

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ'NDE
2003-2019 YILLARI ARASINDA
KAWASAKİ HASTALIĞI TANISIYLA İZLENEN
HASTALARIN ÖZELLİKLERİ**

DR. UĞUR TOPÇU

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**KOCAELİ
2019**

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA HASTANESİ'NDE
2003-2019 YILLARI ARASINDA
KAWASAKİ HASTALIĞI TANISIYLA İZLENEN
HASTALARIN ÖZELLİKLERİ**

DR. UĞUR TOPÇU

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. EMİN SAMİ ARISOY

**KOCAELİ
2019**

İÇİNDEKİLER DİZELGESİ

TEŞEKKÜR.....	3
KISALTMALAR DİZELGESİ.....	4
ÇİZELGELER DİZELGESİ	5
1. GİRİŞ VE AMAÇ	6
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Tanım	7
2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.3. Etiyoloji ve Patogenez.....	9
2.4. Patoloji	9
2.5. Genetik	10
2.6. Klinik Bulgular.....	11
2.6.1. Temel Klinik Bulgular	11
2.6.2. Diğer Klinik Bulgular	12
2.6.2.1. Kardiyak Bulgular.....	12
2.6.2.2. Kardiyak Dışı Bulgular	15
2.7. Laboratuvar	17
2.8. Tanı	18
2.9. Klinik Seyir	19
2.10. Tam Olmayan Kawasaki Hastalığı.....	20
2.11. Ayırıcı Tanı	22
2.12. Sağaltım.....	23
2.12.1. İVİG Direnci	25
2.12.2. Akut Miyokard İşlev Bozukluğu/Kalp Damar Dizgesi Şoku Sağaltımı	27
2.12.3. Koroner Atardamar Anevrizması Olan Hastalarda Trombozun Önlenmesi ve Sağaltımı	28
2.13. Uzun Süreli İzlem	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	53

6. SONUÇLAR	62
7. ÖZET	68
8. İNGİLİZCE ÖZET	70
9. KAYNAKLAR.....	72

TEŞEKKÜR

Bağımsızlık mücadelesinin ardından kurulan cumhuriyetimizde muhasır medeniyetler seviyesine yükselebilmemiz için modern bilimsel çalışmalar yapmamızın önünü açan ülkemizin kurucusu Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK ve silah arkadaşlarına,

Tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan, asistanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Emin Sami ARISOY'a,

Tezin konusuna öncülük eden, tez için poliklinik arşivini açan, çalışmalar sırasında her zaman destekte bulunan değerli hocam Prof. Dr. Kadir BABAOĞLU'na,

Asistanlık eğitimimiz sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığımız yetişmemizde emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nazan SARPER başta olmak üzere tüm öğretim üyelerimize,

Tezimin gerçekleşmesi sırasında en büyük desteği veren, ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, mesai saatleri dışında bile her zaman yardımcı olmaya çalışan Uzm. Dr. Özlem KAYABEY ÇOLAK'a,

Çocukluktan bugünlere eğitim öğretim hayatım boyunca destekte bulunan annem, babam ve kardeşime,

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü zorluğu benimle birlikte yaşayan, sabırla ve sevgiyle her zaman yanımda olan, sürecin sonunda hayata daha olgun bir birey olarak bakmamı sağlayan Dr. Günce BAYRAK'a sonsuz teşekkürler.

Dr. Uğur TOPÇU
Haziran 2019, Kocaeli

KISALTMALAR DİZELGESİ

AÇH:	Alyuvar çökme hızı
ADP:	Adenozin difosfat
AHA:	Amerikan Kalp Birliği (<i>American Heart Association</i>)
ASA:	Asetilsalisilik asit
BCG:	<i>Bacille Calmette-Guerin</i>
BERA:	Beyin sapı uyarılmış cevap odyometrisi (<i>Brain Evoked Response Audiometry</i>)
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
CRP:	C-reaktif protein
DMAH:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
EKO:	Ekokardiyografi
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein (<i>High Density Lipoprotein</i>)
IL-1:	İnterlökin-1
INR:	<i>International Normalized Ratio</i>
İVİG:	İntravenöz immünglobulin
KH:	Kawasaki hastalığı
KHŞS:	Kawasaki hastalığı şok sendromu
KMRG:	Kalp manyetik rezonans görüntülemesi
KTA:	Kalp tomografik anjiyografisi
LAD:	Sol ön inen atardamar (<i>Left Anterior Descending Artery</i>)
LMCA:	Sol ana koroner atardamar (<i>Left Main Coronary Artery</i>)
LMP:	Luminal miyofibroblastik proliferasyon
MAS:	Makrofaj etkinleşmesi sendromu (<i>Macrophage Activation Syndrome</i>)
ME:	Miyokard enfarktüsü
PZT:	Polimeraz zincir tepkimesi
RSV:	Respiratuar sinsityal virüs
SKA:	Sağ koroner atardamar
tPA:	Doku plazminojen aktivatörü (<i>Tissue Plasminogen Activator</i>)
YDP:	Yaygın damariçi pıhtılaşma

ÇİZELGELER DİZELGESİ

1. Çizelge. Z skoru sınıflaması	15
2. Çizelge. Kawasaki hastalığında görülen diğer klinik bulgular.....	17
3. Çizelge. Kawasaki hastalığı tanı ölçütleri	19
4. Çizelge. Kuşkulu tam olmayan Kawasaki hastalığının değerlendirilmesi	21
5. Çizelge. Kawasaki hastalığında ayırıcı tanı.....	23
6. Çizelge. Kawasaki hastalığında uzun süreli izlem önerileri	31-32
7. Çizelge. Kawasaki hastalığı tanısı alan olguların başvuru mevsimleri	34
8. Çizelge. KH tanılı olguların vücut ağırlığı, boy, kalp tepe atımı, kan basıncı değerleri	34
9. Çizelge. Kawasaki hastalığı klinik bulgularının yaş gruplarına göre dağılımı	35
10. Çizelge. Koroner atardamar tutulumu olan olguların özellikleri	38-41
11. Çizelge. Hastaların ilk ekokardiyografik inceleme sonuçları.....	42
12. Çizelge. Kardiyovasküler tutulumu olan hastalar	43
13. Çizelge. Koroner atardamar tutulumu olan hastalarda koroner atardamar çapları	43
14. Çizelge. Kawasaki hastalığı tanılı olgularda kardiyak olmayan bulgular	44
15. Çizelge. Başvuruda laboratuvar anormalliklerinin değerlendirilmesi.....	45
16. Çizelge. Hastaların laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.....	46
17. Çizelge. Koroner atardamar tutulumu olan - olmayan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	47
18. Çizelge. Koroner atardamar tutulumu olan - olmayan olguların karşılaştırılması.....	48
19. Çizelge. Koroner atardamar tutulumu olan-olmayan olguların laboratuvar bulgularının sıklığının karşılaştırılması	49
20. Çizelge. Tam – tam olmayan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kawasaki hastalığı (KH); ateş, boyunda lenfadenopati, döküntü, dudak ve ağız mukozası değişiklikleri, ekstremitte değişiklikleri ve iki taraflı eksüdalı olmayan kızarıklık ile karakterize etiyojisi bilinmeyen küçük ve orta boyutlu atardamarları etkileyen akut sistemik vaskülit neden olabilen bir hastalıktır. Sıklıkla 5 yaşından küçük çocukları etkiler ve kendi kendine düzelir. Hastalık bütün dünyada tanımlanmakla birlikte en sık Uzakdoğu ülkelerinde görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde KH, akut romatizmal ateşi geride bırakarak en sık görülen edinsel kalp hastalığı olmuştur.¹ KH'de prognozu belirleyen en önemli etmen kalp damar dizgesi tutulumudur. Eğer zamanında ve uygun sağıltım verilmezse hastalarda koroner atardamarlarda genişleme ya da anevrizma görülebilmektedir. İVİG sağıltımının erken uygulanması ile koroner atardamar tutulumunun görülme sıklığı %5'e inmektedir.² Hastalık başlangıcından yıllar sonra da koroner atardamarlarda yeni genişlemeler saptanabilmektedir.

Türkiye'de ve gelişmekte olan ülkelerde KH'nin özellikleri ve epidemiyolojisi konusunda yapılan az çalışma olması nedeniyle bu konularda bilgi eksikliği vardır. Bu nedenle KH tanısı almış ve üniversitemizde sağıltımı yapılmış hastaların semptomlarının, özellikle kalp damar tutulumu içeren hastaların klinik seyirlerinin, laboratuvar testlerinin ve sağıltımlarının retrospektif arşiv taraması yapılarak değerlendirilmesi çalışmamızda amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

KH, ağırlıklı olarak 5 yaşından küçük çocukları etkileyen, nedeni bilinmeyen, kendi kendine düzelen akut, ateşli bir hastalıktır. İlk kez 1967’de Japonya’da Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından ‘’mukokutanöz lenf nodu sendromu’’ olarak tanımlanmıştır.³ Ateş, boyunda lenfbezi büyümesi, döküntü, dudak ve ağız mukozası değişiklikleri, ekstremitte değişiklikleri ve iki taraflı eksüdalı olmayan konjunktiva kızarıklığı temel özellikleridir.⁴ Hastalık bütün dünyada görülmekle birlikte, çeşitli ülkelerin nüfuslarındaki farklı etnik dağılım nedeniyle, her ülkede farklı görülme sıklığı oranlarına sahiptir. Kawasaki hastalığı en sık Japonya’da görülmektedir.⁵ Hastalık ilk tanımlandığında koroner atardamar artsorunları gelişme olasılığı bilinmiyordu. Hastalığın seyrini etkileyen en önemli etmen kalp damar dizgesi tutulumudur. Sağaltım verilmeyen hastalarda %15-25 oranında koroner atardamarlarda genişleme ya da anevrizma görülebilmektedir. Hastalığın erken tanı ve sağaltımıyla, kalp damarartsorunları ve koroner atardamar hastalığı riski azalmaktadır. Uzun dönemdeki prognoz, başlangıçtaki ve o andaki koroner atardamar tutulumuyla değerlendirilir. Hastaların önemli bir bölümü koroner atardamar trombozu ve darlığı nedeni miyokard iskemisi riski altındadır. Bu hastaların tıbbi sağaltımının temeli tromboprofilaksinin akıllıca kullanılması ve gelişebilecek darlıkların tanımlanması konusunda duyarlı olmaya dayanır.

2.2. Epidemiyoloji

KH, çocukluk çağının en sık görülen vaskülitlerinden biridir. Japonya’daki ve dünyanın diğer bölgelerinde yaşayan Japon kökenli olan çocuklarda KH görülme sıklığı daha yüksektir.⁶ Gelişmemiş ülkelerdeki görülme sıklığı genellikle bilinmemektedir. Klinik özellikleri benzeşebildiğinden, kızamığın hâlâ yaygın olduğu yerlerde hastalığın tanısını koymak güçtür.⁷ 2000’li yıllarda birçok ülkede KH tanılı çocuk sayısı artmıştır. Bu durumun nedeninin, hastalığın görülme sıklığındaki artış, hastalığa ilişkin farkındalık artışı ya da hekimlerin tam olmayan klinik bulgular gösteren çocukları KH tanısıyla değerlendirmeye eğilim göstermeye başlaması mı olduğu bilinmemektedir.

Sıfır-dört yaş arasındaki çocuklarda yıllık KH olgu sayısı Japonya'da 2013'de 100.000'de 302,5, 2014'de 100.000'de 308'dir.⁸ Kawasaki hastalığının görülme sıklığı 6-11 ay arasındaki çocuklarda en yüksektir.

Tayvan'da 2010'da 5 yaşından küçük çocuklardaki yıllık olgu sayısı 100.000'de 82,8'dir.⁹ Güney Kore'de yapılan bir çalışmada 2014'te 5 yaşından küçük çocuklardaki yıllık olgu sayısı 100.000'de 199,7 olarak bulunmuştur.¹⁰ ABD'de 5 yaşından küçük çocuklardaki yıllık olgu sayısı 100.000'de yaklaşık 25'tir. ABD'de yaşayan 5 yaşından küçük çocuklardaki görülme sıklığı, Asya ve Pasifik Adaları kökenlilerde 100.000'de 30,3 olarak en yüksek düzeydedir. Olguların kış ve erken ilkbahar aylarında artış göstermesi tipiktir ve erkek/kız oranı yaklaşık 1,5-1,7/1'dir. Hastaların %76'sı beş yaşından küçüktür.¹¹

Japonya'da KH'nin anne ya da babadan en az birindeki aile öyküsü sıklığı %1,9, tanı konulan olgularda hastalığın bir ya da daha çok kardeşte görülme oranı %1'dir.⁸ Hastalığın yineleme sıklığı Japonya'da % 3,5 iken, ABD'de % 1,7 olarak bildirilmiştir.^{8,12}

Ülkemizde KH'nin görülme sıklığı bilinmemektedir, ancak birçok KH olgu dizisi yayımlanmıştır. Şahin ve ark.¹³ 2018'de yayımlanan, 41 hasta içeren olgu dizisinde, hastaların %58,5'i erkek, %87,8'i 5 yaşından %43,9'u 2 yaşından küçüktür, olgular en sık ilkbahar ve kış mevsiminde görülmüştür. Bozabalı ve ark.¹⁴ 2018'de yayımlanan, 19 hasta kapsayan olgu dizisinde hastaların en küçüğü 3 aylık en büyüğü 60 aylık olup ortalama yaş 33±20 ay, olguların %84'ü erkek, çalışmada hastalığın en sık görüldüğü mevsimler kış ve sonbahardır. Bozlu ve ark.¹⁵ 2015'te 44 hasta, Topçu ve ark.¹⁶ 2014'te 49 hasta kapsayan olgu dizileri bildirmiştir. Ülkemizdeki olgu dizilerinde, hastalığın 5 yaşın altında, erkek çocuklarda, kış ve bahar aylarında daha sık görüldüğü ortak özellikleri öne çıkmaktadır. KH'de ölüm, kalp damar dizgesine ilişkin artsorunlara bağlı olarak gelişmektedir. Ölüm oranı Japonya'da %0,015, ABD'de %0,17'dir.^{8,17} KH'de miyokard enfarktüsü (ME), sıklıkla hastalığın başlangıcını izleyen yılda görülür, görülme sıklığı hastalığın ilk 15-45. gününde en yüksektir. ME riski, hastalığın başlangıcından 1-2 yıl sonra azalsa da, hastalar yıllar sonra yetişkin ME olgusu olarak başvurabilir.¹⁸

2.3. Etiyoloji ve Patogenez

KH'nin nedeni son 40 yıldaki yoğun araştırmalara karşın henüz bilinmemektedir. Kimi coğrafyalarda sık görülmesi, kış ve ilkbahar aylarında mevsimsel salgınlar yapması, belirli bir yaş diliminde görülmesi, bir enfeksiyon etkeni nedenli olabileceğini düşündürmektedir.

KH gelişimine yönelik önceki çalışmalar, bir "süperantijen" in yol açtığı bağışıklal (*immün*) yanıtla ilişkin kanıtlar sağlamışsa da, sonraki çalışmalar bir ya da birden çok antijene karşı gelişen ortak bir son yanıtın ortaya çıktığı yönündedir. Çok sayıda uyarılmış nötrofil, interlökin-1 (İL-1), interlökin-6 (İL-6) ve Tümör Nekroz Faktör (TNF) sinyal yollarını içeren doğal bağışıklık yanıtının etkinleşmesi hastalığın erken döneminde olmaktadır.¹⁹ Edinsel bağışıklık dizgesine ilişkin çalışmalar, ateş başladıktan sonraki ilk haftada hem yangı öncülü T hücrelerinin hem de düzenleyici T hücrelerinin dolaşımında olduğunu göstermiştir. İVİG verilmesi sonrası düzenleyici T hücre sayısının artması ateşin düşmesi ve klinik düzelme ile ilişkilidir.²⁰ Hastalığın kendi kendine iyileşmesi, düşük yineleme oranı KH ajanı ile sonraki karşılaşmalarda T ve B bellek hücrelerinin koruyucu özelliği ile ilişkilidir.

2.4. Patoloji

Kawasaki hastalığının akut ateşli evresinde koroner atardamarların yangısı önemli klinik sonuçlar oluşturur, ancak bütün orta boyutta atardamarlar ve çeşitli organ ve dokuların sistemik yangısı söz konusudur. Böylece karaciğerde hepatit, akciğerde interstisyel pnömoni, sindirim dizgesi tutulumunda karın ağrısı, kusma, ishal, safra kesesi hidropsu, menenks tutulumunda septik olmayan menenjit, huzursuzluk, kalpte miyokardit, perikardit, valvülit, idrar yolu tutulumunda piyüri, pankreasta pankreatit, lenf bezi tutulumunda lenf bezi büyümesi görülür.

Son önerilen varsayıma göre KH'de atardamar yangısı 3 evreden oluşur. Önce ateşin başlangıcını izleyen 2 haftada tamamlanan nötrofil baskınlığında bir nekrotizan atardamarit evresi oluşur. Bu kendiliğinden düzelen tek evrede, yangı adventisyaya kadar uzanarak anevrizmalara neden olabilir. İkinci evrede lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller, daha az sayıda da makrofajın eş zamanlı olmayan infiltrasyonu görülür ve subakut, süregen vaskülitte yol açar. Bu evre ateşin başlangıcının ardından 2 hafta içinde başlar, ancak daha az sayıda

hastada aylarca, yıllarca sürebilir, uzadığında da üçüncü evreyle ilişkilidir. Üçüncü evre luminal miyofibroblastik proliferasyon (LMP) evresidir. İlk 2 haftada başlayıp yıllarca sürebilen, medial düz kas hücre kaynaklı ve ilerleyici atardamar darlığına neden olabilecek bir evredir. LMP subakut ya da süregen yangısal hücrelerin eşlik ettiği miyofibroblast ve matriks ürünlerinden oluşur.²¹

Koroner atardamar hasarının patolojik sonuçları tutulumun ölçüsüne bağlıdır. Çok hafif genişlemiş ve yangılı atardamarlar normale dönebilir. Büyük sakküler anevrizmalar intima, mediya ve elastika tabakalarını yitirir ve eski durumlarına dönemez. Kalan adventisya tabakası yırtılabilir ya da tromboz oluşturabilir. Tromboz organize, yeniden kanalize, kalsifiye olabilir. Kısmen korunmuş mediya tabakası olan içsi anevrizmalar tromboze olabilir ya da LMP nedeniyle ilerleyici darlık geliştirebilir. Büyük anevrizmalar katmanlı trombüs ya da LMP nedeniyle lümen boyutu küçüldüğünde ortadan kalkabilir. En büyük anevrizmalar (dev anevrizmalar) mediya tabakalarını yitirir, yalnızca adventisya tabakasının bir bölümü kalır. Bu anevrizmalar organize olarak ve kalan adventisyaya en yakın en eski trombüsün kalsifiye olmasıyla ardı ardına trombüs katmanları oluşturur. Dev anevrizmalar, ateşin başlangıcından sonraki ilk 2-3 haftada yırtılabilir, daha sonra yırtılma çok seyrekendir. LMP nedenli darlık ve akut ya da ilerleyici tromboz kaynaklı ME görülebilir.²¹

Büyük ya da dev koroner atardamar anevrizmaları boyut olarak >8 mm ya da Z skoru >10 olan anevrizmalardır; ortadan kalkmaz, küçülmez, biçim değiştirmezler, seyrekten yırtılabilir, genellikle tıkaçıcı olabilecek trombüs içerirler.

2.5. Genetik

KH'nin Japon çocuklarında görülme sıklığının yüksekliği, ayrıca olguların anne, baba geçmişinde, kardeş ve genişletilmiş aile üyeleri arasında yüksek görülme sıklığı öyküsü genetik bir yatkınlığın varlığını düşündürür.²² Bu amaçla yapılmış genetik çalışmalardan birinde ORAI1 genindeki rs3741596 allelinin Japon Kawasaki hastalarında Avrupalılara göre 20 kat daha fazla tekrarladığını tespit etmişler ve ırksal farkların bu nedenle olabileceğini bildirmişlerdir.²³

Hepsi bir arada düşünülduğünde, bu sonuçlar KH'ye yatkınlığın, anevrizma oluşumunun ve -İVİG yanıtını da kapsayarak- hastalığın sonuçlarının, birçok farklı gen ve sinyal yollarındaki değişikliklerden etkilendiğini göstermektedir.

2.6. Klinik Bulgular

2.6.1. Temel Klinik Bulgular

Ateş: Genellikle 39-40°C'ye kadar yükselir, sonrasında düşer. Uygun sağaltım verilmediğinde ateş ortalama 1-3 hafta sürer. Yedi günün ardından ateşin kendiliğinden düşmesi KH tanısını dışlamaz. İVİG verilen hastalarda, ateşin genellikle uygulama tamamlandıktan sonra 36 saat içinde düştüğü gözlenir. Ateş düşmezse İVİG direnci düşünülmeli, ileri sağaltımlar planlanmalıdır.

Ekstremitte değişiklikleri: Ekstremitte değişiklikleri farklılık göstermektedir. Avuç içi ve ayak tabanında kızarıklık, el ve ayaklarda ödem ve bazen ağrılı endürasyonlar akut evre döneminde görülmektedir. Ateşin başlangıcından sonraki 2-3 hafta içinde tırnak etrafında başlayan el ve ayak parmaklarındaki soyulmalar zamanla avuç içi ve ayak tabanlarını kapsayabilir. Ateşin başlangıcından 1-2 ay sonra tırnaklarda enine çukurlaşan derin çizgiler (Beau's çizgileri) görülebilir.

Döküntü: Eritematöz döküntü genellikle ateşin ilk beş günü içinde görülür. En sık görüleni yaygın makülopapüler döküntüdür. Skarlatiniform eritroderma ve eritema multiforme benzeri döküntüler ayrıca sık görülür. Daha az sıklıkta, ürtikeryal ya da ince mikropüstüler döküntüler görülür. Döküntü, gövde ve ekstremitelerde başta olmak üzere yaygın dağılım özelliğine sahiptir. Kasık bölgesinde erken soyulma ile birlikte olan döküntüler KH için tipiktir. Büllöz, veziküler ve peteşiyal döküntüler KH ile uyumlu değildir ve hızlıca başka tanılar düşünülmelidir.

Konjunktivit: Ateşin başlangıcından kısa süre sonra bilateral bulbar nonöksüdal konjonktival kızarıklık başlar ancak iris etrafındaki damarsal olmayan bölge olan limbusu tutmaz.

Ağız değişiklikleri: Dudaklarda ve ağız boşluğundaki değişiklikler dudaklarda kızarıklık, çatlama, kuruluk, kanama, soyulma, orofaringeal mukozada yaygın kızarıklık, belirgin

fungiform papillalar ile birlikte çilek dili görünümü şeklindedir. Oral ülserasyon ve faringeal eksüda KH ile uyumlu değildir.¹⁷

Boyunda lenfadenopati: En az sıklıkta görülen temel klinik bulgudur. Genellikle tek taraflı, ön boyun üçgeninde yerleşimli, çapı 1,5 cm'den büyük lenf nodu mevcuttur. Küçük bir hasta grubunda lenf nodu bulguları en önde gelen ve hatta bazen başlangıçtaki tek klinik bulgu olabilir. Bakteriyel lenfadeniti düşündürür ve bu da KH tanısını çok geciktirebilir.²⁴ Bu olgularda ateş sürerken diğer tipik KH bulguları örneğin döküntü ve konjunktivada kızarıklık sonradan gelişir. KH'de birçok lenf nodu büyür ve retrofarengeal ödem ya da flegmon sıktır. Tersine, bakteriyel lenfadenit ekojenitesi az bir merkezi olan tek bir lenf nodundan kaynaklanır. Ayırımında ultrasonografi ya da tomografi yararlı olabilir.

2.6.2. Diğer Klinik Bulgular

2.6.2.1. Kardiyak Bulgular

KH'de hem akut dönemde hem de uzun dönemde morbidite ve ölüm oranını etkileyen en önemli etmen kalp damar bulguları ve artsorunlarıdır. Hızlı ve doğru tanı ve sağaltım çok önemlidir.

Hastalığın akut evresinde perikard, miyokard, kalp kapakları dahil endokard, koroner atardamarların bütününde yangı olabilir. Akut hastalık sırasında hiperdinamik prekordiyum ve taşikardi de görülebilir. Masum sistolik üfürümlerin şiddeti artabilir. Miyokardiyal yangı ve ödem sonucu azalmış ventrikül kompliyansına bağlı gallop ritmi duyulabilir. EKO'da hafif derecede perikard boşluğunda sıvı sık görülürken hemodinamik olarak ciddi perikard tamponadının klinik bulguları çok seyrekendir. Koroner atardamar tutulumundan bağımsız olarak kapakta fonksiyon bozukluğu hastaların yaklaşık %25'inde görülür ve en sık genellikle mitral kapak tutulur.²⁵ Klinik olarak ciddi mitral yetmezliği olan çocuklarda sternumun sol alt kenarı ve apeksin ortasından en iyi duyulabilecek pansistolik üfürüm saptanabilir.

Akut hastalıkta elektrokardiyogramda aritmi görülebilir. Sinüs ve AV nod fonksiyon bozuklukları, spesifik olmayan ST ve T dalgası değişiklikleri, PR mesafesinde uzama, miyokardiyal ya da perikardiyal tutulum var ise düşük voltaj saptanabilir.²⁶ Uzamış QT

aralığı, ventriküler repolarizasyon anormallikleri, sol ventrikül dilatasyonuna bağlı elektrokardiyografik değişiklikler bildirilmiştir.²⁷

KH tanılı çocukların yaklaşık %7'si kalp damar şok ile gelebilir. Volüm genişletici ve vazoaaktif ilaç verilmesi başlamayı ya da yoğun bakım ünitesine yatırmayı gerektirecek hipotansiyon değerleri ile hastaneye başvururlar. Bu olgularda trombositopeni ve koagülopati dikkat çekicidir ve bakteriyel sepsis açısından hekimleri şüphe ettirir. Bu olgularda kültürlerde üreme olmazsa, ateş sürüyorsa KH tanısı düşünülmelidir. Şok tablosuyla gelen çocuklarda İVİG direnci, koroner atardamar tutulumu, mitral yetmezlik ve uzamış miyokardiyal fonksiyon bozukluğu riski daha yüksektir.^{28,29}

Miyokardit akut KH'de sık görülür, miyokarditte oluşan akut sol ventrikül fonksiyon bozukluğu genellikle geçicidir ve yangı karşıtı sağaltıma çok iyi yanıt verir.²⁵ Sol ventrikül fonksiyonunun hızlı düzelmesi ile diğer nedenli miyokarditlerden ayrılır.

ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada akut dönemde %23-27 oranında mitral yetmezlik ile uyumlu veriler saptanmıştır.²⁵ Hastalığın erken döneminde EKO ile değerlendirilen bu olguların hafif-orta düzeyde olduğu görülüp izlemde geriledikleri görülmüştür. Aort yetersizliği görülme sıklığı bu çalışmada çok daha az saptanmıştır (Hastaların %1'i).²⁵ KH'de görülen aort yetersizliği aort kökü genişlemesi ile ilişkilidir ve hastalığın seyrinde erken dönemde görülür. Aort kökü genişlemesi, koroner atardamar genişlemesi ile de ilişkilidir.²⁵

Yapılan bir çalışmada bölünmüş düşük dozlarda İVİG (400 mg/kg/gün, 4 gün boyunca), tek defada yüksek doz İVİG ile (2 g/kg, 10 saat boyunca) karşılaştırılmıştır. 4 günlük sağaltımın bazı yararları gösterilse de tek defada yüksek doz verilmesinin koroner atardamar tutulumunu önlemede daha etkili olduğu görülmüştür.³⁰

Akut dönemde genişleme, öncelikle proksimal kısımları tutan daha sonra distale de yayılabilen farklı sayı, boyut ve karakteristikte anevrizmalara kadar uzanan koroner atardamar tutulumları görülebilir. Olguların %80'e yakını sonraki dönemlerdeki EKO görüntülemeleri ile tanı alırken hastalığın ilk 10 gününde ilk kez yapılan EKO'da da bazı bulgular görülebilir.³¹ Koroner atardamar tutulumu olan hastaların büyük bölümünde yalnızca genişleme vardır, çap ölçümleri Z skoru <2,5'tur ancak normal sınırların da dışındadır. Çoğunlukla 4-8 haftada genişleme düzelir.

Ciddi koroner atardamar tutulumu olan hastaların (geniş ya da büyük/dev anevrizmalar) ciddi koroner atardamar akım bozuklukları ya da tromboza bağlı miyokardiyal iskemi

geliştirmelerine kadar kardiyak semptomları yoktur. Miyokardiyal iskemi/enfarktın semptom ve bulguları özellikle sütçocuklarında tipik ve spesifik değildir. Koroner atardamar anevrizma yırtılması ve sonrasında miyokardiyal iskemi ve perikard tamponadı gelişmiş olan seyrekten olgu sunumları vardır. Bu durumlar genellikle anevrizmanın hızlı büyüdüğü akut dönemde görülür.

EKO, kardiyak değerlendirme için ilk görüntüleme seçeneğidir çünkü girişimsel değildir ve proksimal koroner atardamar kısımlarındaki tutulumları değerlendirmede yüksek özgüllüğe ve özgünlüğe sahiptir.³² İlk EKO, tanıdan şüphelenildiği anda yapılmalıdır, ancak EKO'nun bulunmaması ya da teknik yetersizlikler nedeniyle verilecek sağaltım da geciktirilmemelidir. İlk EKO bulguları koroner atardamar morfolojisine, sol ventrikül duvar hareketine, kapak yetmezliklerine ve perikard boşluğundaki sıvının sonraki uzun dönem izlemine temel oluşturur. Hastalığın ilk haftasında yapılan EKO genellikle normaldir ve tanıyı dışlamaz. Komplike olmayan hastalarda EKO 1-2. haftada ve sağaltım sonrası 4-6. haftada yenilenir. Koroner atardamar trombozunu yakalamak için ilerleyen geniş ya da dev anevrizması olan hastalara ilerleme durana kadar haftada 2 kez, hastalığın ilk 45 gününde haftada en az 1 kez, ardından 3.aya kadar ayda bir EKO yapılmalıdır. Çünkü tromboprolaksinin zamanında verilmemesi morbidite ve ölümün ana nedenidir.

Koroner atardamar anevrizmaları sıklık sırasına göre en sık proksimal sol anterior desendan (LAD) ve proksimal sağ koroner atardamarda (SKA), sonrasında sırasıyla sol ana koroner atardamar (LMCA), sol sirkumfleks atardamar, distal sağ koroner atardamar (SKA) ve en az sıklıkta da sağ koroner atardamar (SKA) ile posterior inen koroner atardamar arasındaki bağlantı bölümünde izlenmektedir.

Anevrizmanın yerleşimi, genişlemesi ve lümeninde trombus olup olmadığı değerlendirilmelidir. Japonya rehberlerine göre, koroner atardamar çapının yerel genişlemesinin <4 mm olması ya da >5 yaş çocuklarda diğer kısımlara göre koroner atardamar çapının komşu kısımdan en çok 1,5 kat genişlikte olması genişleme ya da küçük anevrizma olarak kabul edilmiştir. Koroner atardamar çapının genişlemesinin >4 mm ancak <8 mm olması ya da >5 yaş çocuklarda diğer kısımlara göre koroner atardamar çapının komşu kısımdan 1,5-4 katı genişlikte olması orta büyüklükte anevrizma olarak kabul edilmiştir. Koroner atardamar çapının genişlemesinin >8 mm olması ya da >5 yaş çocuklarda diğer kısımlara göre koroner atardamar çapının komşu kısımdan 4 kat daha çok genişlikte olması büyük ya da dev anevrizma olarak kabul edilmiştir. Fakat bu ölçütlerde hastanın boyu

ya da vücut yüzey alanı esas alınmadığından vücut yüzey alanına göre hesaplanmış Z skorlarının kullanılması önerilmektedir (1. Çizelge).³³

1. Çizelge. Z skoru sınıflaması.

Z Skoru Sınıflaması	Değer
<u>Tutulum yok</u>	Her zaman <2
<u>Yalnızca genişleme</u>	2-2,5 ya da başlangıçta <2 iken izlemde >1 azalma
<u>Küçük anevrizma</u>	>2,5-<5
<u>Orta anevrizma</u>	>5-<10 ve en geniş çap < 8 mm
<u>Büyük ya da dev anevrizma</u>	>10 ya da en geniş çap >8 mm

Kawasaki hastalığında akut evrede hastaların %20'sinde sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile birlikte miyokardiyal tutulum mevcuttur ve koroner atardamar genişlemesi ile ilişkilidir.²⁵ Bu nedenle KH'den kuşkulanan hastalarda EKO ile incelemede ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyonlar mutlaka değerlendirilmenin bir parçası olmalıdır.

Girişimsel anjiyografi akut hastalıkta seyrek kullanılır. Transözefageal EKO, koroner tomografi anjiyografi (KTA) ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMKG) büyük çocuklarda ve adolesanlarda transtorasik EKO'nun yetersiz olduğu durumlarda koroner atardamarların görüntülenmesinde yararlı olabilir.^{34,35}

2.6.2.2. Kardiyak Dışı Bulgular

KH'nin diğer klinik bulguları; artirit, artralji, septik olmayan menenjit, steril piyüri, safra kesesi hidropsu, huzursuzluk ve karın ağrısıdır (2. Çizelge). Hastaların %5-10'unda hastalığın

akut döneminde ağrılı artirit ya da artralji görülebilir. Genellikle ayak bilekleri ya da diğer alt ekstremitte eklemlerini tutar. Steroid olmayan yangı karşıtı ilaçlara iyi yanıt verir.³⁶ Ciddi sensörinöral işitme kaybı seyrek ancak ciddi bir ardsorundur.³⁷ Sık görülen sindirim dizge semptomları hepatit, ishal, kusma, karın ağrısı ve safra kesesi hidropsudur. Pankreatit ve sarılık daha az sıklıkta görülmektedir. Genitoüriner bulgulardan üretrit sıktır, hidrosel ve fimozis daha az sıklıkta görülmektedir. Kas iskelet dizgesi bulgularından çok sayıda küçük interfalangeal eklemleri tutabilecek artirit ve artralji hastalığın ilk haftasında görülürken diz ve ayak bilekleri gibi büyük ağırlık taşıyan eklemler hastalığın ikinci üçüncü haftası tutulur.³⁸ Göğüs filminde bronş çevresinde ve interstisyumda infiltrat şeklinde bulgular görülür, nodüler infiltratlar ise seyrek. *Bacille Calmette-Guerin* (BCG) aşısının sık kullanıldığı ülkelerde aşının önceden yapıldığı bölgede kızarıklık ve endürasyon görülmesi sıktır.³⁹ Makrofaj etkinleşmesi sendromu (MAS) seyrek gelişir ve genellikle İVİG direnci ile ilişkilidir.⁴⁰

2. Çizelge. Kawasaki hastalığında görülen diğer klinik bulgular.

Sensörinöral işitme kaybı	Konjestif kalp yetersizliği
Üretrit, meatit, hidrosel	Miyokardit, perikardit, kapak yetersizlikleri, şok
Safra kesesi hidropsu	Koroner atardamar tutulumu
Hepatit, sarılık, pankreatit	Koroner olmayan orta çaptaki atardamarlarda anevrizmalar
Karın ağrısı, kusma, ishal	Aort kökü genişlemesi
Ön üveit	Periferik gangren
BCG aşısı yerinde kızarıklık ve endürasyon	Artirit ve eklem ağrısı
Grafide bronş çevresinde, interstisyel infiltratlar, pulmoner nodüller	Aşırı huzursuzluk
Septik olmayan menenjit	Fasiyal sinir felci
Genital bölgede döküntü	Retrofarengeal flegmon

2.7. Laboratuvar

Hastalığın akut döneminde matür olmayan ve matür granülosit hakimiyetinde beyaz küre yüksekliği görülür. Hastaların %50'sinde beyaz küre $>15.000/mm^3$ 'tür. Lökopeni ve lenfosit hakimiyeti ise başka bir tanıyı düşündürür.

Anemi, sık görülür. Sıklıkla anemi normokromik ve normositer olup yangı süreci bittiğinde düzelir.

Alyuvar çökme hızı (AÇH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut evre belirteçlerinde artış her olguda saptanır. CRP, AÇH'dan yangının azalmasıyla daha hızlı normale düzeye döner. AÇH, İVİG sağaltımı sonrasında yükselebileceğinden, İVİG ile sağaltılan hastalarda akut yangı sürecini yansıtan bir belirteç olarak görülmemelidir.¹⁷ Bu nedenle CRP, AÇH'a göre akut hastalığın sağaltımının ardından yangıyı yansıtmada daha yararlı bir belirteçtir.

Trombositoz, KH'nin karakteristik özelliğidir. Genellikle hastalığın 7. gününden sonra meydana gelir ve 3.haftada pik yapar (Ortalama $700000/mm^3$). Hastalığın 4-6. haftalarında çoğu olguda normale dönmesi beklenir. Trombositopeni seyrekdir ancak hastalığın ilk 1-2

haftalık döneminde görülebilir. Akut dönemde saptanan trombositopeni; koroner atardamar anevrizması ve yaygın damariçi pıhtılaşma (YDP) gelişimi açısından risk etmeni olabilir.

Serum transaminazları hastaların %40-60'ında hafif-orta derecede yüksektir, yaklaşık %10 hastada ise hafif hiperbilirubinemi görülebilir.^{41,42} Daha ağır seyreden ve uzamış hastalıkta hipoalbuminemi görülür.

İdrar tetkiki çocukların yaklaşık %80'inde piyüri olduğunu göstermiştir ancak bu bulgunun KH açısından özgünlüğü düşüktür.⁴³

KH akut döneminde plazma kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değerlerinde düşüklük izlenebilir.

2.8. Tanı

Klasik KH tanısı özgül klinik bulgu ya da laboratuvar testi olmadığından klinik ölçütlere dayanarak konulur. En az 5 gün süren ateş (ateşin çıktığı ilk gün ateşin birinci günü kabul edilir) ile birlikte temel klinik bulguların 5'inden en az 4'ünün saptanması ile konur (3. Çizelge). 4 ve üzeri sayıda temel klinik bulguyla birlikte özellikle el ve ayaklarda kızarıklık, şişkinlik varsa KH tanısı ateşin 4.gününde konabilir. KH tanılı birçok hastayı sağaltan deneyimli hekimler seyrek olgularda ateşin 3.gününde tanı koyabilir.

EKO ya da anjiyografik incelemede koroner atardamar tutulumu, en az beş gün süren ateş ve dörtten az temel ölçüt ile hasta tam olmayan Kawasaki hastalığı tanısı almaktadır (4. Çizelge).

3. Çizelge. Kawasaki hastalığı tanı ölçütleri.

<u>En az beş gün süren ateş</u>
<u>Aşağıda belirtilen özelliklerden en az dördünün varlığı</u> 1- Polimorfik ekzantem 2-Ekstremite değişiklikleri Akut: Avuç içi ve ayak tabanında kızarıklık, el ve ayaklarda ödem Subakut: İkinci ve üçüncü haftalarda el ve ayak parmak uçlarında soyulmalar 3- İki taraflı, eksüdalı olmayan konjunktiva kızarıklığı. 4- Dudak ve ağız değişiklikleri: Kırmızı, çatlamış dudaklar, faringeal ve oral mukozada kızarıklık, çilek görünümlü dil. 5- Genellikle tek taraflı olan, boyunda lenfadenopati (>1.5 cm)
<u>Benzer bulgulara neden olabilecek hastalıkların dışlanması</u>

2.9. Klinik Seyir

Kawasaki hastalığının klinik seyri akut, subakut ve iyileşme evreleri olmak üzere üç evreye ayrılır.

Akut Evre: Hastalığın ilk 10-14 günlük dönemini kapsar. Ateş ve diğer akut belirtilerin görüldüğü evredir. Hastalığın akut evresinde perikard, miyokard, endokard, kalp kapakları ve koroner atardamarlarda etkilenme olabilir.

Subakut evre: Hastalığın 11-25. günleri arasındaki dönemdir. Akut hastalık belirtilerinin azalması ile birlikte, iştahsızlık, huzursuzluk, konjesyon sürebilir. Bu evrede perineal

bölgede, el ve ayak parmak uçlarında soyulmalar vardır ve bu klinik bulgu hekim için uyarıcı niteliktedir. Trombositoz bu evrede ortaya çıkan laboratuvar bulgusudur. Koroner atardamar anevrizması ve koroner atardamar trombozuna bağlı ME ve ani ölüm riski çoktur.

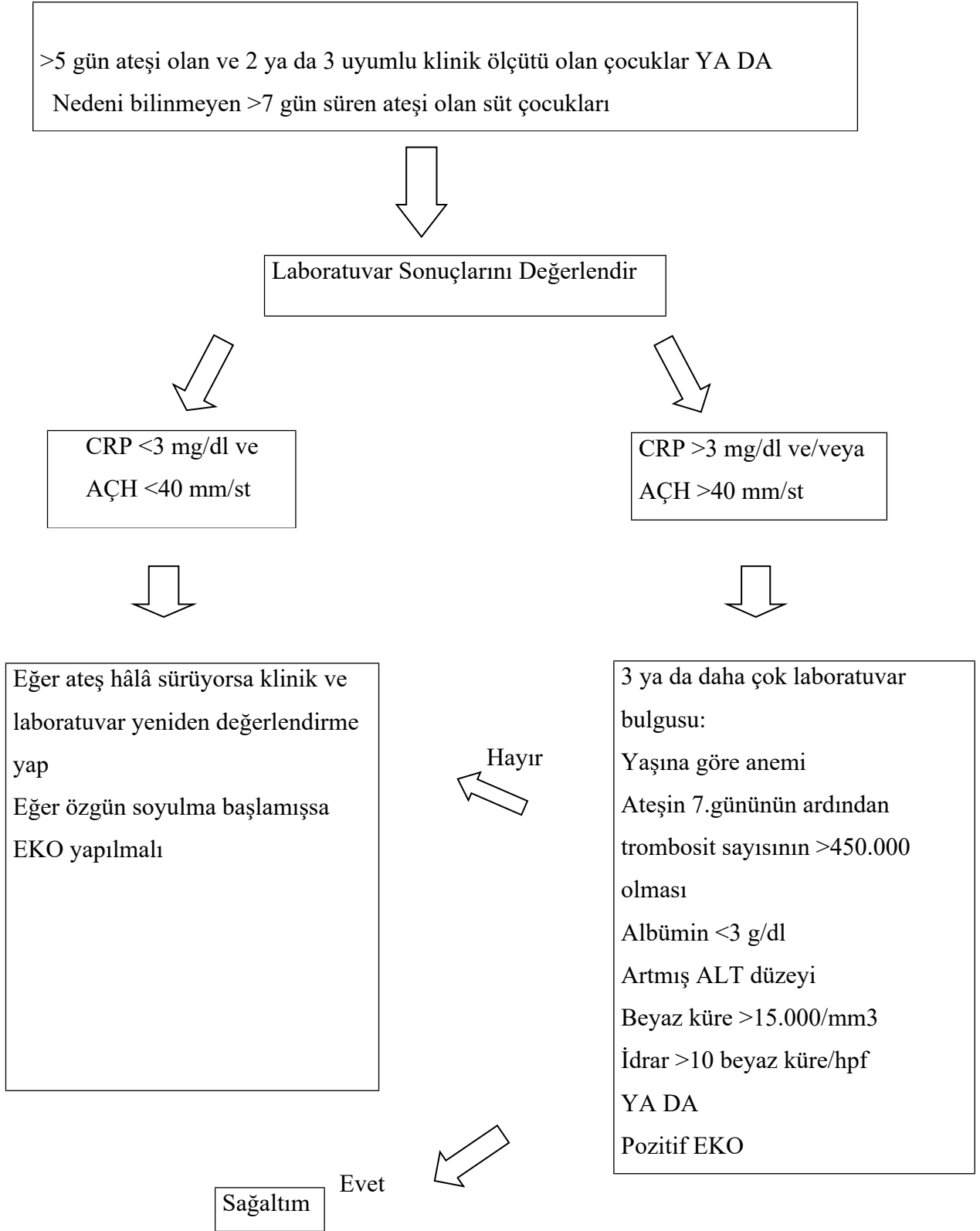
İyileşme evresi: Klinik bulguların kaybolmasından AÇH'ın normal değerlere inmesine kadar süren, sıklıkla hastalık başlangıcından 6-8 hafta sonra görülen dönemdir.

2.10. Tam Olmayan Kawasaki Hastalığı

En az beş gündür süren nedeni açıklanamayan ateş, iki ya da üç temel ölçüt ve destekleyici laboratuvar testleri varlığında tam olmayan Kawasaki hastalığı tanısı düşünülmeli ve ekokardiyografi yapılmalıdır (4. Çizelge). Çocukluk çağında uzamış nedeni bilinmeyen ateş bulunan olgularda hastalığın tanı ölçütlerinden herhangi birisi görülen hastalarda KH ayırıcı tanıda düşünülmelidir. EKO incelemesinde koroner atardamar tutulumu saptanması ile hastalara tanı konulur. Hastalığın ilk haftasında koroner atardamar genişlemesi genellikle EKO'da saptanamaz bu nedenle hastalığın ilk haftasında EKO'nun normal olması KH tanısını dışlamamalıdır. Tam olmayan KH tanılı özellikle göz ya da ağız mukozası değişiklikleri olmayan 6 aydan küçük süt çocuklarında tanıda önemli gecikmeler yaşanmaktadır.⁴⁴ Tam olmayan KH en sık süt çocuklarında görülmektedir, süt çocuklarının koroner atardamar tutulumu geliştirme olasılığı daha yüksektir. Laboratuvar bulguları ve kalp damar sekel oranı tam olmayan ve tam olgularda aynı oranda gözükmemektedir.

Altı aydan küçük süt çocuklarında uzamış ateş ve huzursuzluk KH'nin tek klinik bulgusu olabilir ve bu çocuklar koroner atardamar tutulumu açısından yüksek risk taşımaktadır. Büyük çocuklarda ve ergenlerde gecikmiş tanı sıklığı ve bu hastaların da koroner atardamar tutulumu açısından yüksek sıklığı vardır.⁴⁵ Süt çocuğunda ya da küçük çocukta bu hastalarda ateş ve piyüri görülmesi yanlış idrar yolu enfeksiyonu tanısı koydurur. Sonrasında görülen döküntü, kızamık gözler ve kırmızı dudaklar ise antibiyotik yan etkisine bağlanır. Uzamış ateşi olan süt çocuğunda huzursuzluk ve BOS'ta kültür negatif pleositoz görüldüğünde septik olmayan menenjit tanısı (hatta eğer antibiyotik verilmişse kısmen tedavi edilmiş menenjit olduğu düşünülür) konulur, KH tanısı göz ardı edilir. Ön planda sindirim dizge semptomları olan hastalar bazen cerrahi servislere başvururlar ve KH tanısı atlanabilir. Şok ile gelen hastalar bakteriyel sepsis ya da streptokokkal toksik şok sendromu tanısı alabilirler.

4. Çizelge. Kuşkulu tam olmayan KH'nin değerlendirilmesi.³²



2.11. Ayırıcı Tanı

Adenovirüs, enterovirüs, kızamık ve parvovirüs içeren etkenlerin neden olduğu döküntü ve konjunktivit ile giden viral enfeksiyonlarla ayırım ayırıcı tanıda düşünölmelidir. KH'de gözyaşı ya da eksüdalı konjunktivit yokluğu sık görölen viral enfeksiyonlardan ayırıda yardımcı olabilir.⁴⁶ Eksüdalı konjunktivit, eksüdalı farenjit, oral ülserler, splenomegali ve veziköloböllöz ya da peteşiyal döküntüler KH dışındaki tanıları düşöndürmelidir.

Kızamık, KH ile benzer klinik özelliklere sahiptir ve aşılammamış süt çocuğu ya da çocukta ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir. Eksüdalı konjunktivit, Koplik lekeleri, yüzde ve kulak arkası saçlı deride başlayan makölopapöler döküntü ve lökopeni varlığında kızamık düşönmelidir.

Klasik KH ile uyumlu klinik bulguları olan bir çocukta solunum yolunu tutan virüslerin örneğin respiratuar sinsitiyal virüs (RSV), metapnömovirüs, koronavirüs, parainfluenza virüs ya da influenza virüslerinin saptanması KH tanısını dışlamaz.⁴⁷

Ateşi olan bir çocukta eksüdalı farenjit, eksüdalı konjunktivit ve polimeraz zincir tepkimesi (PZT) çalışması ile nazofarengeal örneğin adenovirüs için pozitif olduğu hastalarda KH görölmesi çok seyrekdir. Eğer eksüdalı olmayan farenjiti olan bir hastada adenovirüs PZT ile saptanır ise KH yine de düşönmelidir.

KH bulguları olan çocuklarda hızlı streptokok testi ya da A grubu streptokok kültürü pozitif ise ve etkin antibiyotik sağaltımı ile 24-48 saatte klinik düzelme görölmediyse KH tanıda yeniden düşönmelidir. Kızılta hastalarda antibiyoterapiye hızlı yanıt söz konusudur.

5. Çizelge. Kawasaki hastalığında ayırıcı tanı.

Diğer virüs enfeksiyonları (enterovirus, adenovirus)
Kızamık
Stafilokok ve streptokok toksini ilişkili hastalıklar (kızıl ve toksik şok sendromu)
Bakteri servikal lenfadeniti
İlaç aşırı duyarlık reaksiyonu (Stevens-Johnson Sendromu)
Sistemik juvenil idiyopatik artrit
Kayalık Dağlar lekeli ateşi
Leptospiroz, tularemi.

2.12. Sağaltım

KH'de akut dönemde sağaltımın amacı, yangıyı azaltarak atardamar hasarını ve gelişebilecek trombozu önlemektir. Tam ve tam olmayan KH'nin başlangıç sağaltımında asetilsalisilik asit (ASA) ve bir kez yüksek doz İVİG kullanılır.⁴⁸ Tanı ölçütlerini karşılayan hastalara bir an önce sağaltım verilmelidir (3. Çizelge). Ateşi ve 4'ten az sayıda temel klinik bulgusu olan ve tam olmayan KH'den kuşku edilen olgular akış ağı çizelgelerine göre sağaltılmalıdır (4. Çizelge).

İVİG sağaltımının, tanı konulur konulmaz, geciktirilmeden, ateşin başlangıcını izleyen 10 gün içinde verilmesi önerilir. Geç tanı alan hastalara, ateşin 10.günüden sonra da sağaltım verilmelidir. AÇH ya da CRP yüksekliğinin (CRP >3mg/dl) gösterdiği, süregiden sistemik yangı ve eşlik eden açıklanamayan dirençli ateş ya da koroner atardamar anevrizması (Z skoru >2,5) varsa İVİG 10.günden sonra da verilmelidir. AÇH, İVİG sonrasında yükselebilir, bu nedenle İVİG sağaltımının etkisini değerlendirmede kullanılmamalıdır. Tek olarak süren yüksek AÇH düzeyi İVİG direnci bulgusu olarak yorumlanmamalıdır.

İVİG ile sağaltılan hastalarda, plasebo ile kıyaslandığında, yeni koroner atardamar tutulumu gelişiminde azalma görülmüştür.⁴⁸ İVİG'in sağaltımdaki etki düzeneği bilinmemektedir. İVİG'in genel bir yangı karşıtı etkisinin olduğu bilinir. İVİG, 2 g/kg, bir kez, 10-12 saatlik infüzyon şeklinde ASA ile birlikte verilmelidir.³²

Ateşin ilk 10 günü içindeki tam KH tanılı, 1984 Japonya Sağlık Bakanlığı ölçütleri kullanılarak tanı konulmuş olan çocuklarla yapılan çalışmada, 4 gün İVİG sağaltımı verilen ve 2.haftanın sonunda yalnızca ASA alan kümeler karşılaştırılmıştır. Yalnızca ASA alan kümede koroner atardamar tutulumu sıklığı %23'ken, birlikte İVİG ve ASA verilen kümede sıklık %8'dir; 7.hafta sonunda bu oran daha da düşük bulunmuştur.⁴⁹

Özellikle AB kan grubundaki olgularda, İVİG verilmesiyle Coombs (+) hemolitik anemi geliştiği görülmüştür.⁵⁰ İVİG verilmesi sonucunda septik olmayan menenjit gelişebilir, ancak kalıcı nörolojik sorun bırakmadan hızlıca iyileşir.⁵¹

KH tanısıyla yüksek doz İVİG sağaltımı alan çocuklarda kızamık, kabakulak ve suçiçeği aşılıları 9-11 ay süreyle ertelenmelidir.^{36,52} Kızamık enfeksiyonu riski yüksek olan çocuklarda aşılama yapılabilir, ancak serolojik olarak bağışıklık gösterilemezse, en az 11 ay sonra yeniden aşılama yapılmalıdır.

KH ilk 10 gün içinde yüksek doz İVİG ile sağaltılsa da, Japonya Sağlık Bakanlığı Z skoru ölçütlerine göre, olguların %20'sinde proksimal LAD ya da proksimal SKA'da geçici koroner atardamar genişlemesi, %5'inde koroner atardamar anevrizması (Z >2,5), %1'inde dev anevrizma geliştiği bildirilmiştir.⁴⁸

ASA, KH sağaltımında uzun yıllardır kullanılmaktadır. Yüksek dozda yangı karşıtı, düşük dozda trombosit karşıtı etkilerine karşın, ASA'nın koroner atardamar anevrizması sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir.⁵³ Hastalığın akut döneminde ASA, ABD'de 80-100 mg/kg/gün, Japonya ve Batı Avrupa'da 30-50 mg/kg/gün dozunda 6 saatte bir verilir. Hangi dozun diğerine üstün olduğuna ilişkin bir çalışma yoktur. Yüksek dozdaki sağaltımın ne kadar süreceğine ilişkin farklı merkezlerin farklı uygulamaları vardır. Ancak çoğu merkez ateş düştükten 48-72 saat sonra ASA dozunu azaltmaktadır. Doz azaltıldığında, 3-5 mg/kg/gün tek doz ASA sağaltımına geçilir ve hastalığın başlangıcından başlayarak 4-6 hafta koroner atardamar tutulumu gözlenmediyse ASA bu dozda kullanılır. Koroner atardamar genişlemesi ya da anevrizması olan çocuklarda uzun süreli ASA kullanılır.

Reye sendromu ASA'nın sağaltımda yaygın kullanımına karşın KH tanılı hastalar içinde oldukça seyrek görülen bir durumdur.⁵⁴ ASA alan çocuklar, suçiçeği ya da influenza virüsleriyle enfeksiyon geçirirse Reye sendromu riski söz konusudur. İnfluenza ve KH geçiren bir hastada, ASA verilmeden, yüksek doz İVİG ve ateşi için de asetaminofen gibi başka ateş düşürücü ilaçlar verilmelidir. En az 2 hafta süreyle başka bir trombosit karşıtı ilaç verilmesi düşünülmelidir.

Kortikosteroid diğer vaskülitlerde sağaltım seçeneği olsa da, KH'deki kullanımını tartışmalıdır.⁵⁵

Başlangıçta yüksek riskli hastalarda kortikosteroid ile birlikte standart doz İVİG verildiğinde koroner atardamar tutulumu gelişme riskinin azaldığı görülmüştür.⁵⁶ İVİG direnci riskinin yüksek olduğu Japon çocuklarda kortikosteroid sağaltımının İVİG ve ASA sağaltımına eklenmesi ve doz azaltılarak 2-3 hafta kullanılmasının koroner atardamar tutulumunu, ateş süresini ve yangıyı azalttığı belirtilmiştir.

KH'de akut dönemde plazmada yangı öncülü sitokin TNF-alfa yüksek düzeydedir. En yüksek TNF-alfa düzeyleri, koroner atardamar tutulumu gelişen hastalarda saptanmıştır. İnfliksimab, TNF-alfa'ya yüksek çekimle bağlanan, çocuk hastalarda onay almış ilk TNF-alfa karşıtı monoklonal antikordur. Çok sayıda olgu sunumu ve küçük dizilerde, yüksek dirençli KH olgularında yangıyı durdurmada başarıyla kullanımı gösterilmiştir.⁵⁷ Sağaltımın başlangıcında İVİG'in yanına infliksimab eklenmesi güvenlidir, ancak ateşin yinelemesini engellemez.

2.12.1. İVİG Direnci

KH tanılı hastaların yaklaşık %10-20'sinde İVİG verilmesinin bitmesinin en az 36 saat ardından ateş yeniden yükselebilir ya da hâlâ sürüyor olabilir. Bu durum İVİG direnci olarak tanımlanır.⁵⁸ Sağaltıma yanıtızlığın nedeninin immünolojik olarak açıklanamaması, İVİG'in etki düzeneğinin hâlâ tam olarak bilinmemesiyle ilişkili olabilir. İVİG'e yanıtta ve dirençte Fc gama reseptörlerindeki polimorfizmler gibi genetik etmenlerin etkisinin olduğu düşünölmektedir.⁵⁹

Geriye dönük çalışmalar doğrultusunda; İVİG sağaltımına yanıtızlığın öngörölebileceği klinik ve laboratuvar özellikler saptanmıştır. Bunlar <1 yaş, hastalığın ilk dört gününde sağaltıma başlanması, CRP ve serum transaminaz yüksekliği, kan sayımında sola kayma, trombositopeni ve hipoalbüminemidir. Birçok çalışma ilk doz İVİG sağaltımına yanıtızlığın, koroner atardamar tutulumu gelişme riskini artırdığını göstermiştir.⁶⁰ Bu nedenle, İVİG'e dirençli olabilecek ve başlangıç sağaltımında daha agresif davranmayı gerektirecek hastaları belirlemede skortlama sistemleri oluşturulmuştur. 2006 yılında Japonya'da 3 çalışma grubu İVİG direncini belirlemede skortlama sistemi tasarlamışlardır.⁶⁰⁻⁶² Ancak İVİG direnci ve

anevrizmalar için kullanılan Japon skorlama sistemleri Kuzey Amerika nüfusu üzerinde düşük özgülüğe sahipti.⁶³ Bu nedenle Japonya dışındaki yüksek riskli çocukların güvenilir araçlarla tanımlanması için ileri incelemeye ihtiyaç vardır.

Birçok deneyimli hekim İVİG direnci olan hastalarda yeniden 2 g/kg dozunda İVİG verilmesini önermektedir.³²

KH'nin başlangıç sağaltımına yanıt alınamayan hastalarda kortikosteroidler kullanılmıştır.⁵⁵ Birçok yapılan çalışma steroid ile İVİG direnci olan hastalarda semptomlarda düzelme ve koroner atardamar tutulumuna ilerlemede yavaşlama olduğunu göstermiştir.^{64,65}

Kobayashi ve arkadaşlarının yapmış olduğu 359 İVİG direnci olan hastaya dayanan damar içi prednizolon sonrası ağızdan sağaltım verilen (2 mg/kg/gün steroid başlanıp CRP normale döndükten sonra 2 haftada azaltılıp kesilerek) geriye dönük çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır.⁶⁶ İVİG ve prednizolon ile sağaltılan hastalarda dirençli ateş ya da yeniden yükselen ateş ve koroner atardamar tutulumu oranının yalnızca İVİG sağaltımı alanlara göre çok daha düşük oranda olduğu saptanmıştır. Birinci ya da ikinci doz İVİG sağaltımına yanıt vermeyen hastalara verilen farklı steroid rejimlerinin sonuçlarını kıyaslayan bir çalışma şimdiye kadar olmasa da uzun süre steroid kullanan hastalarda yapılan Japon çalışmalarında alınan olumlu sonuçların kalıcı olarak damardaki yangının baskılanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hem pulse hem de uzun dönem steroid sağaltımı kullanımı seçenekler arasında vardır.

Japon çalışmasında 2 doz İVİG verilmesine dirençli (her biri 2 g/kg) 20 KH tanılı çocuk infliksimab ile sağaltılmıştır ve 18 hastada belirgin klinik yanıt (%90) alınmıştır.⁶⁷ EKO ile saptanan koroner atardamar tutulumlarının hepsi sonrasında kaybolmuştur. Çalışma grubundaki hastaların hiçbirinde infliksimab ilişkili yan etki görülmemiştir.

Yapılan geriye dönük çalışmada İVİG dirençli hastalara ikinci doz İVİG ya da infliksimab verildiğinde, infliksimab alanların hastanede yatış sürelerinin daha kısa olduğu ve ateşli gün sayısının daha az olduğu ancak koroner atardamar tutulumunun ve yan etkilerin benzer olduğu görülmüştür.⁶⁸ Bu geriye dönük çalışmaları temel alarak dirençli hastalarda infliksimabın ikinci doz İVİG verilmesine alternatif olabileceği düşünülmelidir.

Siklosporin kalsinörin inhibitörüdür ve yüksek dirençli küçük bir hasta grubunda protokole göre uygulanıp izlendiğinde başarılı olduğu görülmüştür.⁶⁹ Japonya'da 2 doz İVİG alıp ateşi süren 28 çocukta siklosporin sağaltımı ile yapılan çalışmada 4-6 mg/kg/gün'den ağızdan doz başlandığında 3 gün sonrasında 18 hastanın (%64) ateşsiz olduğu saptanmıştır.⁷⁰ Ancak

yapılan bu küçük çalışmalar siklosporin ile az sayıda ciddi yan etki olduğunu da göstermektedir yine de ileri çalışmalara ihtiyaç olsa da yüksek dirençli hastalarda iyi bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

Bir olgu raporunda rekombinant, insan İnterlökin-1 (IL-1) reseptör antikörünün glikolize olmayan formu olan anakinranın yüksek dirençli KH sağaltımında başarılı kullanımını göstermiştir.⁷¹

İVİG sağaltımına dirençli olgularda plazma değişiminin etkili bir sağaltım olabileceği saptanmış ayrıca koroner atardamar anevrizması görülme sıklığında azalma gözlenmiştir.⁷² Riskleri nedeniyle bütün sağaltım seçeneklerinin başarısız olduğu hastalarda plazma değişimi yapılması düşünülmelidir.

2.12.2. Akut Miyokard İşlev Bozukluğu/Kalp Damar Dizgesi Şoku Sağaltımı

Kawasaki Hastalığı Şok Sendromu'nun (KHŞS) görülme sıklığı yaklaşık %7 oranındadır.^{28,29} KHŞS'deki şok genellikle orta düzeydedir, düşük laktat değerleri görülür ve inotropik ve vazopressör ilaçlar ile sağaltımı gerektirir.²⁸ Hemodinamik bozukluk diüretik ilaç ve vazopressör ilaçlar başlandığında genellikle hızlıca düzelse de akut sağaltımın ardından düşük derece ventriküler diyastolik fonksiyon bozukluğu sürebilir.²⁹ KHŞS nedenleri periferik damar direncini azaltan endojen moleküllerin salınımı, miyokard iskemisi olsa da olmasa da miyokardit nedeni miyokard fonksiyon bozukluğu ve kapiller sızıntı nedeniyle olabilse de altta yatan tam mekanizma hâlâ bilinmemektedir. KHŞS, genellikle daha da yüksek laboratuvar yangı değerleriyle ve daha yüksek koroner atardamar genişlemesi riskiyle ilişkilidir.^{25,29} Bu olgular İVİG sağaltımına dirençli olmaya daha eğilimlidir ve ek yangı karşıtı sağaltım gerekmektedir.^{25,29}

KHŞS hastalarına odaklanan klinik çalışma şimdiye kadar yapılmamıştır. Yayımlanan çoğu olgu sunumlarında sağaltım yönetimi pediatrik septik şok kılavuzlarına göre yapılmaktadır.⁷³ KHŞS, septik şoktaki patolojik damar genişlemesi, rölatif ve kesin hipovolemi, miyokardiyal fonksiyon bozukluğu ve değişen kan volümü dağılımı ile benzer patofizyoloji göstermektedir. Bu hastalarda hemodinamik stabilizasyonun önemli bir parçası İVİG verilmesi ile birlikte kan basıncını destekleyecek sıvı, inotropik ve vazoaaktif ilaçların başlanmasıdır.

2.12.3. Koroner Atardamar Anevrizması Olan Hastalarda Trombozun Önlenmesi ve Sağaltımı

Seyrek olan koroner atardamar anevrizması yırtılması dışında, akut hastalıkta en ciddi ardsorun ME ya da ani ölüme neden olan koroner atardamar anevrizmasının trombotik tıkanıklığıdır. Tromboza katkı sağlayan etmenler ciddi genişlemenin olduğu bölgelerde normal olmayan akımla birlikte trombositozun bulunması ve artmış trombosit adezyonu, yangı ve endotel fonksiyon bozukluğudur. Hızla genişleyen anevrizmalarda antitrombotik sağaltımın düzenlenmemesi akut hastalıkta ani kalp damar durumların yaşanmasının en önemli nedenidir. Ventriküler fonksiyonda ani kötüleşme ya da elektrokardiyografik bulgularda değişiklik koroner atardamar trombozu şüphesini artırmalıdır.

Trombosit karşıtı ilaçlar koroner atardamar anevrizması olan hastalarda terapötik sağaltım araçlarında standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Küçük koroner atardamar anevrizmalarında düşük doz ASA ile tek ilaç sağaltımı tromboz profilaksisi için yeterlidir. Orta ancak büyük ya da dev anevrizma olmayan hastalarda ASA sağaltımı ile birlikte adenozin difosfat (ADP) ilişkili trombosit etkinleşmesini engellemek için tienopiridin (klopidogrel gibi) verilmelidir.

İç lümen genişliği Z skoru >10 ya da ulaştığı en yüksek genişlik >8 mm, büyük ya da dev anevrizması olan hastalarda koroner atardamar anevrizması riski çok yüksektir. Etkilenen atardamar kısımlarında trombosit, pıhtılaşma etmenleri ve endotelin etkinleşmesi ile birlikte normal olmayan akım, bozulmuş duvar bütünlüğü koroner atardamar trombozu oluşumuna katkı sağlar. Zamanla darlık genellikle gelişir, darlık anevrizmanın proksimalini tuttuğunda akım türbülansı nedeniyle trombosit etkinleşmesine ve endotel fonksiyon bozukluğuna, darlık distali tuttuğunda tıkanıklığa ve kötüleşen staza neden olur. Hastalar trombosit karşıtı ve antikoagülan sağaltımın birleşimi ile sağaltılırlar. En sık düşük doz ASA ile birlikte International Normalized Ratio (INR) değeri 2-3 aralığında olması sağlanarak varfarin ya da düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılır.⁷⁴

Süt çocuklarında ve INR'nin yeterli oranda kontrol edilemediği daha büyük çocuklarda DMAH'ın sağaltım dozları ile antikoagülasyon, varfarin yerine tercih edilir. Anevrizmanın genişlemesi durduğunda ve hasta stabil olduğunda DMAH'dan varfarine geçiş düşünülebilir. Akut evre sırasında DMAH'ın yangı karşıtı özellikleri ek avantaj sağlayabilir.

İstisnai olarak yüksek koroner atardamar trombozu riski olan hastalarda daha agresif sağaltım seçenekleri kullanılabilir. Koroner atardamar trombozu için daha önce trombolitik sağaltımı gereken süt çocuğu ve çocuklarda belli bir süreliğine 3 ilaç kullanılabilir (ASA, tienopiridin ve antikoagülan sağaltım). Bu seçenek ile kanama riski daha çok olduğundan hekimler hasta bazında kar/zarar oranını gözetmelidir.

İbuprofen ve diğer bilinen ya da potansiyel siklooksijenaz yolu etkileyen steroid olmayan yangı karşıtı ilaçlar, ASA kullanan hastalarda ilacın etkinliğini azaltarak zararlı olabilir.

Atardamar lümeni tıkanan ya da tıkanmak üzere olan koroner atardamar trombozu trombolitik sağaltım ile sağaltılmalıdır ya da yeterli vücut kitlesi olanlarda kardiyak kateterizasyon ile koroner atardamar kan akımının mekanik restorasyonu sağlanmalıdır.

Doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) ile trombolitik sağaltım tıkanmış ya da tıkanmaya yakın koroner atardamar trombozunda süt çocuğu ve çocuklarda en sık kullanılan sağaltım seçeneğidir. tPA'nın en sık tercih edilen dozu 6 saatte 0,5 mg/kg/h'tir. Kanamayı önlemek, fibrinojen düzeyini >100 mg/dl ve trombosit sayısını >50.000/mm³ tutmak için koagülasyon verileri dikkatli izlenerek tPA düşük doz ASA ve düşük doz IV heparin (10 Ü/kg/h) ile birlikte verilmelidir.⁷⁵ tPA'nın tamamlanmasının ardından heparin dozu yaşa uygun olarak artırılır. tPA verilmesinin tamamlanmasının ardından EKO ile koroner atardamar trombüsü yeniden değerlendirilmelidir.

2.13. Uzun Süreli İzlem

Uzun süreli izleme akut hastalığın bitmesi sonrası bu da genellikle ateşin başlangıcından 4-6 hafta sonra semptom ve bulgular kaybolduğunda, koroner atardamar tutulumu maksimum genişliğe ve lümen boyutuna ulaştığında başlanır. Uzun süreli izlemin hedefleri uygun kalp damar sağlığı sağlarken tromboz ve miyokard iskemisini önlemektir. Miyokard iskemili seçilmiş hastalar, kateterizasyon ile revaskülarizasyon, koroner atardamar "bypass" cerrahisi seyrekten de kalp transplantasyonu adayı olabilirler.

Koroner atardamar tutulumu olan olgularda, akut dönemin ardından ölüm oranının yeni çalışmalarla artmış bulunması uzun dönem izlemin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.⁷⁶ Uzun dönem prognoz ve izlemede koroner atardamar tutulumunun ciddiyeti risk sınıflamasını belirlemektedir.

Risk sınıflaması öncelikle herhangi bir zamanda ve herhangi bir atardamar dalında hastanın ulaştığı en yüksek Z skoru değerine dayanmaktadır. Ayrıca o anki değerlendirmede herhangi bir atardamar dalındaki en yüksek Z skoru da dikkate alınır. Bu durum geçmişte ve o anki koroner atardamar tutulumunu temel alarak tromboz ve darlık riskleri ve yapılması gerekenlerle ilgili hekimlere yardımcı olmaktadır. KH'de uzun süreli izlem, Amerikan Kalp Birliği'nin (AHA) yayınladığı rehber ve öneriler doğrultusunda yapılmaktadır (6. Çizelge).³²

6. Çizelge. AHA uzun süreli izlem önerileri.³²

Risk Düzeyi	Kardiyolojik Değerlendirme Sıklığı (alfa)	Miyokardiyal İskemi Değerlendirmesi (β)	Kalp Damar Risk Etmeni Değerlendirmesi ve İzlemi (γ)	Fiziksel Aktivite Değerlendirmesi (δ)
1: Tutulum yok	4 hafta-12 ay içinde izlemiden çıkarılabilir.	Önerilmez	1.yılda değerlendirme	Her görüşmede teşvik edilir
2: Yalnızca genişleme	Eğer normale 1 yıl sonra izlemiden çıkar, eğer kalıcıysa her 2-5 senede bir değerlendirir	Önerilmez	1.yılda değerlendirme	Her görüşmede teşvik edilir
3.1: Küçük anevrizma, şu anda ya da kalıcı	6.ayda değerlendir sonra yılda bir	2-3 senede bir değerlendir	1.yılda değerlendirme	Her görüşmede teşvik edilir, ancak temaslı sporları kısıtla
3.2: Küçük anevrizma, normale dönmüş ya da yalnızca genişleme	1-3 senede bir değerlendirir	3-5 senede bir değerlendir	1.yılda değerlendirme sonra 2 yılda bir	Her görüşmede teşvik edilir
4.1: Orta anevrizma, şu anda ya da kalıcı	3.,6. ve 12.ayda değerlendir sonra yılda bir	1-3 senede bir değerlendir	1.yılda değerlendirme	Her görüşmede teşvik edilir, ancak temaslı sporları kısıtla, kişiye bağlı
4.2: Orta anevrizma, küçük anevrizmaya gerileyen	Yılda bir	2-3 senede bir değerlendir	Yılda bir değerlendirme	Her görüşmede teşvik edilir, ancak temaslı sporları kısıtla, kişiye bağlı
4.3: Orta anevrizma, normale dönmüş ya da yalnızca genişleme	1-2 yılda bir değerlendirir	2-4 senede bir değerlendir	2 yılda bir değerlendirme	Her görüşmede teşvik edilir, ancak temaslı sporları kısıtla, kişiye bağlı
5.1: Büyük ya da dev anevrizma, şu anda ya da kalıcı	3., 6., 9., 12. aylarda değerlendir ardından 3-6 ayda bir	6-12 ayda bir değerlendir	Her 6-12 ayda bir değerlendir	Her görüşmede teşvik edilir, ancak temaslı sporları kısıtla, kişiye bağlı

Risk Düzeyi	Kardiyolojik Değerlendirme Sıklığı (alfa)	Miyokardiyal İskemi Değerlendirmesi (β)	Kalp Damar Risk Etmeni Değerlendirmesi ve İzlemi (γ)	Fiziksel Aktivite Değerlendirmesi (δ)
5.2: Büyük ya da dev anevrizma, orta anevrizmaya gerileme	6-12 ayda bir değerlendirir	Yılda bir değerlendirir	Yılda bir değerlendirir	Her görüşmede teşvik edilir, ancak temaslı sporları kısıtla, kişiye bağlı
5.3: Büyük ya da dev anevrizma, küçük anevrizmaya gerilemiş	6-12 ayda bir değerlendirir	1-2 yılda bir değerlendirir	Yılda bir değerlendirir	Her görüşmede teşvik edilir, ancak temaslı sporları kısıtla, kişiye bağlı
5.4: Büyük ya da dev anevrizma, normale dönmüş ya da yalnızca genişleme	1-2 yılda bir değerlendirir	2-3 senede bir değerlendirir	2 yılda bir değerlendirir	Her görüşmede teşvik edilir, ancak temaslı sporları kısıtla, kişiye bağlı

6. Çizelge. AHA uzun süreli izlem önerileri.

alfa. Anamnez, fizik muayene, EKO ve elektrokardiyogramı içermelidir.

β. Stres EKO, stres elektrokardiyogram, stres ile manyetik rezonans perfüzyon görüntülemesi, stres ile nükleer tıp perfüzyon görüntülemelerini içerebilir.

γ. Her görüşmede genel sağlıklı yaşam tarzı danışmanlığı sağlanmalıdır

δ. Temaslı sporları kısıtlama antikoagülasyon ya da ikili trombosit karşıtı sağaltım alan hastalara uygulanır. Kişiye bağlı demekse hastanın kendisini zorlaması, gerçekleştirirken baskı hissetmesi, aşırı yorulması (kendisi, ailesi, antrenörleri tarafından) gibi durumlar dışında rahat yapabileceği aktivitelere izin olduğunu belirtmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Çocuk Kardiyoloji bilim dalları tarafından, Ağustos 2003 - Ocak 2019 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde Kawasaki hastalığı tanısıyla izlenen çocuk hastalara ilişkin verilerin geriye dönük olarak değerlendirilmesiyle yapıldı.

Verilere, hasta dosyaları ve hastanenin bilgi kayıt dizgesi (HUY ve *Nucleus* uygulamaları) kapsamındaki tıbbi bilgi kayıtları, hemşire gözlemleri, laboratuvar inceleme sonuçları, görüntüleme raporları, çıkış özetleri ve benzeri diğer kayıt belgeleri incelenerek ulaşıldı.

Araştırma kapsamındaki hastalar yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, tanı tarihi, başvuru yakınması, başvuru anında yaşamsal bulgular, laboratuvar bulguları, fizik inceleme, elektrokardiyografi ve EKO incelemelerine göre ayrılarak incelendi. Hastaların tam kan sayımı, biyokimya, akut evre belirteçleri (CRP, AÇH), görüntüleme (US, EKO) incelemeleri değerlendirildi. Hastalara hangi sağıaltımın verildiğı, sağıaltıma ne yanıt alındığı, izlemde bulguların nasıl olduğı incelendi.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NY, ABD) paket programıyla yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (25-75. persentil), kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Kümeler arasındaki farklılık normal dağılımlı sayısal değişkenler için student-t testi, normal dağılımlı olmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testiyle belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testiyle değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin değerlendirilmesinde, $p < 0.05$ değeri istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

2003-2019 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisinde Kawasaki hastalığı tanısı ile sağaltım verilen 130 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların izlem süresi $5,58 \pm 3,83$ yıl (1 ay-15 yıl 4 ay) idi. 82'si erkek (%63), 48'i kız (%37) olup erkek-kız oranı 1,7 idi. Tanı sırasındaki ortalama yaş 3.61 ± 2.58 yıl (ortanca 2,97 yıl; 2 ay-11 yıl 6 ay) olarak bulundu. Olguların 10'u <6 ay, 81'i 6 ay-5 yaş, 39'u ise >5 yaş grubundaydı. 47 hasta kış (%36,1), 44 hasta ilkbahar (%33,9), 22 hasta sonbahar (%16,9) ve 17 hasta yaz (%13,1) mevsiminde tanı aldı (7. Çizelge).

7. Çizelge. Kawasaki hastalığı tanısı alan olguların başvuru mevsimleri.

Mevsim	Hasta sayısı (n)
Kış	47 (%36,1)
İlkbahar	44 (%33,9)
Sonbahar	22 (%16,9)
Yaz	17 (%13,1)

8. Çizelge. KH tanılı olguların vücut ağırlığı, boy, kalp tepe atımı, kan basıncı değerleri.

Değişkenler	Ortalama \pm SS (En küçük-En büyük)
Vücut ağırlığı (kg)	$18,1 \pm 8,1$ (6,1-46)
Boy (cm)	$102,9 \pm 20,4$ (58-146)
Kalp tepe atımı (/dk)	$132,8 \pm 24,1$ (73-200)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	$95,6 \pm 9,6$ (76-125)
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	$57,8 \pm 7,2$ (39-90)

Hastalık başlangıcından sonra hastaneye başvuru günü ortalama $7,7 \pm 6$ gün (ortanca 6 gün; 1-21 gün) idi. Olguların 108'i (%83) hastalığın ilk 10 gününde (akut dönemde), 22'si (%17) ise hastalığın 10. gününden sonra (subakut dönemde) tanı aldı.

Tüm olgularda en az 5 gün süren ateş vardı. Hastane başvurusunda ateş dışında en sık yakınma döküntü (%56) idi. Başvuru sırasında ortalama vücut sıcaklığı $37,7 \pm 0,98^\circ\text{C}$ ($36-40^\circ\text{C}$) idi. Ortalama ateşli gün sayısı $9,5 \pm 4,1$ (5-22 gün) idi. Ateş dışındaki temel klinik bulgulara bakıldığında; olgularımızın %89,2'sinde dudak ve ağız mukozası değişiklikleri, %79,2'sinde döküntü, %79,2'sinde iki taraflı konjunktiva kızarıklığı, %72,3'ünde lenfadenopati ve %66,1'inde ekstremitte değişiklikleri olduğu görüldü (9. Çizelge).

9. Çizelge. Kawasaki hastalığı klinik bulgularının yaş gruplarına göre dağılımı.

	<6 ay (n:10)	6 ay-5 yaş (n:81)	>5 yaş (n:39)	Toplam (n:130)
Döküntü	6 (%60)	64 (%79)	33 (%84,6)	103 (%79,2)
Dudak ve ağız mukozası değişiklikleri	8 (%80)	73 (%90,1)	35 (%89,7)	116 (%89,2)
Ekstremitte değişiklikleri	4 (%40)	58 (%71,6)	24 (%61,5)	86 (%66,1)
Konjunktiva kızarıklığı	9 (%90)	63 (%77,7)	31 (%79,4)	103 (%79,2)
Servikal lenfadenopati	4 (%40)	57 (%70,3)	33 (%84,6)	94 (%72,3)

Hastalarda ateşten sonra ortaya çıkan ilk bulgu 74 (%56,9) hastada döküntü, 16 (%12,3) hastada lenfadenopati, 15 (%11,5) hastada konjunktiva kızarıklığı, 13 (%10) hastada dudak ve ağız mukozası değişiklikleri idi.

Doksan dört hasta tam (% 72,3), 36 hasta (% 27,7) tam olmayan Kawasaki hastalığı tanısı aldı (tam olmayan/tam oranı 0,38). Tam olmayan 36 olgudan 26'sı erkek (%72,2), 10'u kız (%27,8) olup erkek/kız oranı 2.6 idi. 5 olgu (%14) <6 ay, 21 olgu (%58) 6 ay-5 yaş, 10 olgu

(%28) >5 yaş aralıklarındaydı. Tam olmayan KH tanılı olguların %75'inde dudak ve ağız mukozası değişiklikleri, %63,8'inde iki taraflı konjunktiva kızarıklığı, %55,5'inde lenfadenopati, %38,8'inde döküntü ve %33,3'ünde ekstremitte değişiklikleri olduğu görüldü. Tam KH tanılı olguların ise %94,6'sında dudak ve ağız mukozası değişiklikleri ve döküntü, %85,1'inde iki taraflı konjunktiva kızarıklığı, %78,7'sinde lenfadenopati ve ekstremitte değişiklikleri olduğu görüldü.

Kardiyovasküler dizge muayenelerinde 16 hastada (%12,3) 1-2/6 şiddetinde sistolik üfürüm saptandı. Elektrokardiyografik değerlendirmede; 2 hastada dal bloğu, 1 hastada supraventriküler taşikardi (SVT) ve 1 hastada sağ aks mevcuttu.

Bir olgu ateş, kusma, karın ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Muayenesinde akut batın düşündürülen bulgular mevcuttu ve izlemde Kawasaki hastalığı şok sendromu (KHŞS) gelişti. İVİG sağaltımı sonrasında ateşi düştü ve sindirim dizgesi ilişkili bulgular düzeldi.

Otuz üç hastada (%25,3) koroner atardamar tutulumu saptandı, bunlardan 8 hastada (%6,1) koroner atardamar genişlemesi, 12 hastada (%9,2) küçük çapta koroner atardamar anevrizması, 7 hastada (%5,3) orta çapta koroner atardamar anevrizması ve 6 hastada (%4,6) ise dev çapta koroner atardamar anevrizması izlendi. En geniş koroner atardamar çapı 15 mm idi. Koroner atardamar tutulumu olan 33 olgudan 23'ü erkek (%69), 10'u kız (%31) olup erkek/kız oranı 2,3 bulundu. Koroner atardamar tutulumu saptanan olguların %69,6'sı 5 yaşın altındaydı. Koroner atardamar tutulumu olan olgulardan 21 hasta tam (%63), 12 hasta (%37) ise tam olmayan Kawasaki hastalığı tanısı almıştı (10. Çizelge). 94 tam Kawasaki hastalığı olgusundan 21'inde (%22) koroner atardamar tutulumu görülürken, 36 tam olmayan Kawasaki hastalığı olgusundan 12'sinde (%33) koroner atardamar tutulumu görüldü ve tam olmayan olguların tamamı erkekti. Akut dönemde tanı alan 108 olgunun %24'ünde (n=26), subakut dönemde tanı alan 22 olgunun %31,8'inde (n=7) koroner atardamar tutulumu görüldü.

Dev koroner atardamar anevrizması olan 6 olgunun 5'i erkek (%83), 1'i kız (%17) idi. 5 hasta tam (%83,4) iken 1 hasta (%16,6) tam olmayan Kawasaki hastalığı tanısı almıştı. 6 olgunun ortalama yaşı 3.78 ± 3.08 (11 ay-7 yaş 11 ay) idi. Dev anevrizmalar, 4 olguda sadece LAD'de, 1 olguda LAD ve SKA'da, 1 olguda LMCA, LAD ve SKA'da görüldü. Dev koroner atardamar anevrizması saptanan hastalarda KH'nin klinik bulgularından en sık görülen bulgu %100 (n=6) ile iki taraflı konjunktiva kızarıklığı idi. Bunun dışında %83 (n=5) ile dudak ve ağız mukozası değişiklikleri, %66,6 (n=4) ile ekstremitte değişiklikleri, döküntü ve

lenfadenopati görüldü. Tanı koydurucu bulgular dışında dev koroner atardamar anevrizması olan hastaların %33,3'ünde (n=2) kolestaz, %16,6'sında (n=1) aseptik menenjit ve hafif derecede perikard boşluğunda sıvı saptandı. Karaciğer, dalak büyümesi, artirit, safra kesesi hidropsu, pnömoni hastaların hiçbirinde yoktu.

	<i>Hasta 1</i>	<i>Hasta 2</i>	<i>Hasta 3</i>	<i>Hasta 4</i>	<i>Hasta 5</i>	<i>Hasta 6</i>	<i>Hasta 7</i>	<i>Hasta 8</i>
Yaş	7 yaş 11 ay	2 ay	1 yaş 9 ay	3 yaş 1 ay	7 yaş 5 ay	1 yaş	7 yaş 4 ay	8 ay
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Kız	Erkek	Kız
Ateşli gün sayısı	7	10	21	10	7	7	9	17
Ateş dışındaki tanı kriterleri	3/5	1/5	4/5	4/5	4/5	4/5	3/5	5/5
Tam/tam olmayan	tam olmayan	tam olmayan	tam	tam	tam	tam	tam olmayan	tam
Beyaz küre (/mm ³)	9.060	17.800	22.800	7.665	13.700	14.900	17.400	26.300
Hemoglobin (g/dl)	9,9	10,1	8,7	10,5	9,6	9,1	11,2	8,5
Trombosit (/mm ³)	799.000	454.000	794.000	503.400	387.000	59.200	391.000	691.000
Albümin (g/dl)	3,3	3,2	3,8	4	3,3	2,5	4	3,5
İVİG tekrarı	-	-	-	-	-	-	-	-
Koroner atardamar bulgusu /tutulumu	LAD: 7,5 mm SKA: 12 mm LMCA: 5 mm Dev KAA	LMCA: 4,3 mm Küçük KAA	LMCA: 8 mm LAD: 5 mm SKA: 5 mm Dev KAA	SKA: 5,1 mm LAD: 6,1 mm LMCA: 3,1 mm Dev KAA	LAD: 15 mm SKA: 4 mm LMCA: 4,6 mm Dev KAA	LMCA: 3 mm LAD: 3 mm Orta KAA	LMCA: 3 mm LAD: 3 mm Genişleme	LMCA: 4 mm Orta KAA

10. Çizelge. Koroner atardamar tutulumu olan olguların özellikleri.

(LMCA: sol ana koroner atardamar, SKA: sağ koroner atardamar, LAD: sol ön inen atardamar,
KAA: koroner atardamar anevrizması)

	<i>Hasta 9</i>	<i>Hasta 10</i>	<i>Hasta 11</i>	<i>Hasta 12</i>	<i>Hasta 13</i>	<i>Hasta 14</i>	<i>Hasta 15</i>	<i>Hasta 16</i>
Yaş	1 yaş 11 ay	7,5 yaş	5 ay	1 yaş 4 ay	1 yaş 5 ay	3 yaş 10 ay	8 yaş 5 ay	8 ay
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kız	Kız	Erkek	Erkek	Kız	Erkek
Ateşli gün sayısı	14	6	10	8	7	15	20	9
Ateş dışındaki tanı kriterleri	3/5	2/5	4/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/5
Tam/tam olmayan	tam olmayan	tam olmayan	tam	tam	tam	tam	tam	tam
Beyaz küre (/mm ³)	22.000	8.330	20.160	18.500	15.777	17.300	1.660	10.700
Hemoglobin (g/dl)	11,2	11,7	8	9,7	9,2	8,6	12,5	10
Trombosit (/mm ³)	324.000	226.000	281.700	519.000	453.300	801.000	424.000	449.000
Albümin (g/dl)	3,8	4,2	2,4	4,1	2,2	3,1	3,7	3,9
İVİG tekrarı	-	-	-	-	-	-	-	-
Koroner atardamar bulgusu /tutulumu 1	LMCA: 3 mm LAD: 3 mm Orta KAA	LMCA: 4,5 mm LAD: 3,8 mm SKA: 3,1 mm Küçük KAA	LMCA: 4 mm SKA: 3 mm Orta KAA	LAD: 2,7 mm Küçük KAA	LMCA: 4 mm Küçük KAA	LMCA: 4 mm Küçük KAA	LMCA: 5 mm Küçük KAA	LMCA: 2,5 mm Genişleme

10. Çizelge

	<i>Hasta 17</i>	<i>Hasta 18</i>	<i>Hasta 19</i>	<i>Hasta 20</i>	<i>Hasta 21</i>	<i>Hasta 22</i>	<i>Hasta 23</i>	<i>Hasta 24</i>
Yaş	6 yaş 5 ay	5 yaş	4 ay	4 ay	10 ay	11 ay	1 yaş 3 ay	3 yaş 10 ay
Cinsiyet	Kız	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
Ateşli gün sayısı	5	10	7	7	8	16	7	10
Ateş dışındaki tanı kriterleri	4/5	4/5	3/5	2/5	2/5	3/5	3/5	2/5
Tam/tam olmayan	tam	tam	tam olmayan	tam olmayan	tam olmayan	tam olmayan	tam olmayan	tam olmayan
Beyaz küre (/mm ³)	8.100	25.500	31.900	9.340	11.200	19.000	5.180	5.185
Hemoglobin (g/dl)	11	10	9,1	7,7	9,1	9,5	9,7	11
Trombosit (/mm ³)	90.000	299.000	1.167.000	337.000	179.000	957.000	166.000	263.000
Albümin (g/dl)	3,2	-	2,9	2,9	2,8	3,3	3,6	4,2
İVİG tekrarı	-	-	-	-	-	-	-	-
Koroner atardamar bulgusu /tutulumu	LMCA: 3,5 mm Küçük KAA	Dış merkezde koronerde genişleme saptanmış. Çap değeri yok.	LMCA: 3 mm Küçük KAA	SKA: 4 mm LAD: 2 mm Orta KAA	LMCA: 5 mm Orta KAA	LMCA: 3,3 mm SKA: 3 mm LAD: 3 mm Küçük KAA	LMCA: 3 mm Genişleme	LMCA: 4 mm Küçük KAA

10. Çizelge

	<i>Hasta 25</i>	<i>Hasta 26</i>	<i>Hasta 27</i>	<i>Hasta 28</i>	<i>Hasta 29</i>	<i>Hasta 30</i>	<i>Hasta 31</i>	<i>Hasta 32</i>	<i>Hasta 33</i>
Yaş	5 ay	11 ay	1 yaş 8 ay	2 yaş 9 ay	3 yaş 3 ay	5 yaş 9 ay	5 yaş 9 ay	6 yaş 4 ay	2 ay
Cinsiyet	Kız	Erkek	Kız	Kız	Erkek	Erkek	Kız	Erkek	Erkek
Ateşli gün sayısı	16	19	10	5	9	6	7	11	12
Ateş dışındaki tanı kriterleri	4/5	4/5	4/5	5/5	4/5	4/5	5/5	4/5	2/5
Tam/tam olmayan	tam	tam	tam	tam	tam	tam	tam	tam	tam olmayan
Beyaz küre (/mm ³)	26.300	7.200	16.800	16.600	12.048	16.000	22.500	16.400	26.700
Hemoglobin (g/dl)	8,9	9,8	10,7	11,3	12,3	10,7	8,9	9,6	8,2
Trombosit (/mm ³)	702.000	258.000	729.000	396.000	344.800	254.000	658.000	540.000	969.000
Albümin (g/dl)	2,7	3,6	4,3	3,7	3,7	2,7	3	2,8	3,2
İVİG tekrarı	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Koroner atardamar bulgusu /tutulumu	LMCA: 3,5 mm LAD: 3,5 mm Orta KAA	LAD: 5 mm Dev KAA	LMCA: 5 mm LAD: 4,5 mm SKA: 3,9 mm Dev KAA	LMCA: 2,4 mm Genişleme	Dış merkezde LMCA'da genişleme saptanmış. Çap değeri yok.	LMCA: 3,5 mm Genişleme	LAD: 2,7 mm Küçük KAA	LMCA: 4 mm Küçük KAA	LMCA: 2,1 mm SKA: 1,9 mm Genişleme

10. Çizelge

Taburculuk öncesi değerlendirilmede 102 (%78.4) hastanın ekokardiyografik incelemesinde koroner atardamarlar normal olarak değerlendirildi. Taburculuk sonrası birinci ayda yapılan kontrol ekokardiyografik incelemede bu oran; %85,3, altıncı ayda %91,5, birinci yılda ise %93 idi.

11. Çizelge. Hastaların ilk ekokardiyografik inceleme sonuçları.

	n	%	Ek patoloji	n	%
Koroner atardamar tutulumu yok	97	74,7	Yok	79	81,46
			Hafif MY	8	8,24
			Hafif MY + hafif derecede perikard boşluğunda sıvı	1	1,03
			Hafif derecede perikard boşluğunda sıvı	6	6,18
			Sekundum ASD + hafif derecede perikard boşluğunda sıvı	1	1,03
			Ebstein anomalisi + orta TY, sekundum ASD	1	1,03
			Eser MY + PFO	1	1,03
Koroner atardamar tutulumu var	33	25,3	Yok	16	48,49
			PFO	2	6,06
			Hafif MY	5	15,15
			Hafif derecede perikard boşluğunda sıvı	7	21,21
			Hafif MY + hafif derecede perikard boşluğunda sıvı	1	3,03
			Sekundum ASD	1	3,03
			VSD + ASD	1	3,03

12. Çizelge. Kardiyovasküler tutulumu olan hastalar.

	n (%)
Toplam hasta sayısı	130 (%100)
Toplam koroner atardamar tutulumu	33 (%25,3)
<i>-Koroner genişleme</i>	8 (%6,1)
<i>-Koroner atardamar anevrizması</i>	25 (%19,2)
<i>-Küçük anevrizma</i>	12 (%9,2)
<i>-Orta anevrizma</i>	7 (%5,3)
<i>-Dev anevrizma</i>	6 (%4,6)
Kapak tutulumu	17 (%13)
Perikard boşluğunda sıvı	16 (%12,3)

13. Çizelge. Koroner atardamar tutulumu olan hastalarda koroner atardamar çapları.

	Koroner atardamar çapı ortalama±SS (mm)	Koroner atardamar çapı Z skoru ortalama±SS
LMCA	3,74±1,17 (2,1-8,0)	3,57±2,84 (0,03-15,26)
LAD	4,21±3,09 (2,0-15,0)	8,11±8,56 (-0,40-35,89)
SKA	3,6±2,49 (1,8-12,0)	4,88±5,68 (0,30-22,20)

Diğer klinik bulgulara bakıldığında; 34 hastada (%26,1) huzursuzluk, 37 hastada (%28,4) perineal bölgede soyulmalar, 7 hastada (%5,3) artirit, 20 hastada (%15,3) ishal, idrar tetkiki yapılan 120 hastadan 17 hastada (%13) steril piyüri, 4 hastada (%3) BCG aşısı yerinde kızarıklık ve 3 hastada (%2,3) epileptik nöbet olduğu görüldü. Batın ultrasonografisi yapılan 97 olgudan 20'sinde (%20,6) safra kesesi hidropsu saptandı. 6 hastaya başvuru sırasında tetkik edilirken lomber ponksiyon yapıldı ve aseptik menenjit ile uyumlu olarak değerlendirildi. 1 hastada pnömoni vardı. Hastaların 15'inde (%11,5) karaciğer ve dalak büyümesi mevcuttu. (14. Çizelge)

Tam olmayan Kawasaki hastalarının 12'sinde (%33,3) huzursuzluk, 5'inde (%13,8) karaciğer, dalak büyümesi ve perineal bölgede soyulmalar, 4'ünde (%11,1) steril piyüri, 8'inde (%22,2) ishal, 5'inde (%13,8) safra kesesi hidropsu ve 2'sinde (%5,5) aseptik menenjit saptandı.

14. Çizelge. Kawasaki hastalığı tanılı olgularda kardiyak olmayan bulgular.

<i>Klinik bulgu</i>	<i>Sayı</i>	<i>%</i>
Perineal bölgede soyulma	37	28,4
Huzursuzluk	34	26,1
Safra kesesi hidropsu	20	20,6
İshal	20	15,3
Steril piyüri	17	13
Karaciğer ve dalak büyümesi	15	11,5
Artirit	7	5,3
Aseptik menenjit	6	4,6
BCG aşısı yerinde kızarıklık	4	3
Nöbet geçirme	3	2,3
Kolestaz	2	1,5
Pankreatit	1	0,7
Pnömoni	1	0,7

Hastaların laboratuvar incelemeleri değerlendirildiğinde; 75 hastada (%57,6) normositer anemi (<11 g/dl), 41 hastada (%31,5) trombositoz (>450.000/mm³), 9 hastada (%6,9) trombositopeni (<150.000/mm³), 66 hastada (%50,7) beyaz küre yüksekliği (>15.000/mm³), 100 hastada (%78,1) AÇH yüksekliği (>20 mm/st), 121 hastada (%96,8) CRP yüksekliği (>0,5 mg/l), 63 hastamızda (%48,4) sodyum düşüklüğü (≤135 mmol/l) olduğu görüldü. 35 hastamızda (%26,9) transaminaz yüksekliği vardı. 11 hastamızda (%8,4) kolestaz tablosu görüldü (15. Çizelge). 1 hastada EBV VCA IgM, 1 hastada ise CMV IgM ve IgG olmak üzere toplam 2 hastada viral belirteçler pozitif saptandı. Hastaların trombosit değerlerinin

450.000/mm³'ün altına inme süresi ortalama 26,9 gün olarak tespit edildi. Hastaların laboratuvar incelemeleri 16. Çizelge'de değerlendirilmiştir.

Tam ve tam olmayan KH tanılı olgular laboratuvar parametreleri (ortalama hemoglobin değeri, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, CRP, AÇH, albümin, bilirubin, sodyum, HDL düzeyleri) açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde; 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (20. Çizelge).

Yüz yirmi beş hastaya (%96,1) hastaneye yatırılarak sağaltım verildi. Hastanede yatış süresi 3-18 gün, ortalama 7,6±3,4 gün idi. Koroner atardamar tutulumu olan hastaların hastanede yatış süresi olmayanlara göre daha uzun olup iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık vardı.

15. Çizelge. Başyuruda laboratuvar anormalliklerinin değerlendirilmesi.

	Hasta sayısı (n)	Görülme sıklığı (%)
CRP yüksekliği (>5 mg/l)*	121	%96,8
HDL düşüklüğü (<40 mg/dl)**	85	%88,5
AÇH yüksekliği (>20 mm/st)***	100	%78,1
Anemi (<11 g/dl)	75	%57,6
Beyaz küre yüksekliği (>15.000/mm ³)	66	%50,7
Sodyum düşüklüğü (≤135 mmol/l)****	63	%48,4
Hipoalbüminemi (< 3,5 g/dl)*****	57	%45
Trombositoz (>450.000/mm ³)	41	%31,5
Transaminaz yüksekliği	35	%26,9
Direkt bilirubin yüksekliği	11	%8,4
Trombositopeni (<150.000/mm ³)	9	%6,9

*130 hastamızın 125'inin CRP verilerine ulaşıldı.

**130 hastamızın 96'sının HDL verilerine ulaşıldı.

***130 hastamızın 128'inin AÇH verilerine ulaşıldı.

****130 hastamızın 123'ünün sodyum verilerine ulaşıldı.

*****130 hastamızın 124'ünün albümin verilerine ulaşıldı.

16. Çizelge. Hastaların laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.

Laboratuvar incelemeleri	ortalama±SS	(en düşük-en yüksek)
Hemoglobin (g/dl)	10,4±1,32	(6,5-13,5)
Trombosit sayısı (/mm³)	393.866±196.256	(30.900-1.167.000)
Beyaz küre sayısı (/mm³)	15.788±7.110	(1.660-36.360)
Nötrofil sayısı (/mm³)	10.725±6.191	(5-30.624)
Lenfosit sayısı (/mm³)	3.489±2.585	(400-16.800)
AÇH (mm/st)*	47,5±31,4	(2-170)
CRP (mg/l)**	12,5±8,6	(0,1-38,5)
Albümin (g/dl)***	3,5±0,6	(1,6-5,1)
Bilirubin (mg/dl)	0,62±1,37	(0,05-10,70)
Sodyum (mEq/l)****	135,1±3,4	(122-142)
HDL (mg/dl)*****	19,9±14,7	(0,1-66)
AST (IU/l)	39,4±39,2	(10-311)
ALT (IU/l)	44,2±53,1	(7-309)

***130 hastamızın 128'inin AÇH verilerine ulaşıldı.**

****130 hastamızın 125'inin CRP verilerine ulaşıldı.**

*****130 hastamızın 124'ünün albümin verilerine ulaşıldı.**

******130 hastamızın 123'ünün sodyum verilerine ulaşıldı.**

*******130 hastamızın 96'sının HDL verilerine ulaşıldı.**

17. Çizelge. Koroner atardamar tutulumu olan - olmayan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Koroner atardamar tutulumu olan olgular (n:33)	Koroner atardamar tutulumu olmayan olgular (n:97)	p
AÇH (mm/st)*	49,00 (31,00-79,00)	39,00 (24,00-66,50)	0,256
CRP (mg/l)**	15,41±10,04	11,61±7,96	0,032
Beyaz küre sayısı (/mm³)	16.400 (9.200-21.080)	14.900 (10.497-19.700)	0,864
Nötrofil sayısı (/mm³)	9.968 (5.760-13.450)	9.640 (6.600-13.800)	0,936
Lenfosit sayısı (/mm³)	2.850 (1.800-5.753)	3.020 (1.575-4.270)	0,694
Hemoglobin (g/dl)	9,88±1,19	10,69±1,31	0,002
Trombosit (/mm³)	480.769±269.823	364.302±154.948	0,024
Albümin (g/dl)***	3,38±0,55	3,54±0,66	0,219
Bilirubin (mg/dl)	0,24 (0,14-0,40)	0,30 (0,19-0,40)	0,423
Sodyum (mmol/l)****	135,04±2,67	135,24±3,68	0,777
HDL (mg/dl)*****	16,00 (7,00-29,00)	16,00 (9,00-27,50)	0,767

*130 hastamızın 128'inin AÇH verilerine ulaşıldı.

**130 hastamızın 125'inin CRP verilerine ulaşıldı.

***130 hastamızın 124'ünün albümin verilerine ulaşıldı.

****130 hastamızın 123'ünün sodyum verilerine ulaşıldı.

*****130 hastamızın 96'sının HDL verilerine ulaşıldı.

18. Çizelge. Koroner atardamar tutulumu olan - olmayan olguların karşılaştırılması.

	Koroner atardamar tutulumu olan olgular (n:33)	Koroner atardamar tutulumu olmayan olgular (n:97)	p
Cinsiyet	23/33 erkek	59/97 erkek	0,482
Tanı yaşı (yıl)	1,75 (0,77-5,75)	3,25 (1,76-5,58)	0,049
Ateşli gün sayısı	9,00 (7,00-13,00)	8,00 (6,22-11,00)	0,554
Döküntü	23/33	80/97	0,119
Dudak ve ağız mukozası değişiklikleri	27/33	89/97	0,113
Ekstremitte değişiklikleri	23/33	63/97	0,620
Konjunktiva kızarıklığı	29/33	74/97	0,158
Servikal lenfadenopati	18/33	76/97	0,009

19. Çizelge. Koroner atardamar tutulumu olan-olmayan olguların laboratuvar bulgularının sıklığının karşılaştırılması.

	Koroner atardamar tutulumu olan olgular (n:33)	Koroner atardamar tutulumu olmayan olgular (n:97)	p
Beyaz küre yüksekliği (>15.000 /mm³)	19/33	46/97	0,367
Nötrofil yüksekliği (>%80)	6/33	22/97	0,589
Lenfopeni (yaşına göre)	10/33	31/97	0,860
Hemoglobin düşüklüğü (<11 g/dl)	25/33	50/97	0,015
Trombositoz (>450.000/mm³)	15/33	26/97	0,114
Trombositopeni (<150.000/mm³)	2/33	7/97	0,114
AÇH yüksekliği (>20 mm/st)	25/31	75/97	0,698
CRP yüksekliği (>0,5 mg/l)	32/32	89/93	0,235
Hipoalbüminemi (<3,5 g/dl)	17/32	40/92	0,348
Hiponatremi (≤135 mmol/l)	20/33	42/90	0,097
HDL düşüklüğü (<40 mg/dl)	20/23	65/73	0,785
AST yüksekliği (>100 IU/l)	1/33	6/97	0,490
ALT yüksekliği (>100 IU/l)	3/33	11/97	0,720

20. Çizelge. Tam – tam olmayan olguların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Tam olgular (n:94)	Tam olmayan olgular (n:36)	p
Cinsiyet	56/94 erkek	26/36 erkek	0,257
Tanı yaşı (yıl)	3,08 (1,64-5,75)	2,50 (1,41-5,28)	0,254
Ateşli gün sayısı	8,00 (6,00-11,00)	8,00 (7,00-11,00)	0,539
Koroner atardamar tutulumu (n)	21/94	12/36	0,288
Koroner atardamar anevrizması (n)	16/94	9/36	0,433
AÇH (mm/st) *	43,00 (24,00-71,00)	37,00 (22,00-60,00)	0,400
CRP (mg/l)**	13,07±9,26	11,35±6,84	0,320
Beyaz küre (/mm³)	15.750 (10.183-20.115)	14.610 (10.250-17.890)	0,473
Nötrofil (/mm³)	9.865 (6.315-14.075)	8.575 (6.432-12.462)	0,277
Lenfosit (/mm³)	2.932 (1.602-4.065)	3.024 (2.028-5.532)	0,240
Hemoglobin (g/dl)	10,52±1,28	10,39±1,44	0,598
Trombosit (/mm³)	383.904±169.093	419.880±254.997	0,437
Albümin (g/dl)***	3,49±0,64	3,51±0,62	0,881
Bilirubin (mg/dl)	0,28 (0,15-0,40)	0,28 (0,20-0,40)	0,814
Sodyum (mmol/l)****	135,14±3,61	135,30±2,97	0,813
HDL (mg/dl)*****	13,00 (9,00-23,75)	19,00 (13,00-29,00)	0,105

***130 hastamızın 128'inin AÇH verilerine ulaşıldı.**

****130 hastamızın 125'inin CRP verilerine ulaşıldı.**

*****130 hastamızın 124'ünün albümin verilerine ulaşıldı.**

******130 hastamızın 123'ünün sodyum verilerine ulaşıldı.**

*******130 hastamızın 96'sının HDL verilerine ulaşıldı.**

Kawasaki hastalığı tanısıyla izlenen 130 olgunun 124'üne 2 g/kg dozunda İVİG sağaltımı ve 118 olguya 80-100 mg/kg/gün, 4 dozda asetil salisilik asit sağaltımı verildi. 12 olguya 3-4 mg/kg/gün'den trombosit karşıtı dozda asetil salisilik asit sağaltımı başlandı. Trombosit karşıtı dozda sağaltım başlanan 12 olgudan 5 olguya subakut dönemde hastalık sınırlanmışken tanı aldıkları için, 3 olguya kolestaz ve transaminaz yüksekliği nedeniyle, 1 olguya KHŞS nedeniyle, 1 olguya trombositopeni ve INR uzunluğu nedeniyle, 2 olguya da bilinmeyen nedenlerden dolayı yangı karşıtı dozdan sağaltım başlanamadı. Sağaltım hastalık başlangıcından ortalama $8,0 \pm 3,3$ (4-20) gün sonra verildi. İVİG almayan 6 olgunun tümü subakut dönemde başvuran ve akut faz reaktanları negatif olup ateşi mevcut olmayan hastalardı. İVİG almayan 6 olgudan 1'inde başvuru anında koroner genişleme vardı, izlemde 3 ay sonra normal boyutlarına geriledi. 100 hasta (%76,9) hastalık akut döneminde, 24 hasta (%18,4) subakut dönemde İVİG sağaltımı aldı. Ateşi ilk 48 saatte düşmeyen 15 olguya 2.doz İVİG sağaltımı verildi, bunlardan 1 olguya 2.doz İVİG ve sonrasında yüksek doz metilprednizolon sağaltımı verildi. 15 olgunun tümünde İVİG'e yanıt alındı. ASA sağaltımı yangı karşıtı dozda başlanan olgularda $5,4 \pm 2,8$ (2-20) gün sonra 3-5 mg/kg/gün dozuna inildi, sonraki kontrollerde EKO'da koroner atardamar tutulumunun düzeldiği görüldükten sonra ilaç kesildi. Koroner atardamar anevrizması olan 2 hastaya antikoagülan sağaltım amaçlı ağızdan varfarin uygulandı.

Uzun süreli izlemde koroner atardamar tutulumunun izlemlere düzenli gelen 3 hastada (%2,3) sürdüğü görüldü. Bunlardan 2 olguda koroner atardamar anevrizması sürmekte iken diğer 1 olguda ise koroner atardamar genişlemesi sürmektedir.

Koroner atardamar anevrizması süren olgulardan birinde tanidan 1 ay sonra yapılan EKO'da LAD'de anevrizma ve trombüs izlenip hastaya varfarin ve atorvastatin başlanmıştı. 1,5 ay sonra yapılan kontrol ekokardiyografik görüntüleme trombüs izlenmedi. 1 yıl sonra ise anjiyografi miyokard perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Miyokardiyal iskemi bulguları ve LAD'de dev anevrizma görüldü. Sağaltıma kaptopril eklendi. Ardından 1,5 yıl sonra yeniden LAD'de trombüs saptandı. Antitrombotik tedavilere rağmen trombüste küçülme olmaması üzerine hastaya koroner by-pass cerrahisi yapıldı. İşlem başarılı olan hastanın izlemleri sürmektedir.

İki olguda (%1,5) ilk tanıdan 1 ve 2 ay sonra olmak üzere hastalık tekrarına rastlandı. Bu 2 olguya 2 g/kg dozunda İVİG infüzyonu verildi, yatırılarak sağaltım verilen bu 2 hastanın ateşleri izlemde düştü. Olgularımızın tümü yaşamakta ve izlemleri sürmektedir.

4. TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı; en az 5 gün süren ateş, boyunda lenfadenopati, döküntü, dudak ve ağız mukozası değişiklikleri, ekstremitte değişiklikleri ve iki taraflı pürülan olmayan konjunktiva kızarıklığı ile karakterize, çoğunlukla 5 yaş altı çocukları etkileyen, etiyojisi bilinmeyen akut sistemik bir vaskülitir. KH sistemik bir vaskülit olduğu için temel olarak koroner atardamarlar etkilenmekte ve sağaltım verilmeyen olguların %15-25'inde koroner atardamar tutulumu gelişmektedir. Çocukluk çağında Henoch Schönlein vaskülitinden sonra en sık görülen vaskülit olup gelişmiş ülkelerde akut romatizmal ateşi geride bırakarak en sık görülen edinsel kalp hastalığı nedeni olmuştur.¹

Ölüm nedeni, neredeyse tüm olgularda kardiyak nedenlerden dolayıdır. Ölüm oranı, ateşin başlangıcından sonraki 15-45.günlerde en yüksektir ancak ME sonucu ani ölüm, koroner atardamar anevrizması ve darlığı olan olgularda erişkin dönemde yıllar sonra bile görülebilir.

Kawasaki hastalığı bütün dünyada görülmesine rağmen özellikle Japonya'da daha sık olarak bildirilmektedir. Hastanemiz Doğu Marmara ve Batı Karadeniz bölgesinde KH tanısı alan çocuklara sağaltım verilen ve takibi yapılan en büyük merkezdir. 2003 yılından günümüze merkezimizde izlemi yapılan 130 hastamızın bulunduğu çalışmada en uzun süre ile izlenen hastanın izlem süresi 15 yıl 4 ay idi. Hem bölgemizde hem de Türkiye'de hastalığın görülme sıklığı bilinmemektedir.

Hastalık epidemiyolojisini konu alan çalışmalarda hastalığın mevsimsel özellik gösterdiği ve daha çok kış ve ilkbahar aylarında gözlemlendiği gösterilmiştir.¹¹ Ülkemizde yapılan 41 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %39'u ilkbahar ve %11'i kış aylarında tanı almıştır.¹³ Çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olarak olguların % 36,1'i kış, % 33,9'u ilkbahar, % 16,9'u sonbahar ve % 13,1'i yaz ayında tanı almıştır. Çalışmamızda hastalığın viral enfeksiyonların daha çok görüldüğü kış ve ilkbahar aylarında tanı alması, etiyojide enfeksiyöz bir etkenin olabileceğini desteklemektedir.

KH, yapılan çalışmalarda erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmekte ve %76 oranında 5 yaş altı çocukları etkilemektedir.^{8,11,32} Ülkemizden bir çalışmada 41 hastanın 24'ü erkek, 17'si kız ve erkek/kız oranı 1.41 bulunmuştur.¹³

Çalışmamızda kliniğimizde tanı alan hastaların erkek/kız oranı 1,7 olup (82 erkek, 48 kız) hastaların %70'i 5 yaşın altındaydı. Özellikle hastaların büyük çoğunluğunun 5 yaşın altında olduğu, 3 aydan küçük ve 5 yaşın üstündeki çocuklarda daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın yaşları 2 ay-11 yıl 6 ay arasında değişmekte ve ortalama tanı yaşı $3,61 \pm 2,97$ yıl olup literatür ile uyumlu bulundu. Tam olmayan olguların, özellikle süt çocukluğu döneminde sık olduğu ve yaş ortalamalarının, tam KH olanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür.³²

KH'da ateş; tipik olarak sürekli karakterde ve yüksek seyretmektedir. ($>39^{\circ}\text{C}$ - 40°C).³² Hastalarımızda başvuru sırasındaki ortalama vücut ısısı $37,7 \pm 0,98^{\circ}\text{C}$ bulunmuştur. Hastalarımızın tümünün en az 5 gün süren ateşi vardı. Ülkemizde yapılan bir çalışmada; ateşin uzun sürmesi koroner atardamar anevrizması gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.⁷⁷ Çalışmamızda koroner atardamar tutulumu olan hastaların ateşli gün süresinin ortanca değeri 9 (7-13 gün) gün olup, koroner atardamar tutulumu olmayan hastalara göre (ortanca 8 (6-11 gün) gün) daha uzun bulundu. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Klasik KH tanısı klinik bulgulara dayanarak konulur. Klinik bulguların tümü genellikle akut dönemde görülmektedir. Ateş dışında en sık görülen klinik bulgu genellikle döküntü olup değişik kaynaklarda farklı bildirilmektedir. de La Harpe ve ark.² yaptıkları çalışmada en sık klinik bulguyu döküntü (%85) olarak saptamıştır. Bu klinik bulguyu dudak ve ağız mukozası değişikliği (%77,8), konjunktiva kızarıklığı (%76,8) ve ekstremitelerde değişiklikleri (%69,9) sırasıyla takip etmektedir. Çalışmada en az görülen klinik bulgu servikal lenfadenopatidir (%65,7). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Şahin ve ark.¹³ yaptığı çalışmada, en sık iki taraflı konjunktiva kızarıklığı (%97,6) ardından dudak ve ağız mukozası değişikliği (%92,7) görülürken, Bozabalı ve ark.¹⁴ yaptığı çalışmada ise en sık döküntü (%89) görülmüştür. Bozlu ve ark.¹⁵ ile Topçu ve ark.¹⁶ yaptıkları çalışmada en sık klinik bulgu dudak ve ağız mukozası değişikliği olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, ülkemizde yapılan bazı çalışmalarla uyumlu olarak en sık görülen klinik bulgu dudak ve ağız mukozası değişikliğiydi (%89,2). Bu klinik bulguyu %79,2 oranı ile döküntü ve iki taraflı konjunktiva kızarıklığı izlemekteydi.

KH'da servikal lenfadenopati varlığı değişkendir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda servikal lenfadenopati %46,9-%93,2 oranında saptanmıştır.^{13,15,16} Çalışmamızda

hastaların %72,3'ünde servikal lenfadenopati saptanmış olup literatürle uyumludur. Çalışmamızda en az sıklıkta görülen klinik bulgu ise ekstremitte değişiklikleriydi (% 66,1).

Akut evre, hastalığın ilk 10 günlük dönemini, subakut evre ise 11-25 günlük dönemini kapsamaktadır. Şahin ve ark.¹³ yaptığı çalışmada hastaların %82,9'unun akut dönemde tanı aldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hastaların % 83'ü (n=108) akut, % 17'si (n=22) subakut dönemde tanı almıştır.

Huzursuzluk akut dönemde sıklıkla gözlenen bir bulgu olup ana tanı kriterlerinin dışında, kardiyak dışı bulgular arasında yer almaktadır. Hastalarımızın % 85'inde huzursuzluk mevcuttu.

Safra kesesi hidropsu, safra kesesinin enfeksiyöz olmayan bir yangısıdır. Türkiye'de yapılan 44 olgu içeren bir çalışmada safra kesesi hidropsu %2,2 oranında görülmüş.¹⁵ Çalışmamızda ultrasonografi yapılan 97 hastadan 20'sinde (% 20,6) safra kesesi hidropsu saptanmış olup Uzak Doğu toplumları literatürü ile uyumlu olarak değerlendirildi.

BCG aşısı yapılan bölgede kızarıklık ya da kabuklanma KH'nın tanı kriterleri arasında olmamasına rağmen hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızda dört hastada BCG aşısı yerinde kızarıklık vardı.

Ateşi olup idrar kültüründe üremesi olmayan ya da antibiyotik sağaltımına rağmen piyürisi süren hastalarda ayırıcı tanıda KH düşünülmelidir. İdrar analizinde steril piyüri %80 olguda görülür ancak bu bulgu KH için özgün değildir.⁴³ Şahin ve ark.¹³ yaptıkları çalışmada steril piyüri 3 olguda (%7,3) görülmüştür. Çalışmamızda ise 17 hastada (%13) steril piyüri vardı.

Aseptik menenjit KH'nın tanısız rehberinde görülebilen bir bulgu olarak tanımlanmış olup normal BOS proteini ve glukozu ile birlikte BOS'ta tek çekirdekli hücre hakimiyeti olması ve BOS kültüründe üreme olmaması olarak tanımlanır.³² Şahin ve ark.¹³ yaptığı çalışmada ise hastaların %4,9'unda aseptik menenjit bulunmuştur. Çalışmamızda ateş ve huzursuzluk yakınmaları ile başvurup tetkik aşamasında lomber ponksiyon yapılan 6 olgunun (%4,6) tümünde aseptik menenjit saptandı.

Kas iskelet dizgesi bulgularından çok sayıda küçük interfalangeal eklemleri tutan artirit ve artralji hastalığın ilk haftasında görülürken diz ve ayak bilekleri gibi büyük

ağırlık taşıyan eklemler hastalığın ikinci ve üçüncü haftasında tutulur.³⁸ Ece ve ark.⁷⁸ yaptıkları çalışmada % 38,4 (n=5) hastada artirit saptamışlardır. Çalışmamızda %5,3 (n=7) hastada artirit bulguları vardı.

Ciddi sensörinöral işitme kaybı nadir ancak ciddi bir ardsorundur.³⁷ Vaskülit nöropatisine bağlı olarak iç kulak duvarı damarlarının ve kohleanın yangısı sonucu oluşur. Bütün hastaların akut ve subakut fazda BERA (beyin sapı uyarılmış cevap odyometrisi) ile incelendiği 115 KH tanılı hastayı kapsayan bir çalışmada sensörinöral işitme kaybı %33 oranında bulunmuştur. Araştırmacılar hastalığın ilk 30 günü içinde ve altı ay sonrasında olmak üzere BERA ile işitme testi yapılmasını önermişlerdir.⁷⁹ Geriye dönük olarak incelenen çalışmamızda Kawasaki hastalarına işitme testi yapılmadığı için bir veri elde edilememiştir.

Kawasaki hastalığı akut döneminde beyaz küre yüksekliği ve sola kayma sıktır (32). Olgularımızın laboratuvar bulguları incelendiğinde beyaz küre sayısı %50,7 olguda $15.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde (ortalama $15.788\pm 7.110/\text{mm}^3$) olup literatür ile uyumluydu. Beyaz küre sayısı, koroner atardamar tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek saptansa da, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Anemi sık görülen bir laboratuvar bulgusu olup normositerdir. Çalışmamızda, olguların %57,6'sında normositer anemi (ortalama hemoglobin değeri: $10,4\pm 1,32$ g/dl) vardı. Koroner atardamar tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında hemoglobin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Çalışmamızda, tanı sırasındaki trombosit sayısı, olguların %31,5'inde $450.000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde iken, ortalama trombosit sayısı $393.866\pm 196.256/\text{mm}^3$ idi. Koroner atardamar tutulumu olan ve olmayan hastalar trombosit sayısı açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Çalışmamız anemi ve trombosit yüksekliğinin koroner atardamar tutulumu ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlarla uyumludur.⁷⁷

Alyuvar çökeltme hızı (AÇH) ve C reaktif protein (CRP) gibi akut faz belirteçlerinde artış, beklenen laboratuvar bulguları olup hastalık başlangıcından 6-10 hafta sonra normal düzeylere iner.³² Hastalarımızın % 81,6'sında alyuvar çökeltme hızı ortalama $47,5\pm 31,4$ mm/st (2-170) olup literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi. Olguların % 96,8'inde CRP yüksekliği mevcut olup ortalama C reaktif protein $12,5\pm 8,6$ mg/l (0,1-38,5) idi. Çalışmamızda koroner atardamar

tutulumu olan hastalarda ortalama AÇH ve CRP değerleri tutulum olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde AÇH yüksekliği anlamlı değilken, CRP yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda en az beş gün süren ateş ile birlikte temel klinik bulguların 5'inden en az 4'ünün saptanmasıyla hastalara tam KH tanısı konulmuştur. Tam olmayan KH'de hastalığın beklenen tüm bulguları görülmediğinden tanı aşamasında zorluklarla karşılaşılmaktadır. Uzamış ve açıklanamayan ateşi olup temel klinik bulgulardan 2 ya da 3 tanesi olan çocuklarda tam olmayan KH mutlaka akla gelmeli ve ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Ekokardiyografide koroner atardamar tutulumu olmasa da, destekleyici laboratuvar bulguları ile tam olmayan KH tanısı konulabilir. Tam olmayan KH en sık süt çocuklarında görülmektedir, süt çocuklarında koroner atardamar tutulumu gelişme olasılığı daha yüksektir. Ancak tüm yaş gruplarında kalp damar sekel oranı tam olmayan ve tam olgularda aynı oranda gözükmemektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada tam olmayan KH sıklığı % 19,8 olarak bulunmuştur.⁸ Ülkemizde Bozlu ve ark.¹⁵ yaptıkları çalışmada bu oran % 13,6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki 130 olgudan 36'sı (% 27,7) tam olmayan KH tanısı aldı. Bu olguların 26'sı erkek (%72,2), 10'u kız (%27,8) olup %38'i 2 yaşından küçüktü. Çalışmamızda, tam olmayan KH oranının ülkemizde yapılan çalışmalara göre daha yüksek olması, hastalığa karşı artmış farkındalık ve klinik tecrübe ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda, tam olmayan KH tanısı alan olgu sayısında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmasa da özellikle 2009 yılından itibaren artış gözlemlendi. Bu artışın, epidemiyolojik bir sonuç ya da artmış farkındalığa bağlı olabileceği düşünüldü. Ha ve ark.⁸⁰ yaptıkları çalışmada tam ve tam olmayan olguların laboratuvar parametrelerini karşılaştırdıklarında; iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Koroner atardamar tutulumu olan olgularda ise tam olmayan grupta akut ve subakut dönemde hemoglobin yaşa göre düşük, tam olan grupta ise subakut dönemde trombosit yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda tam ve tam olmayan KH tanılı olgular laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde; 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Karaciğer enzimleri hastaların %40-60'ında hafif ve orta derecede yüksektir. Kolestaz olguların %10'unda görülmektedir. Hipoalbuminemi sık olup daha ciddi ve

uzun süren akut hastalıkta görülmektedir.³² de La Harpe ve ark.² yapmış olduğu 207 hasta içeren çalışmada sindirim dizge semptomları bulunan hastaların oranı %58,4 (n=121) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda başvuru esnasında 20 hastada ishal, 20 hastada safra kesesi hidropsu, 35 hastada transaminaz yüksekliği ve 11 hastada kolestaz saptanmış olup sindirim dizge semptomları bulunan hastaların toplam oranı %66,1 (n=86) olarak literatür ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda hastaların %45'inde (n=57) hipoalbuminemi (< 3,5 g/dl) görüldü.

de La Harpe ve ark.² sindirim dizge semptomları dışında solunum dizgesi semptomlarını %30,4 (n=60) oranında saptamışlardır. Çalışmamızda ise bu oran oldukça azdır. 1 hastada pnömoni, 1 hastada hafif plevral efüzyon tespit edildi.

Japonya'da yapılan 31675 hasta içeren çalışmada akut faz döneminde 2696 hastada (%8,5), Polonya'da yapılan 27 hasta içeren bir çalışmada 9 hastada (%33,3), Cezayir'de yapılan 133 hasta içeren bir çalışmada ise 30 hastada (%22,5) koroner atardamar tutulumu saptanmıştır.^{8,81,82} ABD'de ırksal farklılıkların kardiyak tutulum ile ilişkili bulunmadığı üçer yıllık dört dönemi kapsayan çalışmada; koroner atardamar anevrizması %2,25-3,2 oranında görülmüştür.⁸³ Ülkemizde Şahin ve ark.¹³ 41 hasta içeren çalışmasında 25 hastada (%60,9) koroner tutulum tespit edilmiştir. Bozlu ve ark.¹⁵ 44 hastalık seride 6 hastada koroner atardamar anevrizması (%13,6), 5 hastada koroner atardamar genişlemesi (%11,4) ve 5 hastada perikard boşluğunda sıvı (%11,4) gözlemlenmiştir. Binnetoğlu ve ark.⁸⁴ 24 hasta içeren çalışmasında ise 3 hastada (%12,5) koroner atardamarlarda genişleme saptanmıştır. Çalışmamızda; 33 olguda (%25,3) koroner atardamar tutulumu saptandı. Çalışmamızda koroner atardamar tutulumu saptanan 33 olgunun tamamında başvuru anında tutulum vardı. Tanı alıp sağaltım aldıktan sonra hiçbir olguda yeni koroner atardamar tutulumu olmadı. 2 olguda koroner atardamar tutulumu sağaltıma rağmen gerilemeyip ilerleme gösterdi. Koroner atardamar tutulumu olan olgulardan 25'inde (%19,2) anevrizma, 8'inde (%6,1) genişleme izlendi. Çalışmamızda, AHA'nın önerdiği ve koroner atardamarlarının vücut yüzey alanına göre değerlendirildiği Z skorlama sistemini kullandık.³² 25 anevrizma olgusundan 12 hastada küçük, 7 hastada orta dereceli, 6 hastada ise dev anevrizmalar mevcuttu. Japonya'da yapılan bir çalışmada KH'da daha küçük yaş grubunda ve erkek cinsiyette koroner atardamar tutulumunun daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.⁸⁵ Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak

olguların %69'u erkekti. İki yaş altı olgularda koroner atardamar tutulumu sıklığı %54,5, 6 ay altı olgularda ise %60 idi. Çalışmamızda koroner atardamar tutulumu olan olguların ortanca yaşı 1,75 (0,77-5,75 yıl) yıl olup daha küçük yaş grubunda koroner atardamar tutulumunun daha sık olduğu görüldü. Yaş ile koroner atardamar tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Koroner atardamar tutulumu olan olgulardan 22 olguda yalnızca sol koroner atardamar, 10 olguda hem sol hem sağ koroner atardamar tutulumu vardı. Kalan 1 olgu ise dış merkezde tanı almış, koroner atardamarda genişleme olarak raporlanmış, yaptığımız kontrol ekokardiyografi normal olarak raporlanmıştır, hangi damarın tutulduğu bilinmemektedir. de La Harpe ve ark.² yaptıkları çalışma ile uyumlu olarak çalışmamızda sol koroner atardamar sağ koroner atardamara göre daha fazla sıklıkta tutulmuştur.

Çalışmamızda koroner atardamar tutulumu olan hastaların yaklaşık %63,6'sı (n=94) tam KH idi. Literatürde tam olmayan KH olgularında koroner atardamar tutulumunun daha fazla sıklıkta görüldüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur.⁸⁶ Çalışmamızda; 94 tam KH olgusundan 21 hastada (%22) koroner atardamar tutulumu görülürken, 36 tam olmayan KH olgusundan 12 hastada (%33) koroner atardamar tutulumu görülmüştür. Tam olmayan KH olgularında koroner atardamar tutulumu daha yüksek oranda görülse de istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı. Bu durum; tanı zorluğu nedeniyle daha geç tanı alan ve geç sağaltım verilen tam olmayan KH olgularında erken tanının ve zamanında sağaltım verilmesinin önemini göstermektedir.

ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışmada akut dönemde %23-27 oranında mitral yetersizlik saptanmıştır.²⁵ Ülkemizde Şahin ve ark.¹³ yaptığı çalışmada 3 (%7.3) hastada mitral yetersizlik, 2 hastada (%4,8) mitral yetersizlik ve perikard boşluğunda sıvı birlikte saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların % 13'ünde kapak tutulumu (16 olguda mitral yetersizlik, 1 olguda triküspit yetersizliği) ve %12,3'ünde (n=16) perikard boşluğunda sıvı tespit edildi.

KH sağaltımında İVİG (2 g/kg) ve asetilsalisilik asit (80-100 mg/kg/gün) verilmektedir. KH'de koroner atardamar tutulumu, akut dönem ve hastalık uzun süreli izleminde, ölüm oranını ve prognozu etkileyen en önemli etmendir. Hastalığın ilk 10 günü içinde özellikle İVİG kullanımının, koroner atardamar anevrizması

gelişme riskini %25'ten %3'e belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir.⁸⁷

Çalışmamızda olguların 100'üne akut dönemde olmak üzere toplam 124 olguya İVİG sağaltımı verildi. Amerikan Kalp Birliği hastalığın 10. gününden sonra, ateş halen sürüyorsa, sağaltım vererek bu oranı daha da azaltmak hedeflenmelidir. Bunu sağlamak için uzun süren ateşi olan hastalarda KH açısından şüpheli olup hastalığı ayırıcı tanıda mutlaka düşünmek gerekmektedir.

Beş milimetreden küçük genişlemelerin genellikle düzeldiği bildirilmektedir. Çalışmamızda ilk ekokardiyografik değerlendirmelere göre koroner atardamar tutulumu olan 33 hastanın taburculuk öncesi yapılan değerlendirmede %84,8'sinde (n=28), 2.ay sonunda %42,4'ünde (n=14), 1.yılın sonunda ise %27,2'sinde (n=9) tutulumun sürdüğü görülmüştür. Günümüzde uzun süreli izlemde koroner atardamar tutulumunun izlemlere düzenli gelen 3 hastada (%2,3) süreklilik gösterdiği görülürken bunlardan 2 olguda dev koroner atardamar anevrizması (1'ine LAD'de trombüs ve miyokardiyal iskemi gelişmesi üzerine koroner "bypass" cerrahisi uygulandı), 1 olguda ise genişleme sürmektedir. 3 hasta izlemlere gelmediğinden klinik sonuçları bilinmemektedir.

KH'da ateş İVİG infüzyonu bitiminden sonra 48 saat sürebilir.³² Hastaların yaklaşık %10-20'sinde İVİG infüzyonunun sonlandıktan 36 saatlik sonra ateş yeniden yükselebilir ya da hâlâ sürüyor olabilir. Bu durum İVİG direnci olarak tanımlanır.⁵⁸ Olgularımızda sağaltım sonrası ateş 15 hasta dışında sağaltım başlandıktan sonraki 48 saat içinde normale döndü. Çalışmamızda; ateşi ilk 48 saatte düşmeyen 15 olgu (%12) bulunmakta olup bu oran literatür ile uyumludur.⁵⁸ Bu olgulara 2. doz İVİG sağaltımı verildi, bunlardan 1 olguya 2.doz İVİG ve sonrasında yüksek doz metilprednizolon sağaltımı birlikte verildi. İVİG direnci olan 15 olgunun tümünde sağaltıma yanıt alındı.

KH'nin yineleme oranı Japonya'dan yapılan bir çalışmada %3,5, ABD'de yapılan bir çalışmada %1,7 oranında bildirilmiştir.^{8,12} Çalışmamızda %1,5 oranında (n=2) hastalık tekrarına rastlanmış olup bu oran literatür ile uyumlu bulunmuştur. KH'de ölüm, kardiyovasküler dizge ard sorunlarına bağlı olarak gelişmektedir. Ölüm oranı Japonya'da % 0,015, ABD'de ise yaklaşık % 0,17'dir.^{8,17} Olgularımızın tümü yaşamakta ve izlemleri sürmektedir.

KH geçiren çocukların takibi konusunda çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. İzlem çalışmaları daha çok koroner atardamar tutulumu olan çocuklar ile ilgilidir. Koroner atardamar tutulumu olmayan çocukların izlem planı konusunda net bir görüş birliği yoktur. Ancak koroner atardamar tutulumu olsun ya da olmasın, KH tanısı almış tüm çocuklar yaşamlarının ileri dönemlerinde obezite, anormal lipid profili, hipertansiyon gibi sorunlarla daha sık karşılaşmakta olup endotel fonksiyon bozukluğu, ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı açısından risk altındadırlar. Ayrıca koroner atardamar anevrizması zaman içerisinde düzeliyor normal boyutlarına dönen hastalarda atardamar duvarının yapısı ve fonksiyonu bozulduğundan zaman içerisinde darlık ya da tıkanıklık gelişme ihtimali de vardır.^{32,88} Bu nedenle koroner tutulumu hiç olmamış olanlar ve koroner tutulumu olup normal boyutlarına gerileyenler dahil tanı almış tüm hastaların uzun dönem izlemi büyük önem taşımaktadır.

Sonuç olarak çalışmamız 130 olgu ile ülkemizde şimdiye kadar yayınlanmış en geniş olgu serisini içeren çalışma olup literatür ile de uyumlu veriler elde edilmiştir. Ülkemizde hastalığın görülme sıklığı ve epidemiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Görülme sıklığını ve epidemiyolojik özellikleri saptamak için diğer merkezlerde yapılacak daha geniş olgu serilerine ve daha uzun süreli izlemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

7. SONUÇLAR

1. Çalışmamızdaki hastaların izlem süresi $5,58 \pm 3,83$ yıl (1 ay-15 yıl 4 ay) olarak saptandı.
2. Çalışmamızdaki hastaların 82'si erkek (%63), 48'i kız (%37) olup erkek-kız oranı 1.7 bulundu.
3. Hastaların tanı sırasındaki ortalama yaşları $3,61 \pm 2,97$ yıl (2 ay-11 yıl 6 ay) olarak bulundu. Olguların 10'u <6 ay, 81'i 6 ay-5 yaş, 39'u ise >5 yaş grubundaydı.
4. Çalışmamızdaki 47 hasta kış (%36,1), 44 hasta ilkbahar (%33,9), 22 hasta sonbahar (%16,9) ve 17 hasta yaz (%13,1) mevsiminde tanı aldı.
5. Çalışmamızda hastalık başlangıcından sonra hastaneye başvuru günü ortalama $7,7 \pm 6$ gün olarak bulundu. Olguların 108'i (%83) hastalığın ilk 10 gününde (akut dönemde), 22'si (%17) ise hastalığın 10. gününden sonra (subakut dönemde) tanı aldı.
6. Çalışmamızdaki tüm olgularda en az 5 gün süren ateş saptandı. Hastane başvurusunda ateş dışında en sık yakınma döküntü (%56) olarak bulundu. Ateş dışındaki temel klinik bulgulara bakıldığında; olgularımızın %89,2'sinde dudak ve ağız mukozası değişiklikleri, %79,2'sinde döküntü, %79,2'sinde iki taraflı konjunktiva kızarıklığı, %72,3'ünde lenfadenopati ve %66,1'inde ekstremitte değişiklikleri olduğu tespit edildi.
7. Çalışmamızdaki hastaların başvuru sırasında ortalama vücut sıcaklığı $37,7 \pm 0,98$ °C (36-40 °C) olarak saptandı. Ortalama ateşli gün sayısı $9,5 \pm 4,1$ (5-22 gün) gün olarak bulundu.
8. Çalışmamızdaki 94 hastanın tam (% 72,3), 36 hastanın (% 27,7) tam olmayan Kawasaki hastalığı tanısı aldığı tespit edildi. Tam olmayan 36 olgudan 26'sı erkek (%72,2), 10'u kız (%27,8) olup erkek/kız oranı 2.6 olarak bulundu. 5 olgu (%14) <6 ay, 21 olgu (%58) 6 ay-5 yaş, 10 olgu (%28) >5 yaş aralıklarında saptandı.

9. Çalışmamızdaki tam olmayan KH tanılı olguların %75'inde dudak ve ağız mukozası değişiklikleri, %63,8'inde iki taraflı konjunktiva kızarıklığı, %55,5'inde lenfadenopati, %38,8'inde döküntü ve %33,3'ünde ekstremitte değişiklikleri olduğu saptandı.
10. Çalışmamızdaki tam KH tanılı olguların %94,6'sında dudak ve ağız mukozası değişiklikleri ve döküntü, %85,1'inde iki taraflı konjunktiva kızarıklığı, %78,7'sinde lenfadenopati ve ekstremitte değişiklikleri olduğu saptandı.
11. Çalışmamızdaki hastaların kardiyovasküler dizge muayenelerinde 16 hastada (%12,3) 1-2/6 şiddetinde sistolik üfürüm saptandı. Elektrokardiyografik değerlendirmede; 2 hastada dal bloğu, 1 hastada supraventriküler taşikardi (SVT) ve 1 hastada sağ aks olduğu belirlendi.
12. Çalışmamızdaki 33 hastada (%25,3) koroner atardamar tutulumu saptandı, bunlardan 8 hastada (%6,1) koroner atardamar genişlemesi, 12 hastada (%9,2) küçük çapta koroner atardamar anevrizması, 7 hastada (%5,3) orta çapta koroner atardamar anevrizması ve 6 hastada (%4,6) ise dev çapta koroner atardamar anevrizması izlendi.
13. Çalışmamızdaki koroner atardamar tutulumu olan 33 olgudan 23'ü erkek (%69), 10'u kız (%31) olup erkek/kız oranı 2,3 bulundu. Koroner atardamar tutulumu saptanan olguların %69,6'sı 5 yaşın altında bulundu. Koroner atardamar tutulumu olan olgulardan 21 hastanın tam (%63), 12 hastanın (%37) ise tam olmayan Kawasaki hastalığı tanısı aldığı görüldü.
14. Çalışmamızdaki 94 tam Kawasaki hastalığı olgusundan 21'inde (%22) koroner atardamar tutulumu görülürken, 36 tam olmayan Kawasaki hastalığı olgusundan 12'sinde (%33) koroner atardamar tutulumu olduğu görüldü. Koroner atardamar tutulumu olan tam olmayan olguların tamamının erkek olduğu tespit edildi.
15. Çalışmamızda akut dönemde tanı alan 108 olgunun %24'ünde (n=26), subakut dönemde tanı alan 22 olgunun %31,8'inde (n=7) koroner atardamar tutulumu olduğu tespit edildi.

16. Çalışmamızdaki dev koroner atardamar anevrizması olan 6 olgunun 5'inin erkek (%83), 1'inin kız (%17) olduğu belirlendi. 5 hasta tam (%83,4) iken 1 hasta (%16,6) tam olmayan Kawasaki hastalığı tanısı almıştı. 6 olgunun ortalama yaşı $3,78 \pm 3,08$ (11 ay-7 yaş 11 ay) olarak bulundu.

17. Çalışmamızdaki dev anevrizmaların, 4 olguda sadece LAD'de, 1 olguda LAD ve SKA'da, 1 olguda LMCA, LAD ve SKA'da olduğu görüldü.

18. Çalışmamızda dev koroner atardamar anevrizması saptanan hastalarda KH'nin klinik bulgularından en sık görülen bulgu %100 (n=6) ile iki taraflı konjunktiva kızarıklığı olarak bulundu. Bunun dışında %83 (n=5) ile dudak ve ağız mukozası değişiklikleri, %66,6 (n=4) ile ekstremitte değişiklikleri, döküntü ve lenfadenopati tespit edildi. Tanı koydurucu bulgular dışında dev koroner atardamar anevrizması olan hastaların %33,3'ünde (n=2) kolestaz, %16,6'sında (n=1) aseptik menenjit ve hafif perikard boşluğunda sıvı saptandı.

19. Çalışmamızda taburculuk öncesi değerlendirmede 102 (%78.4) hastanın ekokardiyografik incelemesinde koroner atardamarlar normal olarak değerlendirildi. Taburculuk sonrası birinci ayda yapılan kontrol ekokardiyografik incelemede bu oran; %85,3, altıncı ayda %91,5, birinci yılda ise %93 olarak saptandı.

20. Çalışmamızda hastaların diğer klinik bulgularına bakıldığında; 34 hastada (%26,1) huzursuzluk, 37 hastada (%28,4) perineal bölgede soyulmalar, 7 hastada (%5,3) artirit, 20 hastada (%15,3) ishal, idrar tetkiki yapılan 120 hastadan 17 hastada (%13) steril piyüri, 4 hastada (%3) BCG aşısı yerinde kızarıklık ve 3 hastada (%2,3) epileptik nöbet olduğu saptandı. Batın ultrasonografisi yapılan 97 olgudan 20'sinde (%20,6) safra kesesi hidropsu saptandı. 6 hastaya başvuru sırasında tetkik edilirken lomber ponksiyon yapıldı ve septik olmayan menenjit saptandı. 1 hastada pnömoni görüldü. Hastaların 15'inde (%11,5) karaciğer ve dalak büyümesi tespit edildi.

21. Çalışmamızdaki tam olmayan Kawasaki hastalarının 12'sinde (%33,3) huzursuzluk, 5'inde (%13,8) karaciğer, dalak büyümesi ve perineal bölgede soyulmalar, 4'ünde (%11,1) steril piyüri, 8'inde (%22,2) ishal, 5'inde (%13,8) safra kesesi hidropsu ve 2'sinde (%5,5) septik olmayan menenjit saptandı.

22. Çalışmamızdaki hastaların laboratuvar incelemeleri değerlendirildiğinde; 75 hastada (%57,6) normositer anemi (<11 g/dl), 41 hastada (%31,5) trombositoz (>450.000/mm³), 9 hastada (%6,9) trombositopeni (<150.000/mm³), 66 hastada (%50,7) beyaz küre yüksekliği (>15.000/mm³), 100 hastada (%78,1) AÇH yüksekliği (>20 mm/st), 121 hastada (%96,8) CRP yüksekliği (>0,5 mg/l), 63 hastamızda (%48,4) sodyum düşüklüğü (≤135 mmol/l) olduğu saptandı.
23. Çalışmamızdaki 35 hastamızda (%26,9) transaminaz yüksekliği ve 11 hastamızda (%8,4) kolestaz tablosu tespit edildi.
24. Çalışmamızda 1 hastada EBV VCA IgM, 1 hastada ise CMV IgM ve IgG olmak üzere toplam 2 hastada viral belirteçler pozitif saptandı.
25. Çalışmamızdaki hastaların trombosit değerlerinin 450.000/mm³'ün altına inme süresi ortalama 26,9 gün olarak tespit edildi.
26. Çalışmadaki tam ve tam olmayan KH tanılı olgular laboratuvar parametreleri (ortalama hemoglobin değeri, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, CRP, AÇH, albümin, bilirubin, sodyum, HDL düzeyleri) açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde; 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
27. Çalışmamızda koroner atardamar tutulumu olan olguların ortalama CRP değeri 15,41±10,04 mg/l, koroner atardamar tutulumu olmayan olguların ortalama CRP değeri 11,61±7,96 mg/l olarak tespit edildi (p:0,032).
28. Çalışmamızda koroner atardamar tutulumu olan olguların ortalama hemoglobin değeri 9,88±1,19 g/dl, koroner atardamar tutulumu olmayan olguların ortalama hemoglobin değeri 10,69±1,31 g/dl olarak tespit edildi (p:0,002).
29. Çalışmamızda koroner atardamar tutulumu olan olguların ortalama trombosit değeri 480.769±269.823/mm³, koroner atardamar tutulumu olmayan olguların ortalama trombosit değeri 364.302±154.948/mm³ olarak tespit edildi (p:0,024).

30. Çalışmamızda koroner atardamar tutulumu olan olguların ortanca tanı yaşı 1,75 (0,77-5,75 yıl) yıl, koroner atardamar tutulumu olmayan olguların ortanca tanı yaşı 3,25 (1,76-5,58 yıl) yıl olarak tespit edildi (p:0,049).
31. Çalışmamızda koroner atardamar tutulumu olan 33 olgunun 18'inde, koroner atardamar tutulumu olmayan 97 olgunun 76'sında lenfadenopati tespit edildi (p:0,009).
32. Çalışmamızda koroner atardamar tutulumu olan 33 olgunun 25'inde, koroner atardamar tutulumu olmayan 97 olgunun 50'sinde hemogloblin düşüklüğü (<11 g/dl) tespit edildi (p:0,015).
33. Çalışmamızdaki 125 hastaya (%96,1) hastaneye yatırılarak sağaltım verildiği saptandı. Hastanede yatış süresi 3-18 gün, ortalama 7,6±3,4 gün olarak bulundu. Koroner atardamar tutulumu olan hastaların hastanede yatış süresi olmayanlara göre daha uzun olup iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edildi.
34. Çalışmamızda Kawasaki hastalığı tanısıyla izlenen 130 olgunun 124'üne 2 g/kg dozunda İVİG sağaltımı ve 118 olguya 80-100 mg/kg/gün, 4 dozda asetil salisilik asit sağaltımı verildiği saptandı. 12 olguya ise 3-4 mg/kg/gün'den trombosit karşıtı dozda asetil salisilik asit sağaltımı başlandığı tespit edildi. Trombosit karşıtı dozda sağaltım başlanan 12 olgudan 5 olguya subakut dönemde hastalık sınırlanmışken tanı aldıkları için, 3 olguya kolestaz ve transaminaz yüksekliği nedeniyle, 1 olguya KHŞS nedeniyle, 1 olguya trombositopeni ve INR uzunluğu nedeniyle, 2 olguya da bilinmeyen nedenlerden dolayı yangı karşıtı dozdan sağaltım başlanamadığı tespit edildi.
35. Çalışmamızda sağaltımın hastalık başlangıcından ortalama 8,0±3,3 (4-20) gün sonra verildiği tespit edildi.
36. Çalışmamızda İVİG almayan 6 olgunun tümünün subakut dönemde başvuran ve akut faz reaktanları negatif olup ateşi mevcut olmayan hastalar olduğu görüldü. İVİG almayan 6 olgudan 1'inde başvuru anında koroner genişleme saptandı, izlemde 3 ay sonra normal boyutlarına gerilediği tespit edildi.

37. Çalışmamızda 100 hastanın (%76,9) hastalık akut döneminde, 24 hastanın (%18,4) subakut dönemde İVİG sağaltımı aldığı tespit edildi.
38. Çalışmamızda ateşi ilk 48 saatte düşmeyen 15 olguya 2.doz İVİG sağaltımı verildiği, bunlardan 1 olguya ise 2.doz İVİG ve sonrasında yüksek doz metilprednizolon sağaltımı verildiği tespit edildi. 15 olgunun tümünde İVİG'e yanıt alındığı görüldü.
39. Çalışmamızda ASA sağaltımının yangı karşıtı dozda başlanan olgularda $5,4 \pm 2,8$ (2-20) gün sonra 3-5 mg/kg/gün dozuna inildiği, sonraki kontrollerde EKO'da koroner atardamar tutulumunun düzeldiği görüldükten sonra ilacın kesildiği tespit edildi.
40. Çalışmamızda koroner atardamar anevrizması olan 2 hastaya antikoagülan sağaltım amaçlı ağızdan varfarin uygulandığı görüldü.
41. Çalışmamızda uzun süreli izlemde koroner atardamar tutulumunun izlemlere düzenli gelen 3 hastada (%2,3) sürdüğü görüldü. Bunlardan 2 olguda koroner atardamar anevrizması sürmekte iken diğer 1 olguda ise koroner atardamar genişlemesinin sürdüğü tespit edildi.
42. Çalışmamızda koroner atardamar anevrizması süren olgulardan birinde gelişen trombüsün verilen antitrombotik sağaltıma rağmen küçülmemesi üzerine hastaya koroner by-pass cerrahisi işleminin yapıldığı tespit edildi. İşlem başarılı olan hastanın izlemlerinin sürdüğü görüldü.
43. Çalışmamızda 2 olguda (%1,5) ilk tanıdan 1 ve 2 ay sonra olmak üzere hastalık tekrarına rastlandığı tespit edildi. Bu 2 olguya 2 g/kg dozunda İVİG infüzyonu verildiği, yatırılarak sağaltım verilen bu 2 hastanın ateşlerinin izlemde düştüğü tespit edildi.
44. Çalışmamızdaki olgularımızın tümünün yaşamakta olduğu tespit edildi.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada, hastanemizce Kawasaki hastalığı (KH) tanısıyla izlenen ve ülkemizde bir merkezin izlemindeki, bildirilen en geniş olgu dizisini oluşturan hastalara ilişkin özelliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde 2003-2019 yıllarında KH tanısıyla izlenen hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri, sağaltım ve izlem sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi, başka merkez ve toplumlara ilişkin verilerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 130 hastanın 82'si erkek (%63), 48'i kız (%37) olup erkek/kız oranı 1,7 idi. Tanı sırasındaki ortalama yaş $3,61 \pm 2,58$ yıl (ortanca 2,97 yıl; 2 ay-11 yıl 6 ay) olarak saptandı. Hastaların 10'u <6 ay, 81'i 6 ay-5 yaş, 39'u >5 yaş kümesindeydi. Hastaların %70'i kış ve ilkbahar aylarında tanı almıştı. Ateşin başlangıcından sonraki ortalama başvuru süresi $7,7 \pm 6$ gün idi. Hastaların %83'ü hastalığın ilk 10 gününde, %17'si hastalığın 10. gününden sonra tanı aldı. Hastaların %89,2'sinde ağız mukozası ve dudak değişiklikleri, %79,2'sinde döküntü, %79,2'sinde konjunktiva kızarıklığı, %72,3'ünde lenfadenopati, %66,1'inde ekstremitte değişiklikleri vardı. Başvuru sırasında ortalama ateş $37,7 \pm 0,98^{\circ}\text{C}$ idi. 94 hasta (%72,3) tam, 36 hasta (%27,7) tam olmayan KH tanısı aldı. İntravenöz immünglobulin (İVİG) 124 hastaya verildi, bütün hastalara aspirin başlandı. 15 hastaya (%11,5) ikinci kez İVİG verildi. Ekokardiyografi incelemesinde 33 olguda (%25,3) koroner atardamar genişlemesi saptandı. Tam KH olgularının %22, tam olmayan KH olgularının %33'ünde koroner atardamar tutulumu vardı. İzlemde 2 olguda koroner atardamar anevrizması, 1 olguda ise koroner atardamar genişlemesi sürmekte iken 3 olgunun klinik durumu kontrole gelinmemesi nedeniyle belirsizdi.

Sonuç: Kliniğimizde tanı alan olguların özellikleri Uzakdoğu toplumları ve diğer literatür verileriyle uyumludur, mevsimsel farklılık saptanmamıştır, koroner atardamar tutulum oranları da benzerdir. Toplumsal farklılıktan çok, doğru tanı ve uygun zamanda sağaltımın koroner atardamar tutulumu üstündeki en önemli etken olduğu düşünülmüştür. KH tanısı alan hasta sayısının bölgemizde giderek arttığı görülmüştür. Bu durumun artan farkındalığa ya da epidemiyolojik bir sonuca bağlı olup olmadığı belirlenememiştir. Ülkemiz geneline yayılacak epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: Kawasaki hastalığı, Kocaeli, koroner atardamar genişlemesi.

8. İNGİLİZCE ÖZET

Introduction and Aim: We aimed to evaluate the characteristics of patients who were followed with the diagnosis of Kawasaki disease (KD) and were part of the largest case serie which reported in the follow up of a center in our country.

Materials and Methods: Epidemiological, clinical and laboratory features, treatment and follow-up results of the patients who were followed up in our hospital between 2003 and 2019 were evaluated retrospectively and compared with the data of other centers and societies.

Results: Of the 130 patients included in the study, 82 were male (63%), 48 were female (37%) and the male / female ratio was 1.7. The mean age at the time of diagnosis was 3.61 ± 2.58 years (median 2.97 years; 2 months-11 years 6 months). Ten patients are <6 months old, 81 patients are 6 months-5 years old, 39 patients are >5 years old. 70% of the patients were diagnosed in winter and spring months. The mean admission time after the onset of fever was 7.7 ± 6 days. 83% of the patients were diagnosed in the first 10 days of the disease and 17% were diagnosed after the 10th day of the disease. Mouth mucosa and lip changes were present in 89.2%, rash in 79.2%, conjunctival redness in 79.2%, lymphadenopathy in 72.3% and extremity changes in 66.1%. The mean fever at admission was $37.7 \pm 0.98^\circ$ C. 94 patients (72.3%) were complete and 36 patients (27.7%) were diagnosed with incomplete KD. Intravenous immunoglobulin (IVIG) was administered to 124 patients, and aspirin was started in all patients. IVIG were given to 15 patients (11.5%) for a second time. Echocardiography revealed coronary artery enlargement in 33 patients (25.3%). Coronary artery involvement was present in 22% of the complete KD cases and 33% of the patients with incomplete KD. As coronary artery aneurysm in 2 cases and coronary artery dilatation in 1 patient continue during follow up, the clinical condition of 3 patients was unclear due to lack of control examinations.

Conclusion: The characteristics of the cases diagnosed in our clinic were compatible with Far East societies and other literature data also no seasonal differences were found. Coronary artery involvement rates were similar too. Rather than social difference, correct diagnosis and appropriate treatment are considered to be the most important factors on coronary artery involvement. The number of patients diagnosed

with KD has been increasing in our region. Whether this was due to increased awareness or an epidemiological conclusion could not be determined. There is a need for epidemiological studies that will spread throughout the country.

Key Words: Kawasaki disease, Kocaeli, coronary artery aneurysm.

9. KAYNAKLAR

1. Osowicki J, Carr JP, Steer AC. Rheumatic fever: The rebound phenomenon returns. *J Paediatr Child Health*. 2018;54:685-688.
2. de La Harpe M, di Bernardo S, Hofer M, Sekarski N. Thirty years of Kawasaki disease: a single-center study at the University Hospital of Lausanne. *Front Pediatr*. 2019;7:11.
3. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967;16:178-222.
4. Newburger J. Kawasaki disease. Keane JF, Lock JE, Fyler DC, ed. *NADAS' Pediatric Cardiology*, 2.basım, Philadelphia: Saunders Elsevier. 2006:401-414.
5. Rowley AH, Shulman ST. The epidemiology and pathogenesis of Kawasaki disease. *Front Pediatr*. 2018;6:374.
6. Holman RC, Christensen KY, Belay ED ve ark. Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Med J*. 2010;69:194-197.
7. Davaalkham D, Nakamura Y, Baigalmaa D ve ark. Kawasaki disease in Mongolia: results from 2 nationwide retrospective surveys, 1996-2008. *J Epidemiol*. 2011;21:293-298.
8. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M ve ark. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014. *Pediatr Int*. 2018;60:581-587.
9. Lin MC, Lai MS, Jan SL, Fu YC. Epidemiologic features of Kawasaki disease in acute stages in Taiwan, 1997-2010: effect of different case definitions in claims data analysis. *J Chin Med Assoc*. 2015;78:121-126.
10. Kim GB, Han JW, Park YW ve ark. Epidemiologic features of Kawasaki disease in South Korea: data from nationwide survey, 2009-2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:24-27.

11. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:483-488.
12. Maddox RA, Holman RC, Uehara R ve ark. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int.* 2015;57:1116-1120.
13. Şahin A, Şahin L, Karabulut M, Dalgıç N. Kawasaki hastalığı tanısı ile takip edilen olgularımızın klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *J Pediatr Inf.* 2018;12:87-92.
14. Bozabalı S. Kawasaki hastalığı: Olgularımızın klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2018;12(4):258-263
15. Bozlu G, Tezol Ö, Karpuz D, Hallıoğlu O, Kuyucu N. Kawasaki hastalığı: Akut atakla hastaneye getirilen 44 çocuğun klinik ve kardiyolojik erken dönem özellikleri ve prognozları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2015;24:138-142.
16. Topcu S, Dogan OA, Oz N, Tanir G. Clinical evaluations of 49 cases with Kawasaki disease: A retrospective cohort study. *J Pediatr Inf.* 2014;8:64-70.
17. Chang RK. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988-1997. *Pediatrics.* 2002;109(6):e87.
18. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1738-1749.
19. Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2005;141:381-387.
20. Franco A, Touma R, Song Y ve ark. Specificity of regulatory T cells that modulate vascular inflammation. *Autoimmunity.* 2014;47:95-104.
21. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM ve ark. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasakidisease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One.* 2012;7:e38998.

22. Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know. *Circ J*. 2012;76:1581-1586.
23. Onouchi Y, Fukazawa R, Yamamura K ve ark. Variations in ORAI1 gene associated with Kawasaki Disease. *Plos one*. 2016;11:e0145486.
24. Kanegaye JT, Van Cott E, Tremoulet AH ve ark. Lymph node-first presentation of Kawasaki disease compared with bacterial cervical adenitis and typical Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2013;162:1259-1263.
25. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW ve ark. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:86–92.
26. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K ve ark. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circ J*. 2008;72:274-280.
27. Fujino M, Hata T, Kuriki M ve ark. Inflammation aggravates heterogeneity of ventricular repolarization in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2014;35:1268-1272.
28. Gatterre P, Oualha M, Dupic L ve ark. Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med*. 2012;38:872-878.
29. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D ve ark. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009;123:783-789.
30. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014;99:74-83.
31. Dominguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glodé MP. Preventing coronary artery abnormalities: a need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:1217-1220.

32. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW ve ark. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:927-999.
33. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:242–249.
34. Tacke CE, Romeih S, Kuipers IM, Spijkerboer AM, Groenink M, Kuijpers TW. Evaluation of cardiac function by magnetic resonance imaging during the follow-up of patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:67-73.
35. Carbone I, Cannata D, Algeri E ve ark. Adolescent Kawasaki disease: usefulness of 64-slice CT coronary angiography for follow-up investigation. *Pediatr Radiol*. 2011;41:1165–1173.
36. Shulman ST. Kawasaki disease. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hatz PJ, ed. *Feigin&Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 8.basım. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2019:759-773.
37. Knott PD, Orloff LA, Harris JP ve ark. Sensorineural hearing loss and Kawasaki disease: a prospective study. *Am J Otolaryngol*. 2001;22:343–348.
38. Gong GW, McCrindle BW, Ching JC ve ark. Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006;148:800-805.
39. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M ve ark. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:430-433.
40. Latino GA, Manlhiot C, Yeung RS ve ark. Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32:527-531.
41. Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D ve ark. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:1022-1026.

42. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS ve ark. Abnormal liver panel in acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:141-144.
43. Shike H, Kanegaye JT, Best BM ve ark. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:440-443.
44. Minich LL, Sleeper LA, Atz AM ve ark. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics*. 2007;120:1434-1440.
45. Cai Z, Zuo R, Liu Y. Characteristics of Kawasaki disease in older children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011;50:952–956.
46. Burns JC. Kawasaki disease. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8.basım. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2015:3280-3285.
47. Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR ve ark. Concurrent respiratory viruses and Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2015;136:609-614.
48. Mori M, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kimura K, Yokota S. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. 2004;14:361-366.
49. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW ve ark. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007;356:663-675.
50. Luban NL, Wong EC, Henrich Lobo R, Pary P, Duke S. Intravenous immunoglobulin-related hemolysis in patients treated for Kawasaki disease. *Transfusion*. 2015;55:90-94.
51. Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9:28.
52. American Academy of Pediatrics. [Kawasaki disease]. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, *Red Book:2018 Report of the Committee on Infectious*

Diseases. 31st ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:[490-497]

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

54. van Bever HP, Quek SC, Lim T. Aspirin, Reye syndrome, Kawasaki disease, and allergies; a reconsideration of the links. *Arch Dis Child.* 2004;89(12):1178.

55. Shulman ST. Is there a role for corticosteroids in Kawasaki disease? *J Pediatr.* 2003;142:601-603.

56. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart.* 2013;99:76-82.

57. Burns JC, Best BM, Mejias A ve ark. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008;153:833-838.

58. Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A, Somekh E, Tasher D. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(1):25-29.

59. Shrestha S, Wiener HW, Olson AK ve ark. Functional FCGR2B gene variants influence intravenous immunoglobulin response in patients with Kawasaki disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:677-680.

60. Uehara R, Belay ED, Maddox RA ve ark. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:155-160.

61. Egami K, Muta H, Ishii M ve ark. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2006;149:237-240.

62. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K ve ark. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113:2606-2612.
63. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM ve ark. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*. 2011;158:831-835.
64. Lang BA, Yeung RS, Oen KG ve ark. Corticosteroid treatment of refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol*. 2006;33:803-809.
65. Miura M, Tamame T, Naganuma T, Chinen S, Matsuoka M, Ohki H. Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. *Paediatr Child Health*. 2011;16:479-484.
66. Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A ve ark. Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2013;163:521-526.
67. Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S. Infliximab plus plasma Exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2014;164:1128-1132.
68. Son MB, Gauvreau K, Burns JC ve ark. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr*. 2011;158:644-649.
69. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A ve ark. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2012;161:506-512.
70. Suzuki H, Terai M, Hamada H ve ark. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:871-876.

71. Shafferman A, Birmingham JD, Cron RQ. High dose anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12:26.
72. Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T ve ark. Long-term efficacy of plasma Exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2012;54:99–103.
73. Kissoon N, Orr RA, Carcillo JA. Updated American College of Critical Care Medicine–pediatric advanced life support guidelines for management of pediatric and neonatal septic shock: relevance to the emergency care clinician. *Pediatr EmergCare*. 2010;26:867-869.
74. Sugahara Y, Ishii M, Muta H, Iemura M, Matsuishi T, Kato H. Warfarin therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2008;29:398-401.
75. Gupta AA, Leaker M, Andrew M ve ark. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr*. 2001;139:682-688.
76. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M ve ark. Mortality among Japanese with a history of Kawasaki disease: results at the end of 2009. *J Epidemiol*. 2013;23:429–434.
77. Uysal F, Bostan OM, Celebi S, Uysal B, Hamitoglu S, Cil E. Outcomes of Kawasaki disease: a single-center experience. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54(6):579-584.
78. Ece A, Güneş A, Tan İ ve ark. Kawasaki hastalığı: 13 vakanın değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2013;40:95-99.
79. Alves NR, Magalhães CM, Almeida Rde F, Santos RC, Gandolfi L, Pratesi R. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57:295-300.
80. Ha KS, Jang GY, Lee J, Lee KC, Son CS. Laboratory markers in incomplete Kawasaki disease according to coronary artery outcome. *Korean Circ J*. 2018;48(4):287-295.

81. Gorczyca D, Poste J, Olesinska E ve ark. The clinical profile of Kawasaki disease of children from three Polish centers: a retrospective study. *Rheumatol Int.* 2014;34:875–880
82. Boudiaf H, Achir M. The clinical profile of Kawasaki disease in Algerian children: A single institution experience. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2016;62:139–143.
83. Okubo Y, Nochioka K, Sakakibara H, Testa M, Sundel RP. National survey of pediatric hospitalizations due to Kawasaki disease and coronary artery aneurysms in the USA. *Clin Rheumatol.* 2017;36(2):413-419.
84. Binnetoğlu K, Kuşdal Y, Altun G, Babaoğlu K. Kocaeli bölgesinde Kawasaki hastalığı tanısı alan 24 hastanın klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *Çocuk Enf Derg.* 2010;4:71-75.
85. Kuwabara M, Yashiro M, Kotani K ve ark. Cardiac lesions and initial laboratory data in Kawasaki Disease: a nationwide survey in Japan. *J Epidemiol.* 2015;25(3):189–193.
86. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M ve ark. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr.* 2012;171: 651-656.
87. Gerding R. Kawasaki disease: review. *J Pediatr Health Care.* 2011;25:379-387.
88. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM ve ark. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One.* 2012;7:e38998.