'e yeterli yanıt alınamayanlar hastalar için belirlenmiş bir tedavi prensibi yoktur. Literatürde dirençli olgularda ikinci bir IVIG dozu (63), pulse metilprednizolon (64), siklosporin, siklofosfamid, MTX (65), TNF-alfa blokajı (66), plazmaferez (8) gibi tedavilerden yarar gördüğü bildirilmiştir.

Kawasaki hastalığının tedavisinde kortikosteroidlerin kullanımı sık tartışılan konuların başında gelmektedir. Furusho ve arkadaşları (56) tarafından ilk kez 1984 yılında Kawasaki hastalığı tedavisinde IVIG kullanımını bildirildiği tarihe kadar steroidler yaygın şekilde kullanılmakta idi. Kato ve arkadaşları (54). On yedi hastayı içeren

çalışmalarında, tek başına steroid kullanımının %65 oranında koroner arter anevrizması gelişimiyle sonuçlandığını göstermişlerdir. Buna dayanarak tek başına steroid kullanımı önerilmemiştir. Ancak yapılan başka çalışmalarda Kawasaki hastalığında steroid ve IVIG kullanımıyla ateş süresinin daha da kısaldığı ve CRP düzeyinin hızlı bir şekilde normal düzeylere indiği belirtilmiştir (104). Kortikosteroidlerin kullanımı ikinci veya daha fazla IVIG kürüne rağmen ateşi düşmeyen hastalar ile sınırlandırılmıştır (28).

Blankier ve ark. (75) nin yaptığı bir çalışmada atorvastatinin hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda koroner arter anevrizması gelişiminde önemli rol oynayan T-hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu, TNF-alfa üretimini, elastolitik proteaz ve matrix metalloproteinaz-9 üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (75). TNF-alfa seviyesi KH olan çocuklarda artmaktadır (72). TNF-alfa genetik polimorfizmi, KH'nda yatkınlıkla ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle TNF-alfa blokajının KH tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir. KH'nda erken TNF-alfa reseptör antagonisti kullanımının etkili olabileceği belirtilmiştir. İnfliximabın, TNF-alfaya bağlanarak etki ettiği ve IVIG dirençli olgularda etkili olduğu gösterilmiştir (73). Etanerceptin, IVIG dirençli olgularda yararlı olduğu ifade edilmiştir (74). Abciximabın de trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü olup akut ve subakut fazda büyük anevrizmalı olgularda kullanılabileceği belirtilmiştir (11,73). Standart tedavi alan hastalara göre 4-6 aylık takip sonucunda abciximabın anevrizma regresyonunun daha belirgin olduğu bildirilmiştir (11, 28).

Sonuç olarak TNF-alfa reseptör blokörleri IVIG tedavisi başarısız olduğunda veya ikinci doz IVIG sonrası uygulanabilir.

Hastalığı kontrol altına alınamayan ve IVIG tedavisine dirençli olgularda plazma değişimi tedavisi uygulanmış ve koroner arter anevrizma insidansında azalma gözlenmiştir (115). Ancak plazma değişimi ile ilgili çalışmalar sınırlı olup AHA tarafından önerilmemektedir (11).

Hastalığın akut ve subakut döneminde koroner arter anevrizması gelişiminin takibi için ekokardiyografi sensitif ve güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (11,28). Akut dönemde anevrizma gelişen hastaların yaklaşık %20'sinde miyokard iskemisine neden olan koroner arter stenozu gelişebilir (11). Günümüzde yapılan

çalışmaların çoğu koroner arter anormalliği gelişimine zemin hazırlayan sebepleri bulmaya yöneliktir. Bu çalışmaların ışığında IVIG tedavisine rağmen dirençli ateş, düşük hemoglobin düzeyi, düşük albümin düzeyi, yüksek beyaz küre değerleri, yüksek CRP düzeyi, erkek cinsiyet ve bir yasin altında çocuklar koroner arter anevrizma gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (24).

2.1.10. Akut Komplikasyonlar

Miyokardit/KD Şok sendromu: KH hastalarının %7'sinde hemodinamik instabilite rapor edilmiştir (11). Hipotansiyonu veya azalmış perfüzyonu olanların aynı zamanda düşük Hb ve platelet, yüksek CRP değerleri ve IVIG'e dirençli olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda ayrıca koroner arter anomalisi, mitral yetersizlik ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu görülme sıklığı da yüksektir. Bu hasta grubu **KH şok sendromu** olarak tanımlanmakta ve steroid önemli bir tedavi seçeneğini oluşturmaktadır (11). IVMP kardiyak fonksiyonlarda hızlı ilerleme sağlar ve birçok merkezde IVIG ile beraber kullanılmaktadır. Kawasaki hastalarının birçoğunda subklinik miyokardit de mevcuttur.

Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS): MAS (sekonder hemofagositik sendrom), T-hücre ve makrofajlarda kontrolsüz aktivasyon ve çoğalma ile karakterize klinik bir durum olup kan hücrelerinde hemofagozitoz, koagülopati ve çoklu organ yetmezliğine neden olmaktadır. KH tanısı ile izlenen 638 hastanın %1.9'unda saptanmıştır (62).

Kim ve ark (64) nın yaptığı bir çalışmada KH'na sekonder HLH ile diğer hastalıklara sekonder HLH karşılaştırılmış ve Kawasaki hastalarında daha yüksek ferritin, AST ve hiponatremi insidansı bulunmuştur (64). MAS'da IVIG ilk basamak tedavi olarak önerilmekte fakat ek tedavi olarak metilprednizolon veya dexametazon kullanılabilir (66). Steroide dirençli şiddetli olgularda ise siklosporin ve/veya VP16 kullanılabilir (66).

2.1.11. Uzun Süreli İzlem

KH' ında prognozu kardiyak tutulum belirlediğinden düzenli kardiyoloji poliklinik kontrolleri bu olgularda oldukça önemlidir. Uzun süreli izlemde AHA' nın Romatizmal Ateş, Endokardit ve Kawasaki Hastalığı komitesinin önerileri tüm dünyada kabul görmektedir (11).

Kawasaki hastalığında koroner arter tutulumunun derecesine göre Amerikan Kalp Birliğinin belirlediği beş risk düzeyi vardır (81):

1. Risk düzeyinde;
 - Koroner arterlerde patolojik bulgu yoktur
 - Aspirin tedavisi 6-8. haftada kesilir
 - Aktivite kısıtlanması yapılmaz
2. Risk düzeyinde;
 - Koroner arterlerde geçici ve hafif genişleme vardır.
 - Bu olgularda ekokardiyografik inceleme normal saptanana kadar antiagregan dozda (3-5 mg/kg/gün) aspirine devam edilir.
 - 6-8 haftadan sonra aktivite kısıtlanmaz.
 - Bu olgulara 3-5 yıl aralarla EKO değerlendirilmesi yapılabilir
 - Anjiyografi yapılmasına gerek yoktur.
3. Risk düzeyinde;
 - koroner arterlerde izole ve küçükten orta boyuta kadar değişen (3-6 mm) anevrizma gelişimi mevcuttur.
 - Bu hastalarda antiagregan dozunda aspirin devam edilir
 - Yıllık ekokardiyografik değerlendirme yapılmalıdır
 - 11 yaşın altında aktivite kısıtlanmaz. Daha büyük çocuklarda ise efor testi ve miyokard perfüzyon değerlendirilmesi yapıldıktan sonra aktivite düzenlenir.
 - Eğer stenoz veya iskemi saptanırsa anjiyografi yapılır.
4. Risk düzeyinde;
 - Obstrüksiyon olmaksızın büyük (>6mm) veya dev (>8mm) veya çok sayıda kompleks anevrizmalar mevcuttur

- Uzun süreli antiagregan tedavi (aspirin 3-5 mg/kg/gün veya clopidogrel 1mg/kg/gün) verilmelidir.
 - Tromboz ve iskemi önlemek için INR düzeyi 2-2.5 olacak şekilde warfarinle antikoagulan tedavi uygulanmalıdır.
 - Altı ayda bir ekokardiyografi ve yılda bir efor testi yapılmalıdır
 - Akut dönemden 6-12 ay sonra anjiyografi yapılmalıdır
 - Aktivite kısıtlanmalıdır.
5. Risk düzeyinde;
- Koroner obstrüksiyon ve/veya iskemi vardır
 - Bu hastalara acil koroner anjioplasti, stent uygulaması, bypass cerrahisi veya kalp transplantasyonu yapılabilir

2.2. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (Mean Platelet Volume, MPV)

Trombosit volüm parametreleri 1980'lerden beri otomatik tam kan sayımı profilinde bakılabilmektedir (99,126). Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif bir parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir (76). Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (78). Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak, MPV olarak ölçülmektedir (77). Normal değeri 4,5-8,5fL (femtolitre)'dir (ortalama 6,5fL)(112) ve genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksek olarak değerlendirilmektedir (78). Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstürel sikluseden etkilenmedikleri sanılmaktadır (76,77,78).

Trombosit şekli ve ultrastruktürü, antikoagulan olarak kullanılan Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) ile ortam ısısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişmektedir (78,84). EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan da ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olmaktadır. MPV impedans veya optik metodlarla ölçülmektedir impedans ölçümü ile EDTA

kullanıldığında MPV 2 saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artmaktadır (84,85,86).

Optik sistem kullanıldığında, EDTA ile MPV 2 saat içinde %10 azalmaktadır (86,87,88). Antikoagulan olarak sitrat kullanıldığında ise zamanla MPV değişmezken 37°C ısıda 3 saatte MPV %3 değişirken, oda ısısında ise %20 artmaktadır (76). En uygun antikoagulan 0,12 mol/L trisodyum sitrat 4:1 kan/sitrat karışımı olup örnek düşük konsantrasyonda 9:1 (kan/sitrat) kabul edilmektedir (78).

MPV'nin klinik önemi

MPV'nin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan platelet faktör-4, β -tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir (80,81). Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde yol göstericidir (80). Trombositopenik hastalıklarda MPV artarken, artmış MPV idiopatik trombositopenik purpura (ITP) veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış MPV, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir (80). Trombositopeni olmadan artmış MPV, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülmektedir (80,81). MPV, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalırken kronik lenfoid lösemide ise MPV normaldir (80). Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (76). Diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda MPV artışı olduğu gösterilmiştir (76,77,89).

Vasküler hastalıklarda: Trombositlerin aterosklerotik lezyonlarda, koroner trombüs oluşumunda önemli rol oynadıkları ileri sürülmektedir. (76,77,82,90,98).

MPV myokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir göstergesi olduğu hatta MI'den 6 ay sonra yüksek MPV'nin reinfarkt için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (76,85,94,95). Ayrıca perkütan invaziv girişim sonrası restenoz ile MPV düzeyleri arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır (97).

Sigara içiminde: Sigara içen yaşlılarda MPV'nin arttığı (112), sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve MPV'nin sigara içmeyen ve aterosklerozu olmayan gruba göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (98). Fakat aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra MPV %10 azaldığı saptanmıştır. Sigara nedeniyle artan MPV'nin aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olduğu ileri sürülmektedir (98).

Gebelikte: Normal gebelik sırasında MPV'nin sabit olduğu, hamileliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklampsi riskini saptamada MPV'nin kullanılabileceği ve 28 haftalık gestasyonda MPV'nin 11fL'den büyük olmasının preeklampsi gelişimi için risk faktörü olduğu kabul edilmiştir (76,77,78,99).

Hipertansiyonda: Hipertansif hastalarda, trombositlerin normotansiflere göre daha aktif olduğu (70,133), esansiyel hipertansiyonda MPV değişmezken, hipertansiyon ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide MPV artmış olduğu kabul edilmiştir (77).

Hiperlipidemi: Aterosklerozun ve trombotik komplikasyonların sık görüldüğü tip-IIa ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositlerinin agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlı olduğu ve normal insan trombositlerine göre daha fazla TXA2 ürettikleri ileri sürülmektedir (134). Ayrıca Tip IIa hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda megatrombositlerin olduğu, bu hastaların trombositlerinin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağlı olarak değiştiği ve trombositlerin daha sensitifleşerek agregasyona daha yatkın hale geldikleri kabul edilmektedir (134). Tedavide kullanılan kolesterol düşürücü tedavilerin trombositlerin agregasyonunu azalttıkları gösterilmiştir (134,135,136).

Serebrovasküler atakda: Hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar, boyun damarlarının aterosklerotik lezyonları, geçici iskemik atak, trombotik veya embolik inmelere neden olur (78). İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ve artmış MPV bulunmuş ve bu infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlanmaktadır (77,78).

MPV'deki her 1fL artışın iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olduğu ileri sürülmüştür (76). Ayrıca MPV, inmenin 6. gününde maksimum değere ulaştığı ve 45. günde normale döndüğü gösterilmiştir (105).

Diyabetes mellitusta (DM): DM'ta büyük trombositlerin olduğu ve bu megatrombositlerin bu hastalardaki trombosit agregasyonunun artışından ve vasküler komplikasyonlardan sorumlu olduğu fakat Tip 1 ve Tip 2 DM arasında MPV farklılığının olmadığı gösterilmiştir (77,78). Fakat DM'lu hastalarda MPV'nin normal popülasyona göre yüksek olduğu bu yüksekliğin diyabetteki bozulmuş hemostaz ve pretrombotik duruma sebep olan faktörlerden biri olduğu kabul edilmektedir (77).

Egzersiz: Kısa süreli egzersizde trombosit sayısının geçici olarak yükseldiği ancak MPV'nin değişmediği, buna karşın uzun süreli egzersizde ise MPV düştüğü gösterilmiştir (76).

Kullanılan ilaçların MPV ye etkileri: Vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların MPV üzerindeki etkileri açıklanamamıştır ancak esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan propranolol'ün MPV'yi artırırken kinaprilin MPV'ye etkisinin olmadığı gösterilmiştir (133). Ancak diğer beta bloker ve kalsiyum antagonistlerinin böyle bir etkisi saptanamamıştır (69). Seratonine bağlı artmış MPV, dokzazosin ile azaltılabilir (70,71) .

Losartan'nın TXA2'ye bağlı trombosit şekil değişikliğini ve trombosit aktivasyonunun inhibe ettiği (133) tip IIa hiperkolesterolemik hastalarda uzun süreli lovastatin kullanımı ile ADP'ye bağlı trombosit agregasyonu ve fibrinojen seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (110). Pravastatin dışında LDL aferezinin ailevi hiperkolesterolemide MPV'yi azalttığı (92) hatta düşük tuz alımının 7 günde MPV'yi düşürdüğü tespit edilmiştir. Trombosit agregasyonunu azaltan, akut myokard infarktüsü ve inmede tekrarlayan olayları engelleyen balık yağının MPV üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür (77).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde 2009-2016 tarihleri arasında Kawasaki hastalığı tanısıyla yatırılarak tedavi edilen hastalardan düzenli olarak kardiyoloji poliklinik takiplerine gelen, yaşları 11 ay ile 9,5 yaş arası değişen olgular çalışmaya alındı. Bu olguların değerleri benzer yaştaki, sağlam çocuk polikliniğine başvuran ve izlenen, herhangi bir ilaç kullanmayan ve enfeksiyon bulgusu saptanmayan sağlıklı çocuklar kontrol grubu olarak alındı. Araştırma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı.

Dosyalardan anamnez, fizik muayene, laboratuvar bilgileri kaydedildi. Komplet Kawasaki hastalığı tanısı, beş günlük ateş ile birlikte en az dört (bilateral eksüdatif olmayan konjunktival enfeksiyon, lenfadenopati, döküntü, dudak ve ağız mukozası değişiklikleri, ekstremitte değişiklikleri) kriterin varlığına dayanılarak konuldu.

Yüksek frekanslı problemlerle iki boyutlu ekokardiyografik inceleme, o dönemdeki Çocuk Kardiyolojisi tarafından yapılmış, koroner arter tutulumu ve diğer kardiyolojik patolojiler açısından değerlendirildi. Koroner arter tutulumu için Japon Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen kriterler kabul edildi; koroner arter çapının 5 yaşından küçük olan çocuklarda 3 mm, 5 yaş ve daha büyük çocuklarda 4 mm'nin üzerinde olması, bir koroner arter segmentinin iç çapının komşu segmentin iç çapından 1,5 kat veya daha geniş olması veya koroner arter lümeninde düzensizlik (11,28). Koroner arter anevrizmalarından, koroner arter iç çapı ölçümü 8 mm üstü olanlar dev anevrizma olarak sınıflandırıldı. Hastalığın tanı ve izleminde önemli bulunan laboratuvar verilerden MPV, PLT, WBC, ESR ve CRP değerleri karşılaştırıldı.

Tanı konulan tüm hastalara 1 g/kg/gün dozunda 4-6 saatlik infüzyon şeklinde olmak üzere 2 gün (totalde 2g/kg) IVIG verildi. Asetilsalisilik asit tanısından itibaren bir veya iki hafta süreyle 80-100 mg/kg/gün dozunda dörde bölünerek uygulandı ve 3-5 mg/kg/gün olarak antiagregan dozdan sekiz haftaya tamamlandı. Hiçbir hastaya pulse steroid veya antikoagulan tedavi uygulama gereksinimi olmadı.

Hastalardan tanı anında (1.gün), 3. ve 7. ve 14. günlerde kan tetkikleri alındı. Kontrol grubundan ise polikliniklerimize başvurdukları gün sadece bir seferliğine mahsus olmak üzere tam kan sayımı, CRP ve ESR tetkikleri alındı. Kontrol ve hasta grubu arasında MPV, WBC, ESR, CRP ve PLT değerleri karşılaştırıldı. Bununla birlikte Kawasaki hastalarındaki MPV (ortalama trombosit hacmi) değerleri ile diğer akut faz reaktanları olan CRP (C-reaktif protein), ESR (eritrosit sedimantasyon hızı 60. dk), WBC (lökosit) ve PLT (platelet) arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Tam kan sayımı;

Tam kan sayımı, lazer ve reaktif empedans yöntemlerine dayanan SIEMENS ADVIA 2120İ isimli cihazda analiz kullanılarak elde edildi. Tam kan sayımından elde edilen WBC için $12000/\text{mm}^3$ 'ün üstü, PLT için $450000/\text{mm}^3$ üstü patolojik olarak kabul edildi. Kan örnekleri tam kan sayımı yapılabilmesi için EDTA'lı tüplere alındı. Bütün ölçümler kan alımından sonraki iki saat içinde yapıldı.

C reaktif protein ve ESR:

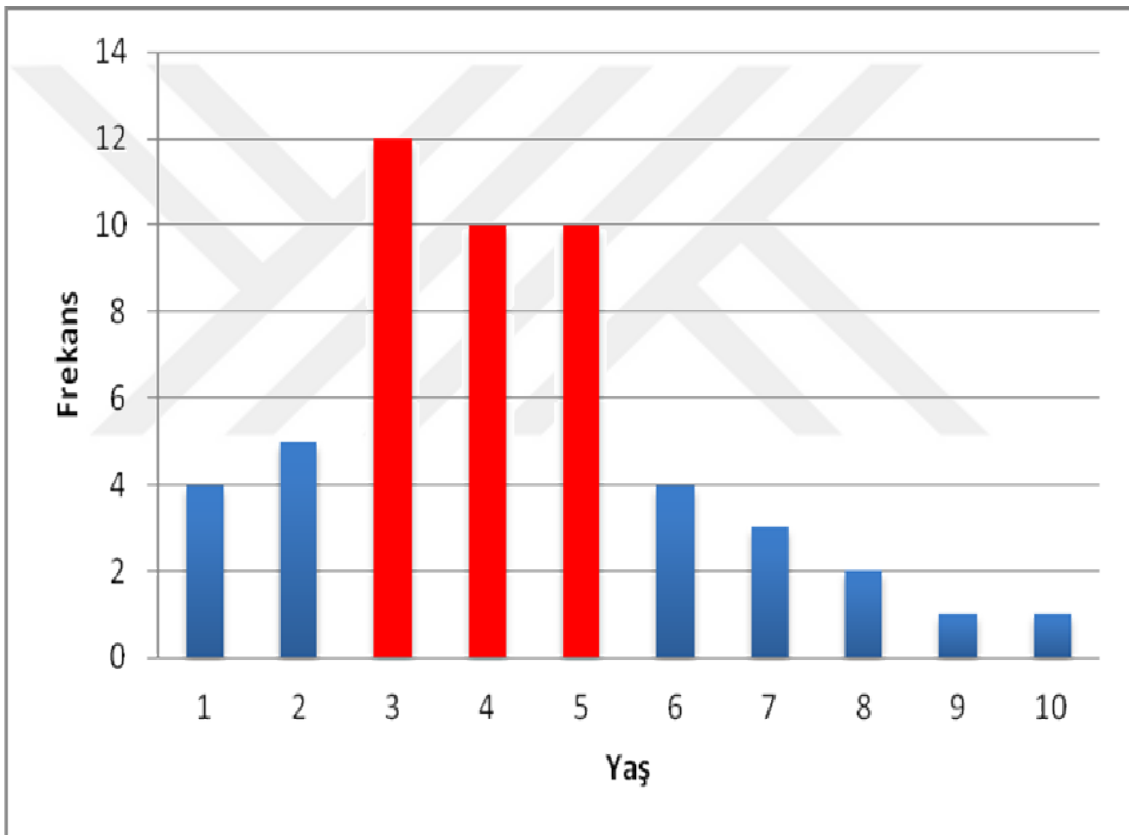
ESR için infrared barrier yöntemine dayanan VACUPLUS ESR-120 adlı cihaz kullanıldı. CRP ise SIEMENS BN II cihazında turbidimetrik yöntem ile çalışıldı. ESH için 60 mm/saat 'in üstü, CRP için 5 mg/dl 'nin üstü patolojik kabul edildi.

İstatistiksel analizler

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programında yapılmıştır. Verilerin normal dağılışa uygunluğu Tek örnek Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli ve normal dağılım gösteren verilerin sonuçları ortalama \pm SD olarak normal dağılım göstermeyen verilerde medyan (min-max) ve kategorik (kesikli) değişkenlerin sonuçları frekans ve yüzde olarak verildi. İki bağımsız grubun karşılaştırmasında Bağımsız iki örnek t testi, normal dağılım göstermeyen verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin frekanslarının değerlendirilmesinde Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiler için Spearman Sıra korelasyon katsayısı kullanıldı. Anlamlılık seviyesi en az $P<0.05$ olarak kabul edildi.

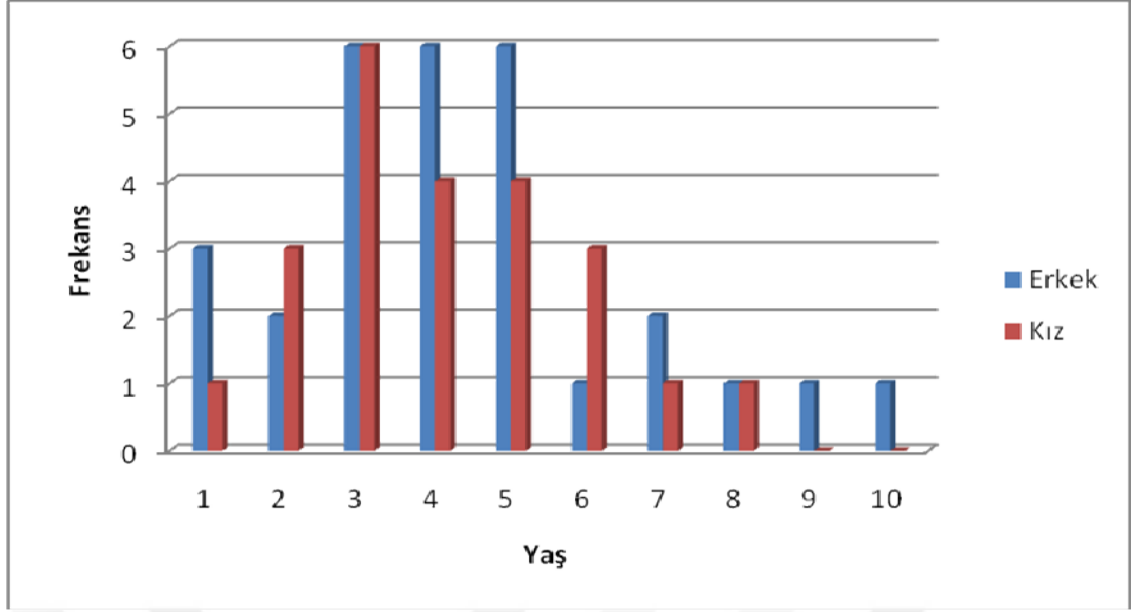
4. BULGULAR

Kawasaki hastalığı tanısıyla 2009-2016 yılları arasında yatırılarak tedavi edilen elli iki (52) hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu hastaların 29'u erkek (%55,8) , 23'ü ise kızlardan oluşmaktaydı. Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı $4,23 \pm 2,04$ yıl, yaş aralığının ise (0,91-9,66 yaş) olduğu saptandı. Bu hastaların %7,7'sinin tanı anındaki yaşının bir yaş ve altında, 37'sinin ise beş yaşın altında olduğu tespit edildi (**Şekil 4.1**).



Şekil 4.1. Yaşa göre hastalığın dağılımı

Diğer yandan Kawasaki hastalığında yaşla cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (**Şekil 4.2**)



Şekil 4.2. Kawasaki hastalığında yaş ile cinsiyet dağılımı

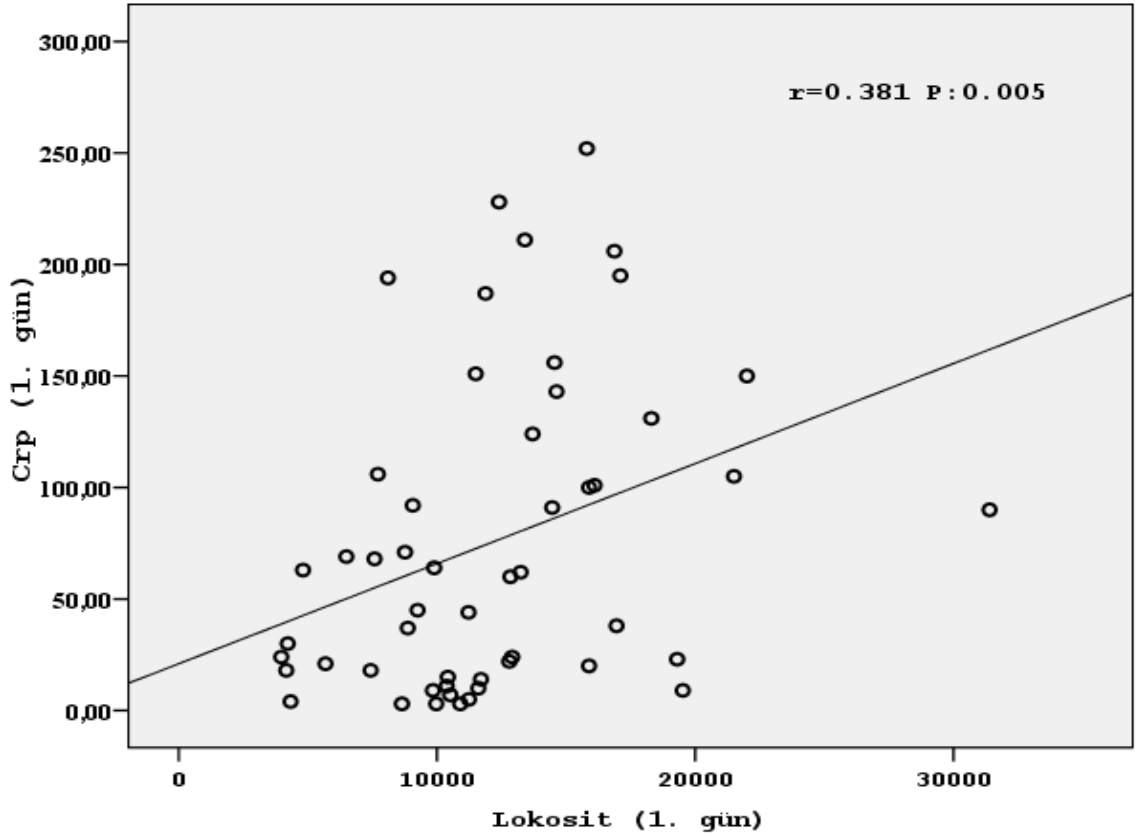
Kontrol grubunda ise 36 kız, 25 ise erkek sağlıklı çocuk incelendi. Kontrol grubuyla hasta grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından bir ilişkiye rastlanılmadı ($P>0.05$).

Hastaların tanı anında (1. gün), 3. gün (2 gün IVIG tedavisi sonrası) ve 7. günlerdeki laboratuvar değerlerinin ortalama değerleri ile standart sapmaları, kontrol grubunun değerleri Tablo 4.1’ de gösterilmiştir.

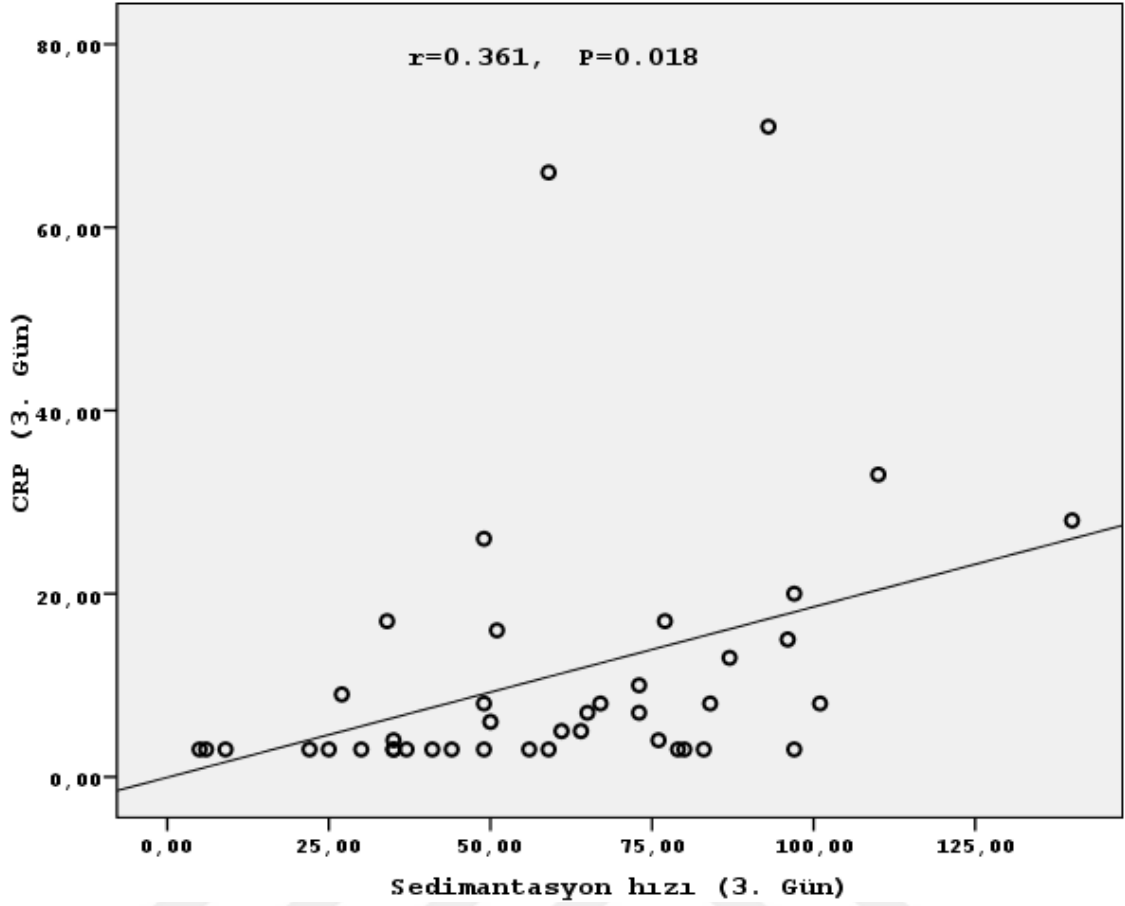
Tablo 4.1 – Hasta ve Kontrol grubunun laboratuvar değerleri

	1 gün		3 gün		7 gün		Kontrol grup	
	N	Mean±SD	N	Mean±SD	N	Mean±SD	n	Mean±SD
MPV (fl)	52	7,87±1,01	51	7,81± 1,04	49	7,78±1,19	61	7,95±1,17
WBC (mm³)	52	12.147±5223	51	10753±4646	49	10873±3955	61	8612±3255
CRP (mg/dl)	52	75±69	51	31± 44	50	13±25	61	3± 1
ESR (mm/h)	35	56±33	44	68± 29	42	59±29	61	8± 5
PLT (mm³)	51	437567± 235338	50	524911± 219031	47	601404± 244138	61	313918± 235338

Kawasaki hastalarında tanının konulduğu ilk günkü (İVİG ve aspirin tedavisi öncesi) değerler karşılaştırıldığında sadece CRP ve lökosit değerleri arasında pozitif korelasyon görüldü ($p:0,005$) (**Şekil 4.3**). Diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki kurulamadı ($p>0,05$). Hastalığın 3. günü (iki gün uygulanan İVİG tedavisi sonrası) bakılan parametreler karşılaştırıldığında sedimantasyon hızı ile CRP arasında pozitif korelasyon saptandı ($p:0,018$) (**şekil 4.4**).



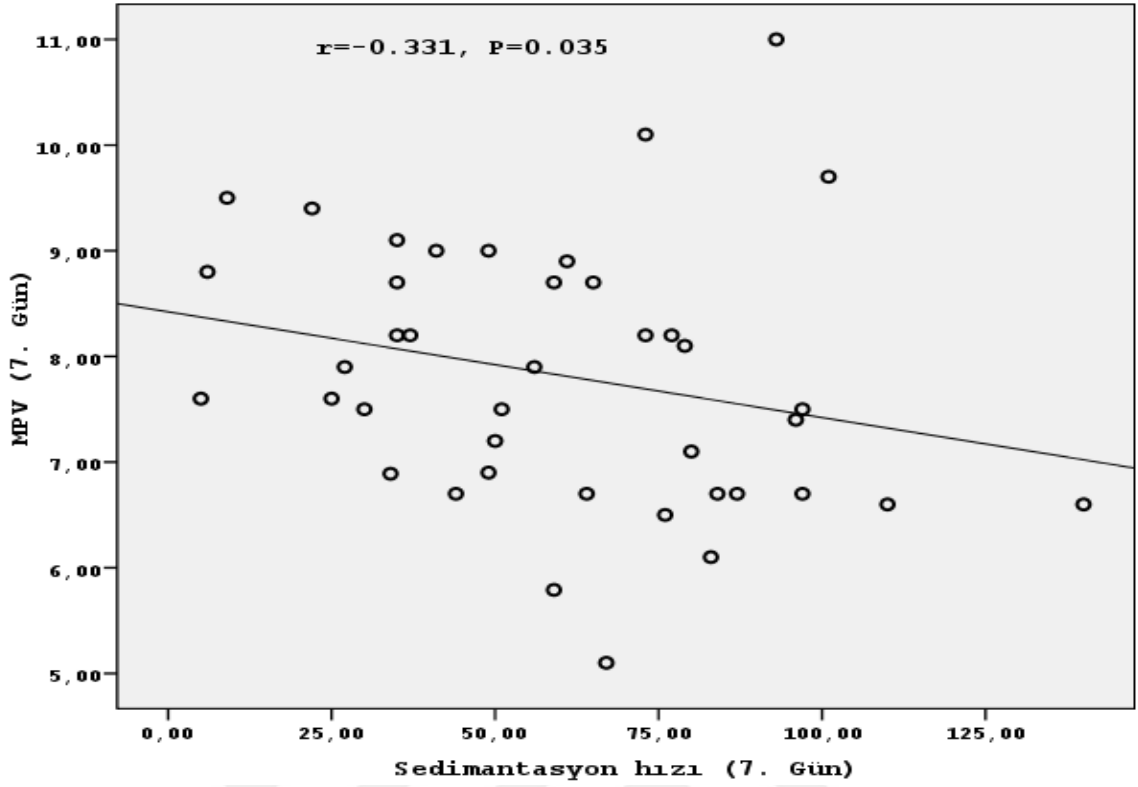
Şekil 4.3. Tanı konulan ilk gün Lökosit ve CRP arasındaki ilişki (pozitif korelasyon izlendi)



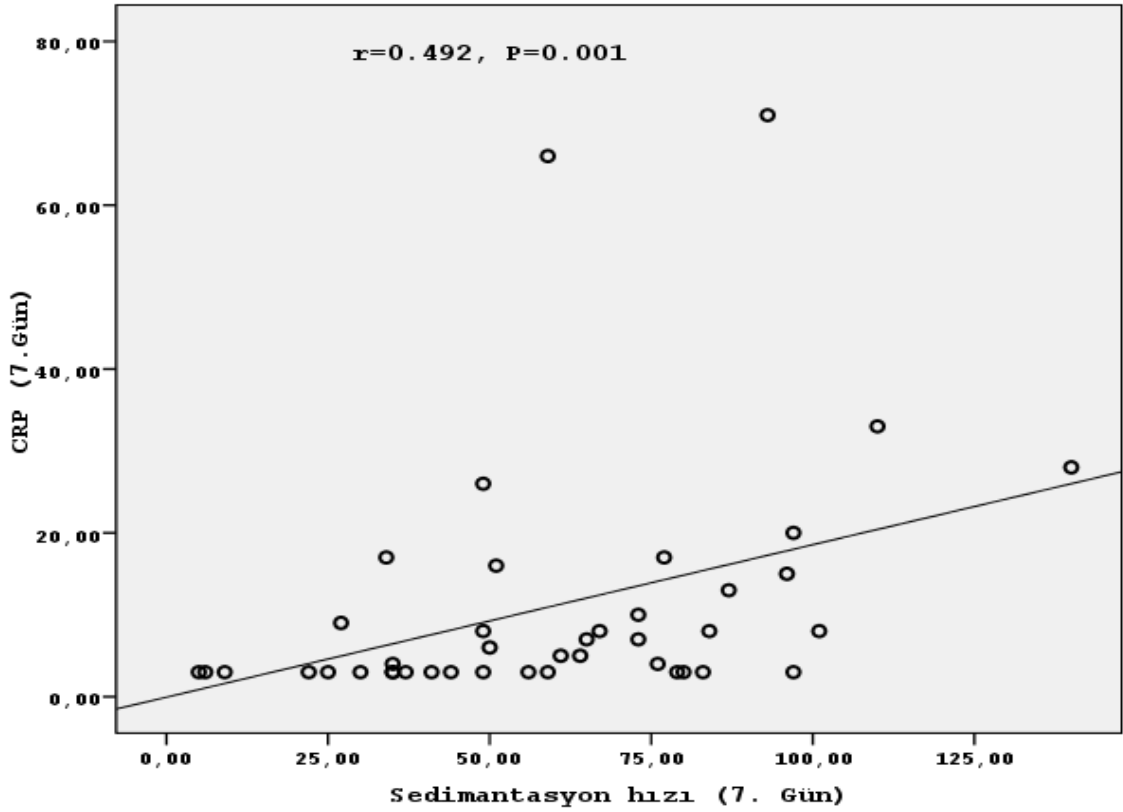
Şekil 4.4. Üçüncü gün Sedimentasyon hızı ve CRP arasındaki ilişki (pozitif korelasyon izlendi)

Hastaların tedavilerinin 7. gününde bakılan tetkikleri karşılaştırıldığında MPV ve sedimentasyon hızı arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi ($p:0,035$) (Şekil 4.5). Ayrıca CRP ve sedimentasyon hızı arasında ise anlamlı pozitif ilişki görüldü ($p:0,001$) (Şekil 4.6).

Bununla birlikte Kawasaki hastalarında tanının konulduğu ilk günkü MPV değeri ile hastalara tedavi başladıktan 2 hafta sonraki kontrolde bakılan lökosit değerleri arasında negatif bir ilişki saptandı ($r:-0.768; P:0,016$).

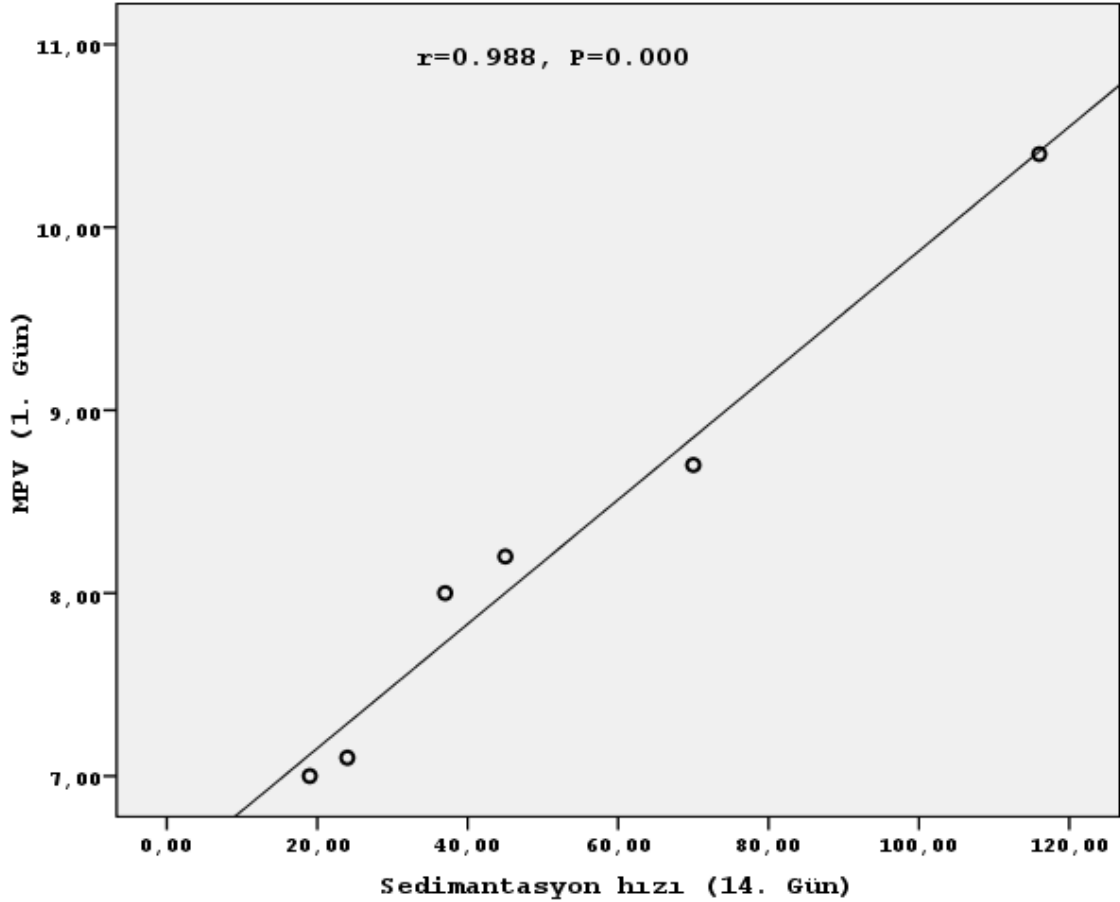


Şekil 4.5. Yedinci gün Sedimentasyon hızı ve MPV arasındaki ilişki (negatif korelasyon izlendi)



Şekil 4.6. Yedinci gün Sedimentasyon hızı ve CRP arasındaki ilişki (pozitif korelasyon izlendi)

Hastaların ilk günkü MPV değeri ile tedavi başlandıktan 2 hafta sonraki kontrolde bakılan sedimantasyon hızı değerleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki görüldü (r:0.988; P:0.000) (Şekil 4.7) .

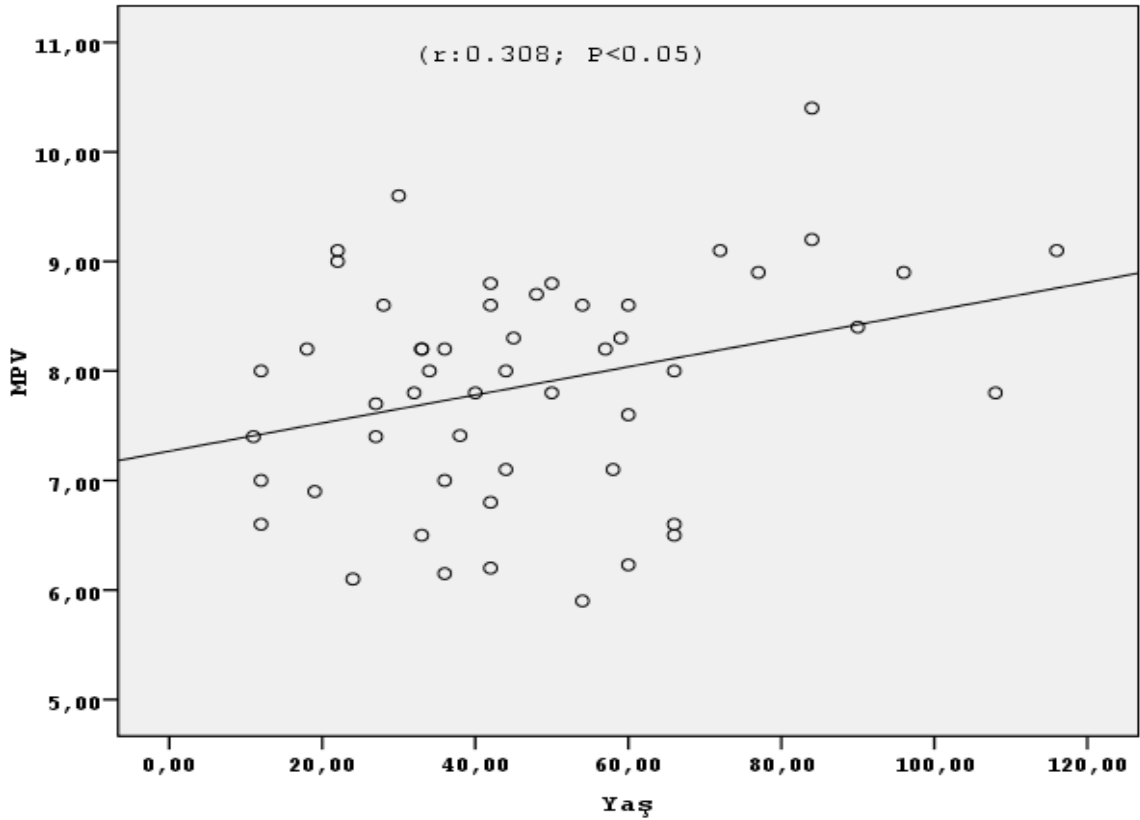


Şekil 4.7. Kawasaki hastalarında MPV (1. Gün) ile Sedimantasyon hızı (14. Gün) arasında pozitif bir ilişki saptandı. (r:0.988; P<0.001)

Hastaların ve kontrol grubunun MPV, CRP, ESR, Lökosit ve PLT parametrelerin her birinin tedavilerinin ilk günü, 3. ve 7. günlerdeki median değerleri kendi arasında karşılaştırıldı. Kontrol grubunda PLT ile lökosit değerleri arasında (r:0,457; P:0,002) ve ESR ile CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı (r:0,384; P:0,003)

Çalışmamızda Kawasaki hastalarındaki ortalama MPV değeri $7,87 \pm 1,01$ fL iken laboratuvar normal aralığı ise 7,2-11,1 fL'ydi. Kontrol grubunda ise MPV ortalama değeri $7,95 \pm 1,17$ idi. Kawasaki hastalığı olan grupla kontrol grubunu karşılaştırdığımızda MPV değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.698).

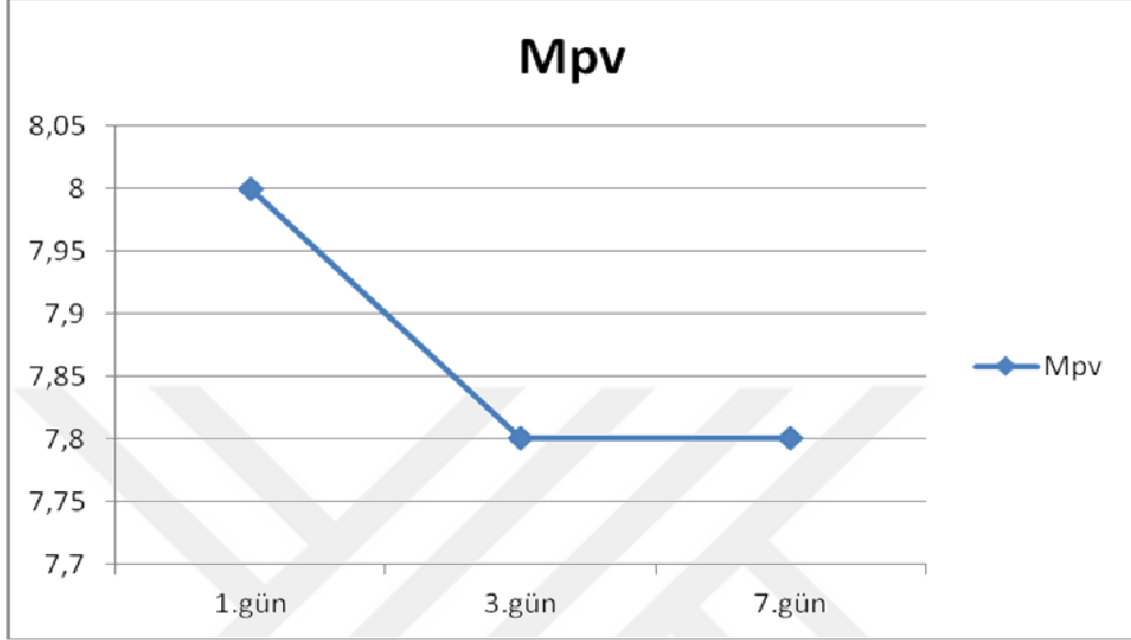
Hastalığın tanısının konulduğu ilk gün olguların 15'inde (%28,8) MPV 7,2 fL'nin altında saptandı. Hiç bir olguda MPV 11,1 fL'nin üstünde değildi. Üçüncü gün 13 hastada MPV değerinin 7,2 fL'nin altında, sadece 1 hastada 11,1 fL'nin üstüne çıktığı görüldü. Yedinci gün ise MPV'nin 17 hastada düşük olduğu gözlemlendi. Birinci ve üçüncü günler arasındaki MPV değeri 25 hastada azalmış, 5 hastada değişmeyip 22 hastada ise artmış olduğu saptandı. Birinci ve yedinci günler arasındaki değerler karşılaştırıldığında ise MPV değerinin olguların %53,8 azaldığı ve %42,3'ünde ise arttığı tespit edildi. İki hastada ise numune pıhtılı geldiği için değerlendirmeye alınamadı. Kontrol grubunda ise MPV değeri olguların %21,3'sında 7,2fL'nin altında değerlendirildi. Hiç birinde MPV yüksekliği (11,1 fL' nin üstü) saptanmadı. Tüm olgularda (n:113) MPV'nin yaş ile arttığı tespit edildi (r:0.308; P:0,026) (şekil 4.8). Kontrol grubunda MPV ile diğer akut faz reaktanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.



Şekil 4.8. Tüm olgularda (n:113) MPV ile yaş arasındaki ilişki (pozitif ilişki saptandı)

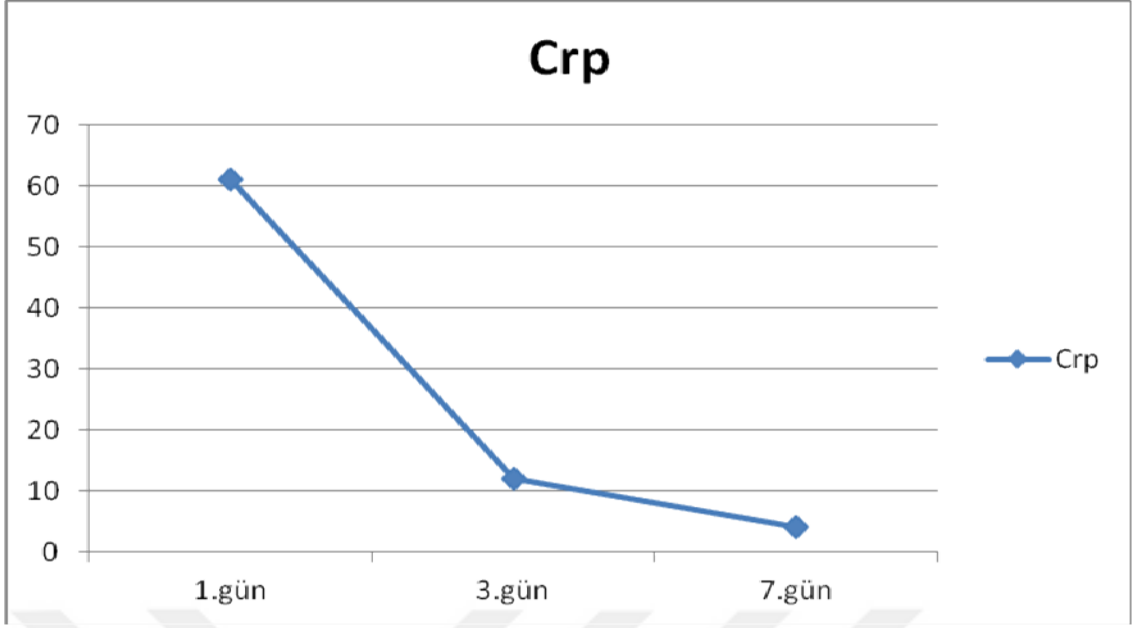
MPV değeri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p:0,826)

MPV değerinin tedavi öncesi, tedavinin 3. günü ve 7. günü değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p:0,812$) (Tedavinin 3. ve 7. günlerdeki MPV'nin ise median değerinin değişmediği (7,8 fL) görüldü (**Grafik 4.1**)).



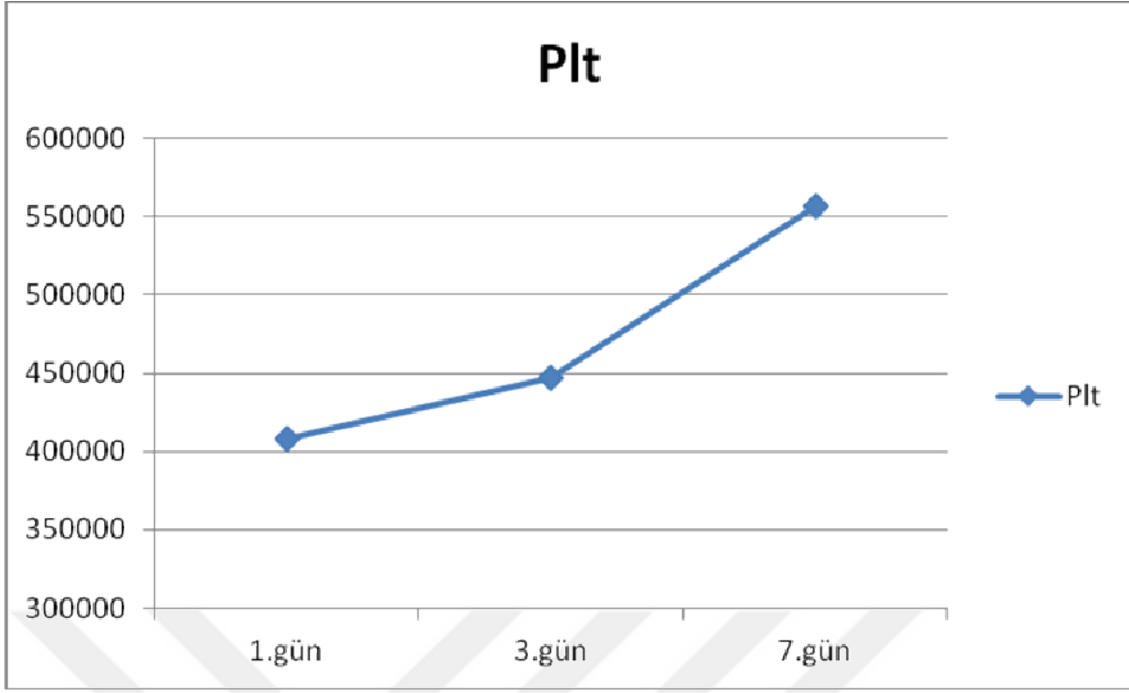
Grafik 4.1- Kawasaki hastalarında MPV değerinin 1. , 3. ve 7. günlerdeki median değerleri

Hastaların tanı anındaki CRP değeri kontrol grubundan yüksekti ($p:0,000$). Hastalarda tanının konulduğu ilk gün ve 3. gün CRP değerleri karşılaştırıldığında; 43 hastada azaldığı, 5 hastada arttığı, 4 hastada ise değişmediği görüldü. Birinci ve 7. günler arasındaki CRP değerleri karşılaştırıldığında ise 47 hastada CRP'nin azalırken sadece bir hastada arttığı görüldü. Hastaların CRP değerlerinde 1. ,3. ve 7. günler arasında anlamlı bir azalma mevcuttu (**Grafik 4.2**) (1.gün-3. gün: $P:0.000$; 1. gün-7. gün: $P: 0.000$; 3. gün-7. gün: $P:0.000$).



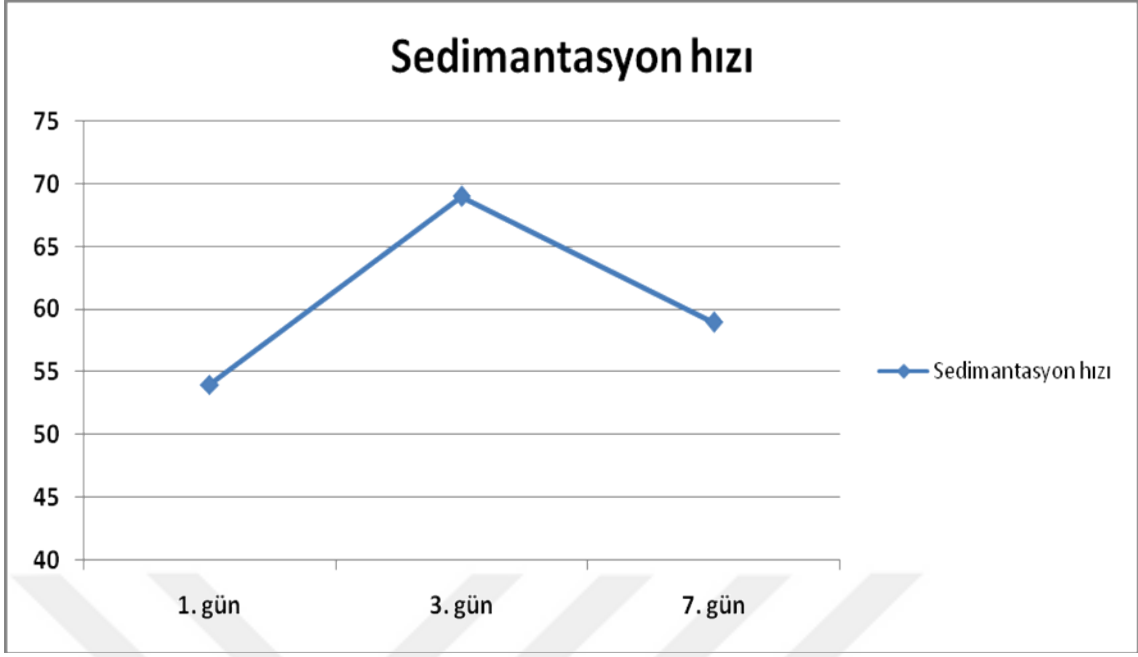
Grafik 4.2 - Kawasaki hastalarında CRP değerinin 1. , 3. ve 7. günlerdeki median değerleri

Kawasaki hastalarında % 36,5'inde (n=19) platelet sayısı $450.000/mm^3$ 'ün üstünde olup ortalama $437.567 \pm 235.338/mm^3$ idi. Kontrol grubunda ise sadece 8 (%13,1) kişinin platelet sayısı $450.000/mm^3$ 'ün üstünde saptandı. Üç kişide ise (% 4,9) $150.000/mm^3$ ün altında olup ortalama trombosit sayısı $313918 \pm 115068/mm^3$ ydi. Kontrol grubuna göre Kawasaki hastalarında PLT değeri yüksekti (p:0,000). Olguların tanı anındaki ve 3. gün laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında trombosit sayısının 38 hastada (%73) arttığı, 12 hastada (%23) ise azaldığı görüldü. İki hastada ise numune pıhtılı geldiği için platelet sayısı değerlendirilemedi. Hastaların ilk gün ve 7. gün PLT değerleri karşılaştırıldığında, 33 hastada (%63,4) artarken, 14 hastada (%26,9) azaldığı görüldü. Numune pıhtılı olduğu için ise 5 hastada PLT sayısı değerlendirilemedi. Burada sonuçlar altı ve yedi basamaklı olduğu için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Bunlara göre median PLT değerleri karşılaştırıldığında PLT sayısında artış olduğu; birinci ve yedinci günler arasındaki artışın anlamlı olduğu görüldü (p:0,000)(**Grafik 4.3**).



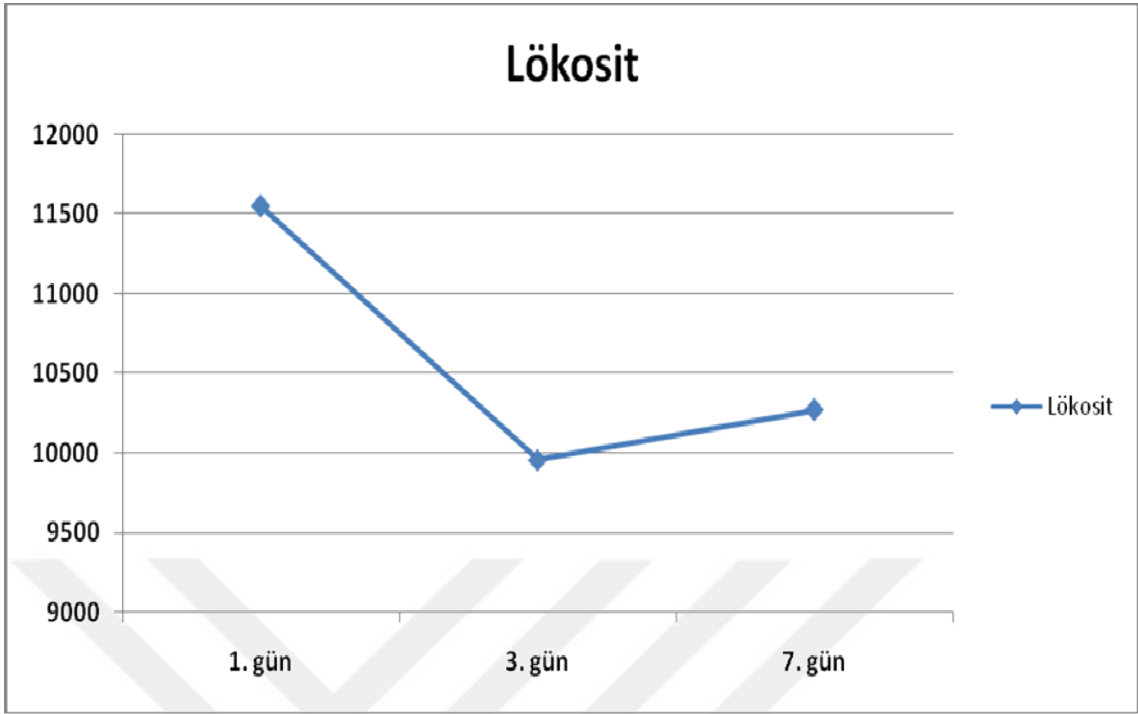
Grafik 4.3 - Kawasaki hastalarında PLT değerinin 1. , 3. ve 7. günlerdeki median değerleri

Çalışmamızda hasta grubunda sedimentasyon hızı 56.6 ± 33.4 mm/saat (5-140 mm/saat) olup olguların %17,3'ünde (n=9) 30 mm/saatin altında bulundu. Kontrol grubunda ise bütün olgularda (n:61) ortalama sedimentasyon hızı $8,1 \pm 5,4$ mm/saat idi. Kontrol grubuna göre Kawasaki hastalarında ESR değeri anlamlı derecede yüksekti (p:0,000). Tanı anındaki ve 3. gün bakılan ESR değerlerini karşılaştırdığımızda, 23 hastada (%44,2) arttığı, 10 hastada (%19,2) azaldığı, 2 hastada değişmediği saptandı. Numuneler pıhtılı olduğundan 17 hastada ise numuneler değerlendirilemedi. Bunun yanında 1. ve 7. günler arasındaki ESR değerlerini karşılaştırdığımız da 17 hastada azaldığı, 12 hastada ise arttığı görüldü. Diğer taraftan olguların %42,3'ünde (n:22) sedimentasyon hız değerinin düzenli olarak azaldığı gözlemlendi. Olguların ortalama sedimentasyon hız değerinin 1. ve 3. günler arasında arttığı; 3. ve 7. günler arasında ise azaldığı görülmüş; ancak bu değişiklikler anlamlı bulunmamıştır (p>0,05)(**Grafik 4.4**)



Grafik 4.4 - Kawasaki hastalarında Sedimentasyon hızı değerinin 1. , 3. ve 7. günlerdeki median değerleri

Çalışmamızda akut dönemde laboratuvar bulguları açısından değerlendirdiğimizde; hastalarımızda tanı anındaki lökosit sayısı %25 (n=13) olguda $15.000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde ($12.147 \pm 5223 /\text{mm}^3$) idi. Kontrol grubunda ise 3 kişinin (%4,9) lökosit sayısı 15000'nin üstünde olup ortalama lökosit değeri $8612 \pm 3255/\text{mm}^3$ idi. Kontrol grubuna göre Kawasaki hastalarında lökosit değeri anlamlı derecede yüksekti ($p:0,000$). Olguların tanı anındaki ve 3. gün (2 gr/kg IVIG tedavisinin ertesi günü) bakılan laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, lökosit sayısının 30 hastada (%57,6) azaldığı, 22 hastada (%42,4) ise arttığı görüldü. Hastaların ilk gün ile 7. gün arasındaki değerleri karşılaştırıldığında, lökosit sayısının 31 hastada (%59,6) azalırken, 21 hastada (%40,4) arttığı görüldü. Median lökosit değerinin ise 1. ve 3. günler arasında azaldığı; 3. ve 7. günler arasında ise arttığı saptanmış; ancak bu değişiklikler de anlamlı bulunmamıştır (**Grafik 4.5**).



Grafik 4.5 - Kawasaki hastalarında Lökosit değerinin 1. , 3. ve 7. günlerdeki median değerleri

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Kawasaki hastalığı beş yaşından küçük çocukları etkileyen akut ve sistemik bir vaskülitir. Akut dönemde tedavi edilmese bile kendini sınırlayan bir hastalık olup etyolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte enflamatuvar cevap ile birlikte genetik yatkınlık suçlanmaktadır (11). Tüm dünyada ve özellikle Japonya gibi gelişmiş ülkelerde en sık edinsel kalp hastalığı nedeni olan bu vaskülit sıklıkla 5 yaşından önce klinik bulgu vermektedir (50, 108, 109). Bizim çalışmada da 52 KH tanısı almış olan hastanın klinik bulguları incelendi. Bizim ülkemizdeki yaygınlığı bilinmemektedir ancak özellikle Japonya, Kore, Tayvan gibi uzak doğu ülkelerinde sık olarak görüldüğü bilinmektedir (108, 109). Hatta Amerika’da 1995-1999 yılları arasındaki yapılan bir çalışmada görülme insidansının 15,3/100.000 olduğu saptanmıştır (108, 109). Ayrıca etnik gruplara göre yapılan değerlendirmede Japonlarda 35,3, siyahi ırkta 24,6, Kafkaslarda 14,7 İspanyollarda 9,6 ve Amerikan yerlilerde 8,6 olarak bulunmuştur(108, 109).

Bizim çalışmamızda literatüre paralel olarak ortalama hasta yaşı $4,23 \pm 2,04$ yıl olduğu (0,91-9,66 yaş) görüldü. Hastalığın bu yaş grubunda sık görülmesinin nedeni bilinmemekle birlikte otoimmünite ve geçirilen enfeksiyonlarla açıklanmaktadır (79,125). Son çalışmalarda hastalığın 18 yaşın altındaki en önemli vaskülit nedeni olarak tartışılmaktadır (100,129). Erkek çocuklarda koroner arter tutulumu ciddi seyretse de çalışmamızda hastalığın cinsiyet ayırımı yapmadığı görüldü ($p > 0,05$). Halbuki hastalığın erkek çocuklarında daha sık görüldüğü bilinmektedir ve hatta erkeklerde kızlardan 2 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (113). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da erkek çocuklarında 1.2 kat ile 2.6 kat arasında farklılık olduğu gösterilmiştir (6,14,110).

Hastalığın inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir (129). İnflamasyon bulguları WBC sayısının artması, CRP ve sedimentasyondaki yükseklikle birlikte sitokin seviyelerindeki yükselmelerdir (1, 68). Ayrıca damar cidarındaki değişikliklerin biyopsi ile değerlendirilmesidir. Bizim çalışmamızda da tanı anındaki beyaz küre sayısı olguların %25’inde $15.000/mm^3$ ’ün üstünde ($12.147 \pm 5223 /mm^3$) idi. Binnetoğlu ve

ark.'nın (111) yaptığı çalışmada ise hastaların % 62.5'inde beyaz küre sayısı $15.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde saptanmıştır. Bu farklılık hastaların hastaneye başvurmadan önceden geçen süreye, uygulanmış olan antiinflamatuvar ilaçlara ve antibiyotiklere bağlanabilir. Ayrıca WBC değeri kontrol grubundan yüksekti ($p<0,001$). Bu durum hastalığın inflamatuvar zeminde gelişmesine bağlanabilir. Olguların tanı anındaki ve 3. gün (2 gr/kg IVIG tedavisinin ertesi günü) bakılan laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, lökosit sayısının %57,6 olguda azaldığı, %42,4 olguda ise arttığı görüldü. Hastaların ilk gün ile 7. gün arasındaki değerleri karşılaştırıldığında, lökosit sayısının 31 hastada azalırken, 21 hastada ise arttığı görüldü.

Kawasaki hastalarında korkulan klinik tablo koroner arterlerdeki etkilenme olup tedavi edilmeyen hastaların %15-33'inde saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda koroner arter etkilenmesi ile inflamatuvar ilişki değerlendirilemedi. Ancak literatürde ilk 10 gün içerisinde hastaya tedavi amacıyla uygulanan İVİG ile birlikte Aspirin tedavisi ile koroner arter anevrizma riski %3-5'e gerilediği gösterilmiştir. Koroner arter etkilenmesi ve kardiyak hasara yol açan durumlardan birisi trombositozdur (124). Song Xiu-Yu ve ark. (124) nın Çin'de yaptığı çalışmada platelet sayımı ve ESR'nin KH için en iyi belirleyici laboratuvar markerları olabileceği iddia edilmiştir (124). Bizim çalışmamızda platelet sayımı referans hastalarına kıyasla KH' da daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Kawasaki hastalarımızın % 36,5'inde ($n=19$) başlangıçta trombosit sayısı $450.000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde saptandı. Yavuz ve ark.'(6) nın yaptığı çalışmada hastaların % 68'inde trombosit sayısı $450.000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde saptanmıştır. Portekiz'de Caballero-Mora ve ark. (119)'nın yaptığı çalışmada bu oran %49.3 olarak bildirilmektedir. Trombosit sayısında hastalığın 2. döneminde artış olduğundan hastalarımızın geç sevk edildiğinin veya hastaneye geç başvurduklarının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Benzer şekilde diğer inflamatuvar göstergelerin de düşük çıkmasının nedeni olarak yorumlanabilir. Hastaların yatışta ve yedinci günlük trombosit sayıları kıyaslandığında olguların %63,4'de artmış olduğu saptandı. Bu artış IVIG tedavisine yanıt alınmasına, reaktif trombositozise ve hastalığın ateşin düştükten sonraki soyulma fazına hastaların girmiş olmasından kaynaklanabilir (91). Son zamanlarda KH ile ilgili birçok laboratuvar testi rapor edilmiştir (35,120). Kawasaki hastalığında sedimantasyon ve C-reaktif protein (CRP) viral hastalıklarda pek görülmeyen şekilde her zaman yüksek seyretmektedir. Bazı çalışmalarda ise bu CRP yüksekliğinin KH tanısı için düşük değere sahip olduğu bildirilmiştir (122). Bu durum belki de CRP değerlerinin tıpkı T

hücre subgrupları gibi hastalığın geç döneminde yükselmesinden kaynaklanabilir (122). Fakat CRP ve serum amiloid A gibi inflamasyon göstergelerinin koroner arter lezyonu olan KH'da referans hastalarına kıyasla daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir (123). ESR'nin, İVİG tedavisine bağlı olarak da yükselebileceği bildirilirken CRP' de İVİG tedavisine yanıt olarak artmadığı iddia edilmektedir (123). Bizim çalışmamızda bütün hastalarda akut faz reaktanları yüksekti ($p < 0,001$) ve CRP ile ESR arasında paralellik mevcuttu.

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak yaygın heterojenite göstermektedirler (80,81,82). Artmış MPV, trombopoetik strese cevaba karşı megakaryositik büyümede artmayla ilişkili olup büyük trombositler stres trombositleri olarak da tanımlanmaktadır (80). MPV'nin periferik trombosit yıkımının arttığı durumlarda arttığı, trombosit üretimi bozulduğu klinik durumlarda ise azaldığı sanılmaktadır (76,82). Bu heterojenite dolaşımda yaşlanma ile ilişkili olup genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktif olarak kabul edilmektedir (82). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla birliktelik göstermektedir (78,83). Thompson ve arkadaşları (81) MPV ile trombosit agregasyonu, ATP (adenosin tri fosfat) ve β -tromboglobulin içeriği arasında pozitif korelasyonu ve uyarı sonrası MPV arttıkça ATP ve β -tromboglobulin salınımının progressif arttığını göstermişlerdir. Granül içeriği arttıkça trombosit hacmi de artmaktadır (80). Böylelikle MPV tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilmektedir (77,87). Hatta büyük trombositlerin ADP, kollajen ve adrenalin ile daha hızlı agrege oldukları ve daha fazla protrombotik TXA2, serotonin, ATP salgıladıkları, daha fazla yoğun granül içerdikleri kabul edilmektedir (77,80). Akut myokard infarktüsü (MI) sırasında MPV'nin arttığı, artmış MPV'nin akut MI için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (78,82,90,92,93).

Akut koroner sendromlarda da trombosit sayısı ve MPV'nin artmasının artmış trombopoetine bağlı olduğu ileri sürülmektedir (82). Bizim hastalarımızda koroner arter obstrüksiyonuna ait bir bulguya rastlanmadı ancak risk faktörü olup olmayacağı konusunda MPV araştırıldı ve KH'da ortalama MPV değerinin hastanenin normal MPV aralığı 7,2-11,1 fl iken $07,87 \pm 1,01$ fL olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise MPV ortalama değeri $7,95 \pm 1,17$ olduğu tespit edildi. Hasta ve kontrol grubundaki tüm olgularda (n:113) MPV ile yaş arasında pozitif bir ilişki saptandı ($P < 0.05$). Kawasaki

hastalığı olan grupla kontrol grubunu karşılaştırıldığında MPV değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Ayrıca MPV'nin cinsiyetlerden etkilenmediği saptandı ($p>0,05$).

Benzer şekilde Ruixi Liu ve ark.'nin (38) 309 Kawasaki hastası ile 160 sağlıklı kontrol grubu arasında hem MPV hem de PDW değerlerinin KH'da kullanışlı olup olmadığını saptamak, bu markerların koroner arter hastalığı ile korelasyonunu analiz etmek amacıyla yaptıkları çalışmada; sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında Kawasaki hastası çocuklarda MPV ve PDW'de anlamlı düşüş ($p<0.001$ ve $p<0.05$) ve WBC, platelet sayımı, CRP ve ESR'de anlamlı yükselme saptamışlardır (hepsinde $p<0.001$) (38). Buna rağmen MPV seviyelerinin anevrizması veya dev anevrizması olan hastalarda, dilatasyon ve/veya ektazi saptanan gruba göre daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Koroner arter lezyonu şiddetine göre sınıflandırıldığında subgruplar arasında MPV düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmemiş, ancak MPV ve PDW değerlerinin inkomplet Kawasaki hastalarında komplet Kawasaki hastalarına göre anlamlı derecede düşük saptandığı bildirilmiştir ($p<0.01$, $p<0.05$) (38). Bu sonuçlara göre de düşük MPV değerlerinin Kawasaki hastalığının değerlendirmesinde kullanılacak, özellikle de inkomplet KH' da kullanılabilir önemli ve değerli bir parametre olduğu öne sürülmüştür (38). Bizim hastalarımızda da MPV değerinin kontrol grubundan küçük olduğu saptanmış ancak anlamlı farklılık tespit edilememiştir ($p>0.05$). Ayrıca laboratuvar ortalama değerinden daha yüksek olduğu saptandı. Bizim çalışmamızda hastalığın tanısının konulduğu ilk gün olguların %28,8'inde MPV 7,2 fL'nin altında saptandı. Hiç bir olguda MPV 11,1 fL'nin üstünde değildi. Üçüncü gün 13 hastada (%25) MPV değerinin 7,2 fL'nin altında, sadece 1 hastada 11,1 fL'nin üstüne çıktığı görüldü (11,2 fL). Yedinci gün ise MPV'nin 17 hastada (%32,6) düşük (7,2 fL'nin altında) olduğu gözlemlendi. Birinci ve üçüncü günler arasındaki MPV değeri %48 hastada azalmış, 5 hastada değişmeyip, 22 hastada artmış olarak değerlendirildi. Birinci ve yedinci günler arasındaki değerler karşılaştırıldığında ise MPV değerinin 28 hastada (%53,8) azalırken, 22 hastada ise (%42,3) arttığı saptandı.

MPV'nin enfeksiyon varlığında da artabileceği iddia edilmiş ve KH ile sepsis vakaları değerlendirildiğinde KH' da MPV değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$) (116). Hatta MPV değerinin Kawasaki hastalığının şiddetini değerlendirmede kullanışlı bir yöntem olduğu iddia edilmiştir (116). Bizim

çalışmamızda da sepsis ve enfeksiyona ait bulgu saptanmamış ve hiçbir olguda kültürde üreme tespit edilmemiştir. Fakat İVİG tedavisinden sonra tedaviye yanıtız kalan grubunda MPV değerlerinin tedaviye yanıt veren gruba kıyasla oldukça yüksek olduğu saptanmıştır (116). Bizim hastalarımızın hepsinde IVIG' ten hemen cevap alınmış ve farklılığı gözlemleyebilecek sayıda çok hastada çalışma yürütülemediğinden IVIG cevabı ile MPV arası ilişki optimum değerlendirilememiştir. Ancak çalışmamızda KH' da MPV ile diğer akut faz reaktanları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 7.günde ve 14. gündeki ESR düşmesi ile MPV'nin arttığı görüldü ($p<0,05$). Ayrıca ilk günkü MPV değeri ile hastalara tedavi başlandıktan 2 hafta sonraki kontrolde bakılan lökosit değerleri arasında da ters orantı saptandı ($p<0,05$).

MPV tam kan sayımının bir bileşenidir ve ekstra testlere ve ekstra ücretlere neden olmaz (99,126). Ancak MPV değerlerinin klinik faydası ve önemi henüz belirtilmemiş olmasına rağmen bazı otoriteler bu değerlerin inflamasyonda kullanılabileceğini düşünmektedir (127). Platelet volümü platelet fonksiyonu ile korelasyon gösterir ve belki de birçok hastalıkta platelet sayımından daha sensitif bilgi sağlayabilir (128). Yükselmiş MPV değerleri trombopoezisin regülasyonunun bozulmasından kaynaklanabileceği vurgulanmaktadır (127). Bizim çalışmamızda MPV değerleri ciddi yükseklik göstermese de normal koşullarda platelet boyutu ve sayısı arasında ters bir ilişki olduğu kabul edilmektedir (130). Dahası, MPV değerlendirmesinin plateletlerde megakaryosit fragmentasyonu olduğunda veya öncesinde yapılması yönünde öneriler de vardır (131). Megakaryositik maturasyon, platelet yapımı ve platelet boyutu birçok faktörün dahil olduğu hümorale sistemin kontrolü altında olduğu kabul edilmektedir (130, 131). Bu kontrolde IL-3,6,11, GM-CSF, eritropoetindir ve TNF alfa gibi gibi sitokinlerin seviyeleri de etkilidir (118, 130, 131).

Bu çalışmada koroner arter etkilenme oranları, miyokardit varlığı, perikardit varlığı, renal arter tutulumu gibi faktörlerle çalışma yapılamadığından ve retrospektif olduğundan çalışma bulguları etkilenmiştir. Ancak mevcut bulgulara göre KH' da özellikle koroner arterler olmak üzere birçok damarda vaskülit gelişmektedir. Bu vaskülitlerin prognozu tedavi edilmeyen bireylerde mortal seyredebilmektedir ve bunların erken tanınması, erken tedavisi mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır.

Bu alışmada MPV'nin rolü araştırıldı. Ciddi farklılıklar saptanmasa da KH' da MPV'nin azalmış olduğu saptandı. Trombosit sayısı, n6trofil sayısı, trombosit hematokriti PDW, ESR, cTnI, ET-1, Albumin Hb ve MPV artışının koroner arter hastalığının ve komplikasyonlarının varlığı için bir risk fakt6r6 olarak g6sterildiğinden (96) MPV'si ve trombosit sayısı y6ksek olan olguların daha detaylı izlenmesi ve komplikasyonların değerlendirilmesi gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Fukuda S, Ito S, Oana S, Sakai H, Kato H, Abe J, et al..Lat development of coronary artery abnormalities could be associated with persistence of non-fever symptoms in Kawasaki disease.Pediatr Rheumatol Online J. 2013; 31;11:28.
2. Newburger JW. Kawasaki Disease, In: Andersen RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Michael LR, Wernowsky G, ed. Paediatric Cardiology third edition. Philedelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010; 1067-78.
3. Takahashi M, Newburger JW. Kawasaki Disease, In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, ed. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult seventh edition. Philedelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008;1242-1256.
4. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. Lancet. 2004;364(9433):533-44.
5. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease.Expert Rev Anti Infect Ther. 2010 ; 8: 197-203.
6. Yavuz T, Nişli K, Öner N, Ömeroğlu R, Dindar A, Aydoğan Ü, Ertuğrul T. Kawasaki hastalığı: 34 olgu sunumu. Türk Pediatri Arşivi 2006; 41: 197- 200
7. Kim DS. Kawasaki Disease. Yonsei Med J 2006; 46:759-72
8. Pinna GS, Kafetzis DA, Tselkas OI, Skevaki LC. Kawasaki Disease: an overview. Curr Opin Infect Dis 2008; 21:263-70.
9. Bhatt M, Anil SR, Sivakumar K, Kumar K. Neonatal Kawasaki Disease. Indian J. Pediatr 2004; 71:353–54.
10. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. Acta Paediatr 2001; 90: 40–44.
11. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, et al. Diagnosis, treatment, and longterm management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. Circulation. 2004 26; 110: 2747-71.
12. Chang LY, Chang IS, Lu CY, et al., Kawasaki Disease Research Group. Epidemiologic features of Kawasaki Disease in Taiwan, 1996–2002. Pediatrics 2004; 114: 678–82.

13. Kanra G, Cengiz AB, Kara A, Seçmeer G, Ceyhan M. Kawasaki hastalığı: dokuz vakanın takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999; 42: 469-78.
14. Özyürek R, Levent E, Ülger Z, Gürses D. Kawasaki Hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 167,71.
15. Kayıran SM, Dindar A, Gurakan B. An evaluation of children with Kawasaki disease in Istanbul: a retrospective follow-up study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010; 65: 1261-65.
16. Gerding R. Kawasaki disease: review, *J Pediatr Health Care*. 2011;25:379-87
17. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Fujita Y, Nagai M, Kawasaki T, et al. A nationwide incidence survey of Kawasaki disease in 1985-1986 in Japan. *J Infect Dis* 1988;158:1296-1301.
18. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989; 84: 666-69.
19. 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: 35-42.
20. Onouchi Y, Tamari M, Takahashi A, Tsunoda T, Yashiro M, Nakamura Y, et al. A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease: evidence for linkage to chromosome 12. *J Hum Genet* 2007;52:179-90.
21. Lloyd AJ, Walker C, Wilkinson M. Kawasaki disease: is it caused by an infectious agent? *Br J Biomed Sci* 2001; 58: 112-28
22. 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: 681-94.
23. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2001;184:940-43.
24. Tezer H, Seçmeer G. Kawasaki hastalığında yenilikler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36: 105-110.
25. Matsubara T, Furukawa S, Ino T, Tsuji A, Park I, Yabuta K. A sibship with recurrent Kawasaki disease and coronary artery lesion. *Acta Paediatr* 1994;83:1002-04.
26. Rowley AH, Shulman ST, Mask CA, Finn LS, Terai M, Baker SC et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2000;182:1183-91.

27. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, Fox LM, Takahashi K, Garcia FL et al. Cytoplasmic inclusion bodies are detected by synthetic antibody in ciliated bronchial epithelium during acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005;192: 1757–66
28. Park MK. Kawasaki Disease. *Pediatric Cardiology for Practitioners* fifth edition Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008; 367-76.
29. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, Garcia FL, Guzman-Cottrill JA, Chou P, et al. Detection of antigen in bronchial epithelium and macrophages in acute Kawasaki disease by use of synthetic antibody. *J infect Dis* 2004;190.856-65
30. Newburger J. Kawasaki Disease, In: Andersen RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Michael LR, Wernowsky G, ed. *Paediatric Cardiology* third edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010; 1067-78.
31. Scott JS, Ettetdgui JA, Neches WH. Cost-effective use of echocardiography in children with Kawasaki disease. *Pediatrics*. 1999; 104: e57.
32. McMorrow Tuohy AM, Tani LY, Cetta F, et al. How many echocardiograms are necessary for follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol*. 2001; 88: 328–30
33. Rowley AH, Shulman ST. New developments in the search for the etiologic agent of Kawasaki disease. *Curr opin Pediatr* 2007; 19: 71-74.
34. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2001 ; 184 : 940- 43.
35. Mitani Y, Sawada H, Hayakawa H. Elevated levels of high sensitivity C-reactive protein and serum amyloid-A late after Kawasaki disease. *Circulation* 2005;111:38–43.
36. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki disease. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), 16th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000; s. 725-27.
37. Brogan PA, Bose A, Burgner D, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002; 86: 286–90.
38. Ruixi Liu, Fang Gao, Junming Huo & Qijian Yi. Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease, *Platelets*, 2012; 23: 1, 11-16

39. Tse SML, Silverman ED, Mc Crindle BW, Yeung RSM. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002; 140: 450-55.
40. Özdemir H, Kendirli T. Kawasaki Hastalığı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Cilt 57, Sayı 1, 2004; 39-44
41. Mason WH, Takahashi M. Kawasaki syndrome. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 169-87.
42. Newburger JW. Kawasaki disease: Who is at risk? *J Pediatr* 2000; 137: 149-52.
43. Krensky AM, Grady S, Shanley KM, Berenberg W, Yunis EJ. Epidemic and endemic HLA-B and DR associations in mucocutaneous lymph node syndrome. *Hum Immunol* 1983;6:75-7
44. Melish ME. Kawasaki syndrome. *Pediatr Rev* 1996; 17: 153-62.
45. Muta H, Ishii M, Egami K, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004;144:496-99
46. Kato S, Kimura M, Tsuji K, Kusakawa S, Asai T, Juji T, et al. HLA antigens in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1978;61:252-5.
47. American Academy of Pediatrics. 2000 Red Book. 25 ed. 2000; 360-64.
48. Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, et al. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose γ -globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000; 137: 172-76.
49. Silva AA, Maeno Y, Hashmi A, Smallhorn JF, Silverman ED and McCrindle BW. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: a case-control study. *J Pediatr* 2001;138: 400-5
50. Kuo HC, Yang KD, Chang WC, Ger LP, Hsieh KS. Kawasaki Disease : an Update on Diagnosis and treatment *Pediatr Neonatol.*2012;53: 4-11
51. 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: 52-59.
52. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Ped Clin North Am* 1999;46:313-29.
53. Suzuki H, Terai M, Hamada H, Honda T, Suenaga T, Takeuchi T, et al. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:871-6.
54. Katu H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979 ; 63: 175-79.

55. Johnson TA, Wu J, Yoon D, Hata A, Kubo M, Takahashi A. A Metaanalysis of Three Genome-wide Association Studies Identifies a Novel Susceptibility Locus for Kawasaki Disease. International Kawasaki Disease Symposium. Honolulu, Hawaii, USA; 2015. p.93.
56. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1983 10;2(8363): 1359
57. Bae Y, Park C, Han J, Hong YJ, Song HH, Shin ES, et al. Interaction between GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms in essential hypertension in Koreans. *J Hum Hypertens* 2007;21: 159-66.
58. Kuo HC, Wang CL, Liang CD, Yu HR, Chen HH, Wang L et al. Persistent monocytosis after intravenous immunoglobulin therapy correlated with the development of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007; 40: 395–400
59. Kuo HC, Wang CL, Liang CD, Yu HR, Huang CF, Wang L et al. Association of lower eosinophil-related T helper 2 (Th2) cytokines with coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009; 20: 266–72
60. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet.* 2004;364:533–44
61. Hiramatsu M, Oguri M, Kato K, Horibe H, Fujimaki T, Watanabe S, et al. Synergistic effects of genetic variants of APOA5 and BTN2A1 on dyslipidemia or metabolic syndrome. *Int J Mol Med* 2012; 30: 185-92.
62. Rigante D, Valentini P, Rizzo D, Leo A, De Rosa G, Onesimo R et al. Responsiveness to intravenous immunoglobulins and occurrence of coronary artery abnormalities in a single-center cohort of Italian patients with Kawasaki syndrome. *Rheumatol Int.* 2010; 30: 841–46
63. Kuo HC, Wu CC, Yang TH, Yu HR, Liang CD, Chen YJ et al. Non-Langerhans cell histiocytosis in a child with Kawasaki disease. *BMJ Case Rep.*2009;bcr11.2008.1227
64. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr.* 1996;128:146–49
65. Ahn SY, Kim DS. Treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease with methotrexate. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:136–39

66. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet AH, Watson VE et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr.* 2011;158:644–49
67. Rowley AH, Eckerly CA, Jack HM, et al. IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki disease. *J Immunol* 1997; 159: 5946-95
68. Harnden A, Takahashi M, Burgner Kawasaki disease, D. *BMJ.* 2009; 5;338:b1514.
69. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Doxazosin an α -1 adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin induced shape change in human thrombocytes. *J Human Hypertension* 2001;15: 203-207.
70. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on thrombocyte aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. *Am Heart J* 1991 ; 121:389-94.
71. Mayer J, Eller T, Brauer P, et al. Effects of long term treatment with lovastatin on the clotting system and blood thrombocytes. *Ann Hematol* 1992;64: 196-201.
72. Maury CP, Salo E, Pelkonen P. Elevated circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with Kawasaki disease. *J Lab Clin Med.* 1989;113:651–54
73. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008;153:833–38
74. Kuo HC, Yu HR, Wu CC, Chang LS, Yang KD. Etanercept treatment for children with refractory juvenile idiopathic arthritis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44:52-67
75. Blankier S, McCrindle BW, Ito S, Yeung RS. The role of atorvastatin in regulating the immune response leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2011;164:193–201
76. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of thrombocyte volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15: 1-15.
77. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean thrombocyte volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Thrombocytes* 2000;11: 379-87.
78. Bath PM, Butterworth RJ. Thrombocyte size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-61.
79. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. "Monthly observation of the number of patients with Kawasaki disease and its incidence rates in

- Japan: chronological and geographical observation from nationwide surveys". *J Epidemiol.* 2008; 18: 273–9
80. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Trombosit size as a determinant of trombosit function. *JLab Clin Med* 1983;101:205-13.
81. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of trombosit heterogeneity. *Blood* 1988;72:1-8.
82. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-8.
83. Paulus JM. Trombosit size in man. *Blood* 1975;46:321-34.
84. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of trombosit volume using a variety of different anticoagulant and antitrombosit mixtures. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7: 431-36.
85. Bath W. The routine measurement of trombosit size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost.* 1993;70: 687-90.
86. Evans GO, Smith DEC. Further observations concerning MPV measurement. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 126-27.
87. Cox D. Methods for Monitoring Trombosit Function. *Am Heart J* 1998;135:16069.
88. Pizulli L, Yang A, Martin JF, Lüderitz B. Changes in trombosit size and count in unstable anjina compared to stable anjina or non cardiac chest pain. *Eur Heart J.* 1998;19: 80-84.
89. Sharp PC, Trinick T. Mean trombosit volume in diabetes mellitus. *Q J Med.* 1993;86: 739-42.
90. Trowbridge EA, Martin JF. The trombosit volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987;58: 714-17.
91. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Oct. 25(4):609-34
92. Li D, Turner A, Sinclair AJ. Relationship between trombosit phospholipid and mean trombosit volume in healthy man. *Lipids* 2002;37: 901-6.
93. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of trombosit size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409-11.
94. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Mean trombosit volume and myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339:1000-01.

95. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean trombosit volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovasculer disease. *Stroke* 2004;35:622-25
96. Chen J, Liu Y, Liu W, Wu Z. A meta-analysis of the biomarkers associated with coronary artery lesions secondary to Kawasaki disease in Chinese children. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2011;31:705-11
97. Boyacı A, Çağlı K, Ulaş M, Avcı A, Ergün K, Emir M ve ark. Başarılı perkutan invaziv girişim uygulanan tek damar hastalarında hematolojik parametrelerin restenozla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2004;17:11-17.
98. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14:281-87.
99. Jackson SR, Carter JM. Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev.* 1993;7:104-13.
100. Herlin T, Nielsen S. "[Primary childhood vasculitis--new classification criteria]". *Ugeskr Laeger.* 2008; 170 (36): 2784–87
101. Blake GJ, Ridker PM. Ovel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89:763–71.
102. Fong NC, Hui YW, Li CK, Chiu MC. Evaluation of the efficacy of treatment of Kawasaki disease before day 5 of illness. *Pediatr Cardiol* 2004; 25:31–34
103. Ichida F, Fatica NS, Engle MA, O'Loughlin JE, Klein AA, Snyder MS et al. Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome in Manhattan, New York: risk factors and role of aspirin. *Pediatrics* 1987;80: 828-35.
104. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Morikawa A ; Gunma Kawasaki Disease Study Group. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on 69 serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003; 143:363-67.
105. D'erasmo E, Aliberti G, Celi FS, Romagnoli E, Vecci E, Mazzuoli GF. The trombosit count, mean trombosit volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med* 1990;227:11-14.
106. Tschöpe D, Langer E, Schauseil S, Rosen P, Kaufmann L, Gries FA. Increased trombosit volume sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. *Klin Wochenschr* 1989;15;67:253-9.

107. Gomi T, Ikeda T, Shibuya Y, Nagao R. Effect of antihypertensive treatment on thrombosit function in essential hypertension. *Hypertens Res* 2000;23:567-71.
108. Chang RK. Epidemiologic characteristics of children hospitalized for Kawasaki disease in California. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21: 1150-55.
109. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Effler PV, Yorita KL, et al. Kawasaki syndrome in Hawaii. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: 429-433.
110. Ece A, Güneş A, Tan Ğ, Uluca Ü, Kelekçi S, Yel S ve ark. Kawasaki hastalığı: 13 vakanın değerlendirilmesi, *Dicle Med. J.* 2013; 40 :95-99
111. Binnetoğlu K, Kuşdal Y, Altun G, Babaoğlu K. Kocaeli Bölgesinde Kawasaki Hastalığı. *Çocuk Enf Derg* 2010; 4: 71-75.
112. Orhan Y. Diabetes Mellitus. In: *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, ed. Sencer E, Nobel, 2001, İstanbul, sayfa 246-86.
113. Alves M, Magalhães C, Almeida R, Santos R, Gandolfi L, Pratesi R. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57:295-300
114. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP, Multicenter KD Study Group. Intravenous gamma globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1144–48.
115. Imagawa T, Mori M, Miyamae T, et al. Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 263–64.
116. Kentaro Ueno, Yuichi Nomura, Teruto Hashiguchi, Kiminori Masuda, Yasuko Morita, Daisuke Hazeki, et al. Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology* 2009;148: 285–92
117. Maconochie AI. Kawasaki disease. *Arch Dis Child Ed Pract* 2004; 89:3-8.
118. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* 1998;339: 746–54.
119. Caballero-Mora FJ, Alonso-Martín B, Tamariz-Martel-Moreno A, Cano-Fernández J, Sánchez-Bayle M. Kawasaki disease in 76 patients. Risk factors for coronary artery aneurysms. *An Pediatr (Barc).* 2011 ;74:232-38
120. Wang CL, Wu YT, Liu CA. Expression of CD40 ligand on CD41 T-cells and platelets correlated to the coronary artery lesion and disease progress in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2003;111: E140–E147.

121. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: Role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 2001;98: 2720–55.
122. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:663–75.
123. Wright H, Waddington C, Geddes J. Facial nerve palsy complicating Kawasaki disease. *Pediatrics* 2008;122:783–85.
124. Song Xiu-Yu, Huang Jia-Yu, Hong Qiang, and Dai Shu-Hui . *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2010;24 : 385–88
125. Rowley AH, Baker SC, Orenstein JM, Shulman ST 2008. "Searching for the cause of Kawasaki disease--cytoplasmic inclusion bodies provide new insight". *Nat Rev Microbiol.* 2008; 6: 394–401
126. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med.* 1993;13:937–50.
127. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Seridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, et al. Mean platelet volume: A useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:776–81.
128. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: Its relationship to bleeding time, thromboxane B₂ production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32: 443–60.
129. 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: 936–41
130. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit do not correlate with optical platelet aggregation responses in healthy volunteers. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:161–64.
131. Thompson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR. Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood* 1983;62:487–94.
132. Newburger JW. Kawasaki disease: who is at risk? *J Pediatr* 2000; 137: 149–52.
133. Lande K, Os I, Kjeldsen SE, Westheim A, Hjermann I, Eide I et al. Increased thrombosit size and release reaction in essential hypertension. *J Hypert* 1987;5:401-6.

134. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, Coppo M, Abbate R, Gensini GF et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in thrombocytes from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research* 1988;50:593-604.
135. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997;28:115.
136. Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickenig G, Böhm M, Dirnagl U et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases thrombocyte activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31:2437-49.



ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1.1	Vücut yüzey alanına göre koroner arter boyutları.....	15
Şekil 4.1.	Yaşa göre hastalığın dağılımı.....	32
Şekil 4.2.	Kawasaki hastalığında yaş ile cinsiyet dağılımı.....	33
Şekil 4.3.	Tanı konulan ilk gün Lökosit ve CRP arasındaki ilişki.....	34
Şekil 4.4.	Üçüncü gün Sedimantasyon hızı ve CRP arasındaki ilişki.....	35
Şekil 4.5.	Yedinci gün Sedimantasyon hızı ve MPV arasındaki ilişki.....	36
Şekil 4.6.	Yedinci gün Sedimantasyon hızı ve CRP arasındaki ilişki.....	36
Şekil 4.7.	Kawasaki hastalarında MPV (1. Gün) ile Sedimantasyon hızı (14. Gün) arasındaki ilişki.....	37
Şekil 4.8.	Tüm olgularda MPV ile yaş arasındaki ilişki	38

GRAFİKLER

Sayfa No

Grafik 4.1-	Kawasaki hastalarında MPV değerinin 1. ,3. ve 7. günlerdeki median değerleri.....	39
Grafik 4.2-	Kawasaki hastalarında CRP değerinin 1. ,3. ve 7. günlerdeki median değerleri.....	40
Grafik 4.3	- Kawasaki hastalarında PLT değerinin 1. ,3. ve 7. günlerdeki median değerleri.....	41
Grafik 4.4	- Kawasaki hastalarında Sedimantasyon hızı değerinin 1. ,3. ve 7. günlerdeki median değerleri.....	42
Grafik 4.5	- Kawasaki hastalarında Lökosit değerinin 1. ,3. ve 7. günlerdeki median değerleri.....	43

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Kawasaki hastalığında görülen diğer klinik bulgular.....	11
Tablo 2.2. Kawasaki hastalığında laboratuvar bulgular.....	13
Tablo 2.3. Kawasaki hastalığının tanı kriterleri.....	17
Tablo 2.4. Kawasaki hastalığında tanıya yardımcı diğer bulgular.....	17
Tablo 2.5. Kawasaki hastalığının ayırıcı tanısı.....	18
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol grubunun laboratuvar değerleri.....	33



Yardımcı Araştırmacının Özgeçmişi

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: Ali Rıza Namlı

Doğum tarihi : 07.04.1980

Doğum yeri : Kahramanmaraş

Medeni hali: Evli

Eğitim

Kahramanmaraş Muallim Hayrullah Efendi İlkokulu

Kahramanmaraş Çukurova Elektrik Anadolu Lisesi

Kayseri Erciyes Üniv. Tıp Fakóltesi

K.S.Ü Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Tıpta uzmanlık öğrencisi

Adres

şehit Abdullah Çavuş Mh. Çaylıoğlu Sitesi 12 şUBAT/ K.MARAş

e-mail : alirizanamli@hotmail.com