



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ANKARA
HASTANESİ'NDE KAWASAKİ HASTALIĞI TANISI İLE TAKİP
EDİLEN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve KÜÇÜKOĞLU KESER

Ankara

2017



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ANKARA
HASTANESİ'NDE KAWASAKİ HASTALIĞI TANISI İLE TAKİP
EDİLEN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve KÜÇÜKOĞLU KESER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlkay ERDOĞAN

Ankara

2017

TEŞEKKÜR

Her zaman bir parçası olmaktan onur ve gurur duyduğum Başkent Üniversitesi'nin kurucusu sayın Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a, eğitimim süresince her konuda desteğini hissettiğim çok değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra BASKIN'a, gerek tez çalışmam sürecinde, gerekse eğitim hayatım sürecinde bilgi ve tecrübelerinden çokça faydalanma şansına eriştiğim, her konuda bizlere destek olan, güler yüzünü esirgemeyen, asistanı olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim sayın Doç. Dr. İlkay ERDOĞAN'a, uzman sıfatını hak etmemde büyük emeği olan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma, asistanlık hayatımda gece gündüz omuz omuza çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, bugüne gelmemde çektikleri emekleri, yaptıkları fedakarlıkları tarif edemeyeceğim canım aileme, asistanlık süresince ve tezimin yazım aşamasında beni motive eden, her türlü güzel anda yanımda olan TAŞPINAR ve ALTOK ailelerine, tez çalışmamda kardiyak kateterizasyon ile ilgili verilerin elde edilmesinde emeği geçen Ekber BALCI'ya, henüz çok küçük olmasına rağmen beni bu zorlu yolda hiç üzmemiş canım kızım Defne KESER'e ve en büyük teşekkürü hak eden hayat arkadaşım, can yoldaşım, canım eşim Hasan Burak KESER'e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Merve KÜÇÜKOĞLU KESER

Ankara 2017

ÖZET

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde Kawasaki Hastalığı Tanısı İle Takip Edilen Hastaların Değerlendirilmesi

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi, 2017

Amaç: Kawasaki Hastalığı daha çok beş yaş altında görülen, nedeni tam olarak bilinmeyen koroner arter tutulumu nedeniyle önemli morbidite ve mortalite sebebi olan, akut sistemik bir vaskülitir. Klinik olarak beş günden uzun süren ateşle birlikte, bilateral eksudatif olmayan konjonktivit, dudaklarda kızarıklık ve çatlaklar, oral mukozada eritem, vücutta polimorfik döküntü, ekstremitelerde distalde eritem ve ödem, tek taraflı servikal lenfadenopati ile karakterizedir. Koroner arter tutulumu ise en önemli prognostik faktördür. Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'ne başvuran ve Kawasaki Hastalığı tanısı alıp tedavi edilen olguların demografik özellikleri, klinik verileri, laboratuvar bulguları, ekokardiyografi bulguları ve kardiyak kateterizasyon bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'ne 2003-2017 yılları arasında başvuran ve Kawasaki Hastalığı tanısı alıp takip edilen 56 hastanın klinik, laboratuvar özellikleri, tedavi ve izlem sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kawasaki hastalığı tanısı alan hastalarda erkek/kız oranı 2,29 idi. Tanı yaşı ortalama $40,1 \pm 31,8$ ay olarak bulunmuştur. Tanı en sık ilkbahar ve yaz aylarında konulmuştur. Hastaların %68,7' sine akut dönemde tanı konulup, intravenöz immunoglobulin (IVIG) ve asetil salisilik asit tedavisi başlanmıştır. Komplet/İnkomplet hasta oranı 3,25 olarak bulunmuştur. Ateşten sonraki en sık bulgu %90,1 hastada görülen dudak ve oral mukoza değişikliğidir. Hastaların 25'inde (%44,6) koroner arter tutulumu saptanmıştır. Kardiyak kateterizasyon 23 hastaya (%41,0) yapılmıştır. Çalışmamızda bir hastada rekürrens, bir hastada da ölüm gerçekleşmiştir.

Sonuç: Kawasaki Hastalığı ile ilgili bilgi ve farkındalığın artması, hastaların daha erken dönemde tanı almasına olanak sağlayacak, böylece oluşabilecek ciddi komplikasyonların da önüne geçilecektir.

Anahtar Sözcükler: Kawasaki hastalığı, ateş, IVIG, ekokardiyografi, kardiyak kateterizasyon

ABSTRACT

Evaluation of Patients Followed with Diagnosis of Kawasaki Disease in Baskent University Faculty of Medicine

Baskent University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases,
Thesis, Ankara, 2017

Objective: The Kawasaki disease is an unknown disease that is usually seen under 5 years of age. It is an acute systemic vasculitis with a significant morbidity and mortality due to coronary artery involvement. Clinically, it is characterized by long-standing fever over five days, bilateral non-exudative conjunctivitis, redness and cracks in the mouth, erythema in the oral mucosa, polymorphic rash in the body, erythema and edema in distal extremities, and unilateral cervical lymphadenopathy. Coronary artery involvement is the most important prognostic factor. In this study, we aimed to evaluate the demographic characteristics, clinical data, laboratory findings, echocardiographic findings and cardiac catheterization findings of patients who were admitted to Başkent University Medical Faculty Ankara Hospital and treated with Kawasaki Disease.

Material and method: Clinical, laboratory features, treatment and follow-up results of 56 patients who were admitted to Başkent University Medical Faculty Ankara Hospital between 2003-2017 and who were followed up with Kawasaki Disease were evaluated retrospectively.

Results: The male to female ratio of patients with Kawasaki disease was 2.29. The mean age of diagnosis was 40.1 ± 31.8 months. Diagnosis was most often made in spring and summer. 68.7% of the patients were diagnosed in acute period, intravenous immunoglobulin (IVIG) and acetyl salicylic acid treatment were started. The rate of complete / incomplete patient was found to be 3.25. The most common finding after fever was 90.1% of the patients with lip and oral mucosa changes. Coronary artery involvement was detected in 25 of the patients (44.6%). Cardiac catheterization was performed in 23 patients (41.0%). One patient had recurrence and one patient died.

Conclusion: Increased knowledge and awareness of the Kawasaki Disease will allow patients to be diagnosed earlier, thus avoiding serious complications.

Key words: Kawasaki disease, fever, IVIG, echocardiography, cardiac catheterization

İÇİNDEKİLER

SAYFA

Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
İngilizce özet.....	v
İçindekiler dizini.....	vi
Kısaltmalar ve simgeler dizini.....	viii
Şekiller dizini.....	ix
Tablolar dizini.....	x
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel bilgiler.....	2
2.1. Kawasaki Hastalığı.....	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	2
2.1.3 Etyoloji ve Patogenez.....	4
2.1.4 Patoloji.....	5
2.1.5 Klinik.....	6
2.1.6 Laboratuvar.....	10
2.1.7 Ekokardiyografi bulguları.....	11
2.1.8 Kardiyak Kateterizasyon.....	14
2.1.9 Tanı.....	14
2.1.10 Ayırıcı Tanı.....	16
2.1.11 Tedavi.....	18
2.1.12 Komplikasyonlar.....	20
2.1.13 İzlem.....	21
3. Gereç ve yöntem.....	22
4. Bulgular.....	24
4.1 Tanı Koydurucu Bulgular.....	25
4.2 Kardiyak Bulgular.....	27
4.3 Ekstrakardiyak Bulgular.....	27

4.4 Laboratuvar Bulguları.....	27
4.5 Ekokardiyografi Bulguları.....	30
4.6 Kardiyak Kateterizasyon Bulguları.....	33
5. Tartışma.....	35
6. Sonuç ve Öneriler.....	44
7. Kaynaklar.....	46



KISALTMALAR VE SİMGELER

AHA	:Amerikan Kalp Birliği
ALT	:Alanin aminotransferaz
ASA	:Asetil salisilik asit
AST	:Aspartat aminotransferaz
AY	:Aort yetmezliği
BCG	:Bacille Calmette-Guérin
CD8	:Cluster of differentiation 8
CMV	:Sitomegalovirüs
CRP	:C-reaktif protein
EKG	:Elektrokardiyografi
EKO	:Ekokardiyografi
ESH	:Eritrosit sedimantasyon hızı
GGT	:Gama glutamil transferaz
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IgA	:İmmunglobulin A
IL	:İnterlökin
ITPKC	:İnozitol 1,4,5-trifosfat3-kinaz C
IVIG	:İntravenöz İmmunglobulin
LAD	:Sol anterior inen koroner arter
LCX	:Sol sirkumfleks koroner arter
LMCA	:Sol ana koroner arter
mRNA	:Mesajcı Ribonükleik asit
MY	:Mitral yetmezlik
PY	:Pulmoner yetmezlik
RCA	:Sağ koroner arter
TGFb	:Transforme edici büyüme faktörü beta
Th	:T yardımcı
TNF-alfa	:Tümör nekrozis faktör alfa
TY	:Triküspit yetmezlik
VEGF	:Vasküler endotelial hücre büyüme faktörü

ŞEKİLLER

ŞEKİL	SAYFA
Şekil 1.1 Vücut yüzey alanına göre koroner arter boyutları (LAD: Sol anterior inen koroner arter, RCA. Sağ ana koroner arter, LCMA: Sol ana koroner arter).....	13
Şekil 2.1 Yaşlara göre hastalık görülme sıklığı	24
Şekil 2.2 Hastalığın görülme sıklığının aylara göre dağılımı.....	25
Şekil 2.3 Hastalığın görülme sıklığının mevsimlere göre dağılımı.....	25
Şekil 2.4 Kawasaki hastalığında tanı koydurucu bulguların dağılımı.....	26
Şekil 2.5 Kawasaki hastalığında komplet, inkomplet vakaların dağılımı.....	27
Şekil 2.6 Hastaların farklı zamanlarda bakılan trombosit değerlerinin ortalamaları.....	29



TABLolar

TABLO	SAYFA
Tablo1.1 Kawasaki hastalığı için farklı ülkelerde yapılan insidans çalışmaları.....	3
Tablo 1.2 Kawasaki hastalığında klasik tanı kriterleri.....	7
Tablo 1.3 Kawasaki hastalığında diğer klinik bulgular.....	8
Tablo 1.4 Akut Kawasaki hastalığında laboratuvar bulguları.....	8
Tablo 1.5 Japonya Sağlık Bakanlığı tarafından koroner arterde anevrizma varlığı için bildirilen kriterler.....	14
Tablo 1.6 İnkomplet Kawasaki hastalığı için tamamlayıcı laboratuvar verileri.....	15
Tablo 1.7 Koroner arter tutulumu için Harada risk skorlaması.....	15
Tablo 1.8 Kawasaki hastalığında ayırıcı tanı.....	17
Tablo 1.9 Kawasaki hastalığı sırasında ortaya çıkabilecek diğer komplikasyonlar.....	20
Tablo 1.10 Uzun süreli izlemde risk sınıflaması.....	21
Tablo 2.1 Hastaların laboratuvar değerleri.....	28
Tablo 2.2 Hastaların karaciğer fonksiyon testleri sonuçları.....	29
Tablo 2.3 Hastaların EKO ile saptanan kardiyolojik bulguları.....	31
Tablo 2.4 Kawasaki Hastalarında koroner arter çap ölçümleri.....	32
Tablo 2.5 Tanı anındaki EKO'da koroner arter tutulumu olan hastaların yaşa göre koroner arter çapları.....	33

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kawasaki hastalığı daha çok beş yaş altında görülen, nedeni tam olarak bilinmeyen koroner arter tutulumu nedeniyle önemli morbidite ve mortalite sebebi olan, akut sistemik bir vaskülitir. Klinik olarak beş günden uzun süren ateşle birlikte, bilateral eksudatif olmayan konjonktivit, dudaklarda kızarıklık ve çatlaklar, oral mukozada eritem, vücutta polimorfik döküntü, ekstremitelerde distalde eritem ve ödem, tek taraflı servikal lenfadenopati ile karakterizedir. Koroner arter tutulumu ise en önemli prognostik faktördür. Tedavi edilmeyen olgularda %15-25 oranında koroner arter anevrizması veya ektazi gelişmektedir. Bunun sonucu olarak çocuklarda iskemik kalp hastalığı ve ani ölüm riskleri ortaya çıkmaktadır. Erken tanı ve tedavi ile koroner arter hastalığı gelişme olasılığı büyük ölçüde azalmaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağındaki edinsel kalp hastalığının en sık sebebidir (3). Dünyada en sık Japonya’da görülmektedir. Japonya’da 2011-2012 yıllarını kapsayan bir çalışmada insidans 265/100000 olarak saptanmıştır (14).

Kawasaki hastalığında prognozu kardiyak tutulum belirler. Koroner arter değişiklikleri; belirti vermeyen koroner arter genişlemesi veya anevrizması, tromboze dev koroner arter anevrizması şeklinde görülür ve miyokard enfarktüsü, ani ölümlere neden olur (1).

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi’ne başvuran ve Kawasaki hastalığı tanısı alıp tedavi edilen olguların demografik özellikleri, klinik verileri, laboratuvar bulguları, ekokardiyografi bulguları ve kardiyak kateterizasyon bulgularının ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi ve daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Kawasaki Hastalığı

2.1.1 Tanım

Kawasaki hastalığı (KH) ilk kez 1967 yılında Japonya'da Tomisaku Kawasaki tarafından 50 hastada tanımlanmıştır (1, 2). Bir patolog olan Noburu Tanaka ise KH tanısı konup ölen çocuklarda yapılan otopsilerde koroner arterlerde trombüsleri göstermiştir (3). Kawasaki hastalığı; ateş, bilateral noneksudatif konjonktivit, dudak ve oral mukozada eritem, ekstremitelerde değişiklikler, kızarıklık ve servikal lenfadenopati ile karakterize bir hastalıktır (1). Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde çocuklardaki edinsel kalp hastalıklarının ilk sırasında yer almaktadır (3). Edinsel kalp hastalıklarının nedeni olarak da akut romatizmal ateşin yerini almıştır (4).

Kawasaki hastalığının insidansı her geçen yıl tüm dünyada artmaktadır (5). Tedavi edilmeyen olgularda %25'lere varan koroner arter tutulumu olması nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur (6). Ayrıca miyokard iskemisi, infarktüsü, anevrizma rüptürü hatta ani ölümlere sebep olmaktadır (7). Erken tanı ve tedavi ile koroner arter hastalığı riski önemli ölçüde azalmaktadır (8).

2.1.2 Epidemiyoloji

Kawasaki hastalığında hastaların %80' i beş yaş altındaki çocuklardır. Ancak hastalık yenidoğan ve ergenlik döneminde bile ortaya çıkabilir. Hastalığın bu kadar genç yaşlarda ortaya çıkması duyarlılığa ve bağışıklık sisteminin gelişmesine bağlı olabilir. Bu çocuklarda koroner arter hastalığı gelişme riski tüm popülasyondan fazladır (9). Japonya, Kore ve Tayvan'da yapılan çalışmalarda hastalığın en sık 9-11 ay arasındaki çocuklarda olduğu saptanmıştır. Erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmektedir (Erkek/kız oranı 1,6) (10). Asya'da ve Amerika'da yaşayan Asya kökenli insanlarda daha sık görülmesi genetik yatkınlığı düşündürmektedir (11).

İnsidans farklı topluluklar arasında büyük farklılıklar gösterir (12). Hastalık kuzey yarımkürede tropikal olmayan enlemler üzerindeki bölgelerde diğer bölgelere göre geniş bir dağılım göstermiştir (13). Farklı ülkelerde KH insidansı ile ilgili olarak yapılan çalışmalar Tablo 1.1' de özetlenmiştir.

Tablo1.1 Kawasaki hastalığı için farklı ülkelerde yapılan insidans çalışmaları

Ülke	Çalışmanın yapıldığı zaman	Kawasaki Hastalığı insidansı	Çalışmada ek özellik
Japonya (14)	2011-2012	265/100.000 (5 yaş altı çocuklar)	En sık kış ayları
Kore (15)	2007-2014	217/100.000(5 yaş altı çocuklar)	Sıklık mayıs, haziran, temmuz, aralık ve ocakta artar
Tayvan (16)	1976-2007	64/100.000(5 yaş altı çocuklar)	Erkek/kız oranı 1,62
Çin (17)	2000-2004	49,4/100.000(5 yaş altı çocuklar)	En sık ilkbahar ve yaz ayları
Amerika Birleşik Devletleri (18)	2009	19/100.000(5 yaş altı çocuklar)	Asya kökenli insanlarda insidans daha fazla
ABD-Hawaii (19)	1996-2006	47,5/100.000	Asya kökenli insanların sayısı fazla
İngiltere (20)	1999-2000	8.4/100.000 (5 yaş altı çocuklar)	Asya kökenli insanlarda insidans daha fazla
Danimarka (21)	1999-2004	4.9/100.000(5 yaş altı çocuklar)	
İsveç (21)	1990-1992	6.2/100.000	
Finlandiya (21)	1982-1992	7.2/100.000	

Türkiye’de yapılan çalışmalara bakıldığında Türkiye’de KH’nın insidansı henüz tam olarak bilinmemektedir. Ülkemizde insidansla ilgili bir çalışma bulunmamakla birlikte değişik kliniklerde yapılan vaka serileri yayınlanmıştır. Ülkemizde; 2007 yılında Özen ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada 78 vaka, Özyürek ve ark. tarafından yapılan 1999 ve 2003 arası dönemde tanı alan 11 vaka, Ece ve ark. tarafından 2000-2012 arasında tanı alan 13 hasta, Topçu ve ark. tarafından 2005-2010 yıllarını kapsayan 49 vaka ve Ergüven ve arkadaşları 2000-2009 tarihleri arasında tanı alan 34 hastalık bir seri bildirilmiştir (22, 23, 24, 25, 26).

Kawasaki hastalığının mortalitesi Japonya’da %0,08 olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde ise hastane mortalitesi %0 ile %0,17 arası değişmektedir. Mortalite 15-45 günler arası pik yapmaktadır. Bu durum koroner arterlerin vaskülitisi ile olmaktadır ve hiperkoagülopati ve trombositoz ile ilişkilidir (27). Morbidite ve mortalite koroner arter anevrizması ve trombüse, koroner arter stenozuna, miyokard iskemisine ve enfarktüsüne bağlıdır (28).

2.1.3 Etiyoloji ve Patogenez

Kawasaki hastalığının etiyolojisi ile ilgili birçok hipotez ortaya atılmasına karşın halen etiyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Epidemiyolojik veriler incelendiğinde hastalığın enfeksiyöz kaynaklı olabileceği üzerinde durulmaktadır. Hastalığın kendini sınırlayıcı özellikte olması, belli bir yaş grubunda daha sık görülmesi, kış ve ilkbahar aylarında sıklığın artması, epidemiler yapması, coğrafik özellikler taşıması gibi faktörler bu hipotezi desteklemektedir. Ancak sorumlu ajan henüz tespit edilememiştir (1-3).

Akut hastalıkta bağışıklık yanıtının ortaya çıkardığı tablo hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sistemlerinin aktivasyonu ile olur. Nötrofiller, arterlerin duvarını işgal eden ilk hücrelerdir ve onu CD8 T hücreleri, dendritik hücreler, monosit ve makrofajlar izler (29, 30). Hastalık sırasında İnterlökin-1 (IL-1) düzeyinde artış saptanmıştır (31). Kawasaki hastalığında iki durum öne çıkmaktadır: IL-6 / T yardımcı (Th) -17 ilişkisi ve IL-12 / interferon gama ilişkisi (32). Transforme edici büyüme faktörü beta (TGFb) ile IL-6, T hücrelerini Th-17 fenotipine dönüştürür ve bu hücrelerin damar duvarına girmesini ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlar (33, 34). Koroner arter dilatasyonu gelişen hastaların bir grubunda, IL-12 / interferon gama ilişkisi aktive olur ve proinflamatuvar sitokinler, damar duvarında Th-1 hücrelerinin aktivasyonunu başlatır (35-38). Aktive olan immun sistem sonucu ortaya çıkan bu sitokinler ve büyüme faktörleri endotelde aktivasyona yol açar. Makrofaj infiltrasyonu ve matriks metalloproteinazların salınımı sonucunda damar duvarında lizis meydana gelir (27).

Fare deneylerinde vasküler duvar inflamasyonunun akut fazını modüle etmek için atorvastatin kullanımı ile ilgili bir çalışma yayınlanmıştır (39).

Bazı antijenlerin veya süperantijenlerin hastalığı uyardığı konusunda devam eden çalışmalar vardır (40). Hastalığı her ikisinin de tetiklediğine dair kanıtlar vardır (41).

Süperantijenler, immün aktivasyon ve inflamasyona yol açarak KH'nın klinikte görülen özelliklerine ve vasküler hasara neden olmaktadır. Kawasaki hastalığında mortalite oranları düşük olduğu için otopsi serileri sınırlı sayıdadır. Yapılan çalışmalarda koroner arter duvarlarında immünoglobulin A (IgA) üreten plazma hücrelerine rastlanmıştır. IgA viral orijinlidir (42). Bronş duvarında, antiviral yanıtlarda özellikle önemlidir. Bu bulgular henüz tanımlanmamış bir solunum yolu virüsünün hastalığa neden olabileceğini öne sürmektedir (43).

Hastalığın tüm dünyada görülmesine rağmen Japonlar gibi bazı etnik gruplarda daha sık görülmesi genetik olarak yatkınlığı düşündürür. Genetik olarak yatkın kişilerde enfeksiyöz ajan ile karşılaştıktan sonra kliniğin ortaya çıkması ile ilgili hipotezler vardır. Japon çocuklarda T hücre aktivasyonunu düzenleyen bir kinazı kodlayan inozitol 1,4,5-trifosfat3-kinaz C (ITPKC) geninde polimorfizm olduğu gösterilmiştir. ITPKC-3 C aleli koroner arter tutulumu görülme sıklığında artış ve intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisine direnç ile ilişkili bulunmuştur (44, 45).

Japonya'da ulusal çapta yapılan çalışmalara göre hastalığın görülme sıklığı KH geçirmiş olan ebeveynlerin çocuklarında 5-6 kat, allerjik veya atopik bünyeli çocuklarda ise hastalığın sıklığı normal popülasyona göre 10 kat artmıştır (46, 47).

2.1.4 Patoloji

Patolojik açıdan bakıldığında KH özellikle koroner arterler gibi orta boy arterleri etkileyen multisistemik bir vaskülitir. Atriyoventriküler ileti sistemini de içeren bir pankardit tablosuna neden olur. Tutulum genellikle koroner arterlerin proksimal bölgesinde görülür. Fuziform, sakküler, silendirik veya tespih tanesi şeklinde anevrizmalar görülebilir (48).

Akut fazın erken döneminde, arter duvarında nötrofil infiltrasyonu görülmekte iken, sonrasında daha yoğun olarak CD8+ T-lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri yer almaktadır (49). Plazma hücrelerinden salgılanan IgA vasküler ve vasküler olmayan dokularda inflamasyonda görev almaktadır. (50). Damar duvarı geçirgenliğindeki artışa neden olan vasküler endotelial hücre büyüme faktörü (VEGF) damardaki ödemden sorumludur (51). İnflamasyon nedeniyle damar duvarının yapısal bütünlüğü bozulur, anevrizmatik dilatasyon ve lümende trombüs gelişir (52).

Hastalığın başlangıcından yaklaşık bir-üç ay sonra damar lümenlerinde daralma meydana gelir, bu durum da miyokard iskemisine ve ani ölümlere neden olabilir. Hastalıkta ayrıca endokardit, valvülit, miyokardit, perikardit, perikardiyal efüzyon, iskemi, kalp yetmezliği ve ventriküler anevrizmalar görülebilir (8,48).

Otopsi çalışmaları sınırlı sayıdadır (53). Kawasaki hastalığı tanısı alıp ölmüş olan hastaların damar duvarlarında ve akut fazdaki hastaların cilt biyopsilerinde monosit ve makrofajlara rastlanılmıştır (54-56). Yine yapılan son çalışmalarda koroner arter duvarlarında IgA üreten plazma hücrelerine rastlanmıştır (42,43).

2.1.5 Klinik

Kawasaki hastalığında ateş genellikle 38,3° C'nin üzerindedir. Buna ek olarak genelde tek taraflı nonsupuratif servikal lenfadenopati, bilateral eksudatif olmayan konjonktival hiperemi, orofarenks mukozasında değişiklikler, el ve ayak sırtında eritem, ödem gibi değişiklikler, polimorfik ekzantem gibi beş ana kriterden dördünün görülmesi ile konulmaktadır (Tablo 1.2) (1,57). Perineal soyulma genelde akut fazda görülür. Parmak uçlarında soyulma ise elden ayaklara doğru olur ve hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonra ortaya çıkar (57).

Hastalığın birinci haftasında görülen artrit, genellikle birden fazla eklemi tutma eğilimindedir. Nadir olarak periferik fasial paralizi, sensörinöral işitme kaybı görülebilir. İshal, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem bulguları hastalığın erken döneminde görülebilmektedir. Hastalar akut karın tablosu ile karşımıza çıkabilir. Ateşi olan, döküntülü, karın ağrısı ya da hematemezi olan büyük çocuklarda ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir (1). Kawasaki hastalığında görülen diğer klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1.3 ve 1.4'te özetlenmiştir.

Tablo 1.2 Kawasaki hastalığında klasik tanı kriterleri (57)

5 günden uzun süren ateşle birlikte yandaki temel özelliklerden en az dördünün bulunması	Ekstremitelerde değişiklikler	Akut: Avuç içi ve ayak tabanlarında eritem, el, ayak sırtında ödem
		Subakut: Hastalığın 2. ve 3.haftalarında periungual soyulma
	Polimorfik ekzantem	
	Bilateral eksüdasız bulbar konjonktival hiperemi	
	Dudaklarda ve ağız boşluğunda değişiklikler	Eritem, dudak çatlaması, çilek dili, ağız ve farinks mukozasında yaygın kızarıklık
	Boyun bölgesinde lenfadenopati (> 1,5 cm çapında), genellikle tek taraflı	
	Benzer bulgulara sahip diğer hastalıkların dışlanması	

Tablo 1.3 Kawasaki hastalığında diğer klinik bulgular (57)

Kardiyovasküler bulgular	Konjestif kalp yetmezliği
	Miyokardit
	Perikardit
	Kapak yetersizlikleri
	Koroner arter anomalileri
	Koroner arter dışı orta boy arterlerin anevrizmaları
	Raynaud fenomeni
	Periferel gangren
Kas İskelet Sistemi	Artrit, artralji
Gastrointestinal sistem	Diyare, kusma, karın ağrısı
	Karaciğer işlev bozukluğu
	Safra kesesi hidropsu
Merkezi sinir sistemi	Aşırı huzursuzluk
	Aseptik menenjit
	Sensorinöral işitme kaybı
Genitoüriner sistem	Üretrit
	Penis ucu iltihabı
Diğer bulgular	Eritem
	Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşısı yerinde kızarıklık, endurasyon
	Anterior üveit (hafif)
	Kasık bölgesinde soyulma

Tablo 1.4 Akut Kawasaki hastalığında laboratuvar bulguları (57)

Nötrofil yüksekliği ve immatür formların eşlik ettiği lökositoz
Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)
C-Reaktif Protein (CRP) yüksekliği
Anemi
Anormal plazma lipidleri
Hipoalbuminemi
Hiponatremi
1 haftadan sonra ortaya çıkan trombositoz
Steril piyüri
Yüksek serum transaminazları
Serum gama glutamil transferaz (GGT) düzeyinde artış
Beyin omurilik sıvısında pleositoz
Sinovyal sıvıda lökositoz

Hastalığın klinik seyri akut, subakut ve konvelasan evre olmak üzere üç evreye ayrılabilir (1, 57).

1. Akut Evre: Ateş ve diğer akut hastalık belirtileri görülür, bir-iki hafta devam eder. Bu evrede miyokardiyal tutulum olabilir. Hastalık aniden başlar, ateş genellikle 39° C'nin üzerindedir, çoğu vakada da 40° C'nin üzerindedir. Tedavi edilmeyen olgularda ateş ortalama 11 gün devam eder. Ancak bazı olgularda 3-4 hafta, daha nadir olarak da daha uzun süreli olabilir. Uygun tedavi verildiğinde genellikle iki gün içinde normale döner. Bu dönemde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), lökosit sayısı, serum CRP seviyesi gibi nonspesifik akut faz mediatörleri artar. Bu dönem önemlidir; ateş ortaya çıktıktan sonraki ilk 10 gün içinde uygulanan yüksek doz IVIG tedavisi ile koroner arter tutulumu gelişme riski azalmaktadır (27,57). Ateşin başlangıcından kısa bir süre sonra bilateral, noneksüdatif konjonktivit ortaya çıkar. Bazı olgularda anterior üveit konjonktivite eşlik edebilir (57).

Mukokutanöz değişiklikler hastaların yaklaşık %90'ında görülür. Ateşin ilk bir-iki günü içerisinde dudaklarda ve ağız içinde değişiklikler meydana gelir. Dudaklarda eritem, kuruluk, çatlama ve kanama görülür. Dilde ise kıızılda görüldüğü gibi çilek dili görünümü, orofarenks mukozasında da yaygın eritem meydana gelir. Oral ülserler ve faringeal eksuda görülmez (27,57).

Ateşin ilk günlerinde el ve ayaklarda periferik kısımlarda değişiklikler görülür. Avuç içi ve ayak tabanında eritem, ödem ve ağrılı endurasyon gelişir. Çocuklar bu dönemde ellerini kullanmak istemez ve ayakları üzerine basamazlar. El ve ayaklarda soyulma ise daha geç dönemde, genellikle 2-3 hafta içerisinde oluşur (57).

Döküntü ateşin başlangıcından sonraki 3-5 gün içinde görülür ve aynı hastada bile çok farklı formlarda seyredebilir ancak büllöz ve veziküler karakterde döküntüler görülmez. Peteşi de nadir olarak görülür. En sık nonspesifik yaygın makulopapüler erüpsiyon şeklinde görülmektedir. Döküntünün dağılımı yaygındır, gövde ve ekstremitelerde, özellikle de perine bölgesinde yoğunlaşmıştır, soyulmalar genellikle ateşin başlangıcından 2-3 hafta sonra görülür ancak perinede daha erken dönemde soyulmalar meydana gelebilir (57).

Servikal lenf nodu büyümesi temel klinik özellikler arasında en az sıklıkta görülendir. Hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Lenfadenopati genellikle tek taraflıdır ve 1,5 cm çapından büyük, ağrısız, nonsüpüratif karakterdedir. Genellikle birden fazla lenf nodu, anterior servikal üçgende yerleşim göstermektedir (48).

Kawasaki hastalığında miyokardite bağlı kardiyomegali, taşikardi, gallop ritmi gibi kalp yetersizliği bulguları görülebilir. Bazı hastalar, ileri derecede miyokard işlev bozukluğuna bağlı düşük debi ve şok tablosu ile karşımıza çıkabilirler. Perikardiyal effüzyon gelişebilir ve mitral kapak yetmezliğine bağlı üfürüm duyulabilir. Koroner arter tutulumu genellikle birinci haftanın sonu ile ikinci hafta boyunca ortaya çıkabilir. Elektrokardiyografide (EKG) nonspesifik ST ve T dalga değişiklikleri, PR uzaması ve aritmi gözlenebilir (48, 57).

2. Subakut evre: Yaklaşık üç hafta sürer. Ateş, döküntü ve lenfadenopati gibi akut hastalık belirtileri hızla geriler, irritabilite, iştahsızlık ve konjesyon gibi bulgular devam edebilir. El ve ayak parmağı uçlarında ve perineal bölgede soyulmalar meydana gelir. Bu evrede kalp ile ilgili önemli değişiklikler meydana gelir. Koroner arter anevrizması, perikardiyal effüzyon, konjestif kalp yetersizliği ve miyokard infarktüsü görülebilir. Ani ölümler ortaya çıkabilir. Trombositoz bu dönemde ortaya çıkar (57).

3. Konvelesan Evre: Yaklaşık 6-8 hafta sonra ortaya çıkar. Klinik bulgular kaybolur. ESH ve trombosit sayısı normale döner (57). El ve ayak tırnaklarında transvers çizgiler (Beau çizgileri) görülebilir (58).

2.1.6 Laboratuvar

Kawasaki hastalığında laboratuvar sonuçları hastalık için patognomonik olmasa da tanı konulmasında yardımcıdır. Hastalığın akut döneminde nötrofili, matür ve immatür granülositlerin hakim olduğu lökositoz, nadiren lökopeni, ESH, CRP ve diğer akut faz reaktanlarında yükseklik saptanır. Hastaların %50' sinde beyaz küre sayısı $15000/\text{mm}^3$ ün üzerindedir. Normokromik normositer bir anemi vardır. Bazı olgularda nadiren de olsa IVIG ile ilişkili ve transfüzyon gerektiren ağır bir hemolitik anemi gelişir (59). CRP ve ESH yükseklikleri ortalama 6-10 haftada normale döner. Hastalığın ikinci evresinde trombositoz ($>500.000/\text{mm}^3$) görülür. Hastalığın yaklaşık üçüncü haftasında en yüksek değerlere ulaşır ve 4-8 hafta sonra normale döner. Ortalama değer $700.000/\text{mm}^3$ tür. Eğer

akut dönemde trombositopeni görülürse akla dissemine intravasküler koagülasyon gelmelidir.

Akut dönemde total kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinde azalma saptanabilir (60).

Hastaların %67' sinde safra kesesi hidropsu, pankreatit, hepatit nedeni ile GGT artışı görülmektedir (61). Hastaların %40'ında serum transaminaz düzeylerinde orta derecede artış görülmektedir, %10' unda ise hiperbilirubinemi görülür (62). Ağır ve uzamış akut hastalığa bağlı hipoalbuminemi siktir. Üretrite bağlı olarak piyüri görülebilir. Beyin omurilik sıvısının incelenmesinde aseptik menenjitte uyumlu bulgular gözlenebilir (63).

Akut dönemde miyokard hasarının göstergesi olarak serum Troponin I değerinde artış görülebilir (64).

2.1.7 Ekokardiyografi bulguları

Kawasaki hastalığındaki en önemli prognostik faktör koroner arter tutulumudur. Bu nedenle uzun süreli nedeni belirlenemeyen ateş varlığında kardiyak durumu ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirmek son derece önemlidir. Sol ana koroner arter (LMCA) ve sağ koroner arter (RCA) anormalliklerinin tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

Koroner anevrizmalar sıklıkla proksimal sol anterior inen koroner arter (LAD) ve proksimal LMCA, sol sirkumfleks koroner arter (LCX), ve distal RCA ve RCA ile arka inen koroner arter arasındaki bölgelerde görülür (1).

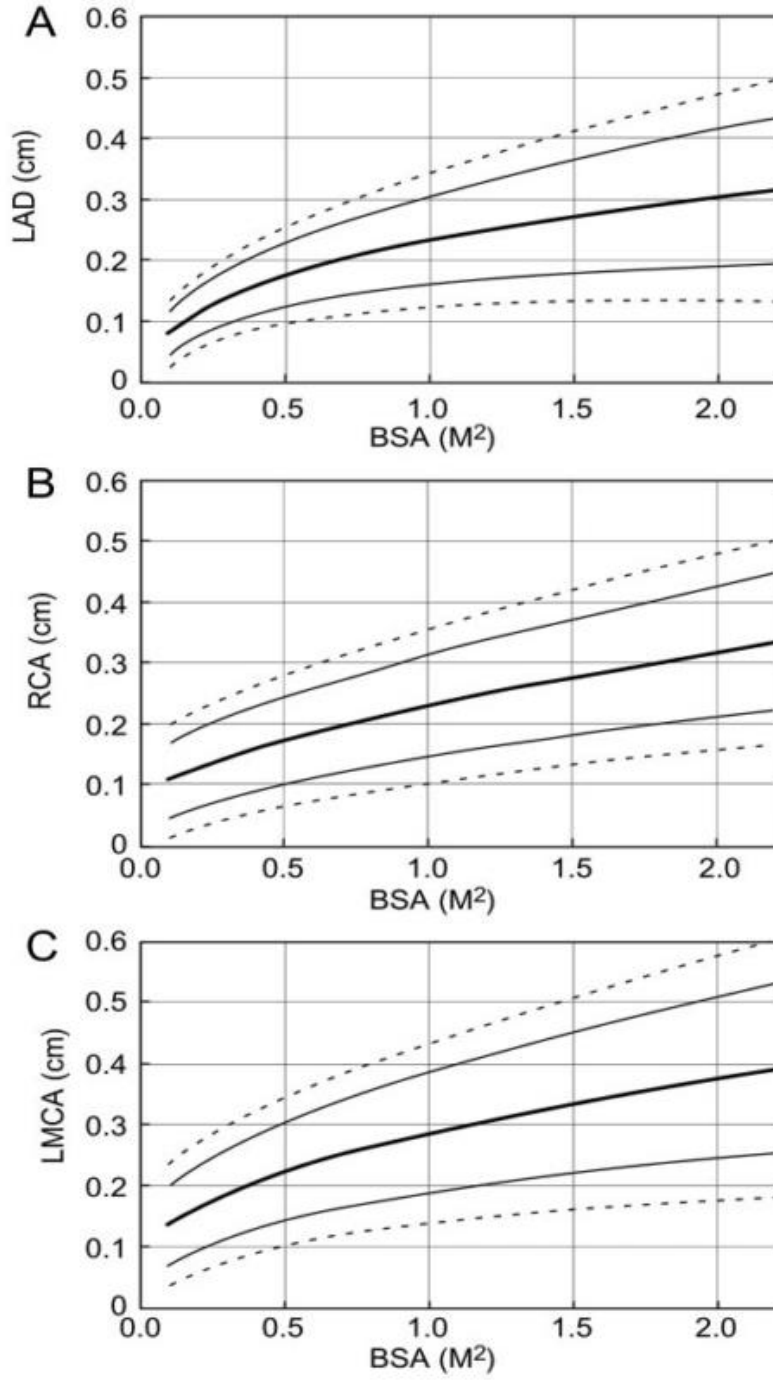
Anevrizmalar şu şekilde sınıflandırılır; aksiyel ve lateral çapları yaklaşık olarak eşit ise sakküler, proksimal ve distalde kademeli olarak daralma ile simetrik dilatasyon gösteriyorsa fuziform anevrizma olarak adlandırılır. Eğer koroner arter, anevrizma olmaksızın daha geniş ise ektatik olarak kabul edilir. Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından kabul edilen kriterlere bakacak olursak 5 mm'nin altındaki genişleme küçük, 5-8 mm arası orta, 8 mm'nin üzerindeki genişleme ise dev koroner arter anevrizması olarak tanımlanmıştır. Japonya Sağlık Bakanlığı tarafından bildirilen kriterlerde ise; koroner arter

çapının 5 yaşından küçük olan çocuklarda 3 mm, 5 yaş ve daha büyük çocuklarda 4 mm'nin üzerinde olması, bir koroner arter segmentinin iç çapının komşu segmentin iç çapından 1,5 kat veya daha geniş olması veya koroner arter lümeninde düzensizlik olması bulunmaktadır (Tablo 1.5). Bu kriterlerle koroner arter tutulumlarının gösterilmesinde eksiklikler ortaya çıkmaktadır ve tüm dünyada AHA tarafından kabul edilen vücut yüzey alanına göre hesaplanmış proksimal koroner arter segment çapları kullanılmaktadır (Şekil 1.1) (1).

Ekokardiyografide görüntüleme sırasında perivasküler ekojenite artışı veya parlaklık da tespit edilebilir. (65). Kawasaki hastalığında miyokardit sıktır. Yapılan EKO ile aort kökü, AHA tarafından kabul edilen vücut yüzey alanına göre düzenlenmiş referans değerleri ile karşılaştırılarak ölçülmelidir. Kawasaki hastalarında hafif düzeyde de olsa aort kökü genişlemesi görülebilecek bir bulgudur (66). Kawasaki hastalığında perikardit de görülebilir, perikardiyal efüzyon varlığı araştırılmalıdır.

Ekokardiyografik inceleme tanı anında (akut dönem), hastalığın başlangıcından 2 hafta sonra (subakut dönem) ve 6-8 hafta sonra (konvelesan dönem) yapılmalıdır. Eğer eşlik eden risk faktörleri varsa daha sık yapılabilir.

Amerika'da yapılan bir çalışmada dördüncü ve sekizinci haftada yapılan EKO sonucu normal bulguları olan bir hastanın, ateşin başlangıcından bir yıl sonra yapılan kontrol ekokardiyografisinde koroner arter genişlemesinin ortaya çıkma olasılığının çok düşük olduğu sonucuna varılmıştır (67, 68).



Şekil 1.1 Vücut yüzey alanına göre koroner arter boyutları (LAD: Sol anterior inen koroner arter, RCA: Sağ ana koroner arter, LCMA: Sol ana koroner arter) (1)

Tablo 1.5 Japonya Sağlık Bakanlığı tarafından koroner arterde anevrizma varlığı için bildirilen kriterler

Koroner arter çapının <5 yaş için 3 mm'nin üzerinde olması >5 yaş için 4 mm'nin üzerinde olması
Bir koroner arter segmentinin iç çapının komşu segmentin iç çapından 1,5 kat veya daha geniş olması
Koroner arter lümeninde düzensizlik olması

2.1.8 Kardiyak Kateterizasyon

Koroner anjiyografi, koroner arteriyel anatominin EKO' ya göre daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Eğer hastada hafif ektazi veya küçük fuziform anevrizmalar varsa bu durum için EKO yapmak yeterlidir, koroner anjiyografinin üstünlüğü yoktur. Kompleks lezyonlarda ise akut inflamasyonun çözülmesinden sonra anjiyografi yapmak yararlı olacaktır. Merkezden merkeze geçişle birlikte kalp kateterizasyonun zamanlaması genellikle hastalığın başlangıcından 6 ila 12 ay sonra veya klinik olarak endikasyon varsa daha erken önerilir (1).

Anevrizmalar koroner arter dışındaki arterlerde de meydana gelebilir. En sık subklaviyen, brakial, aksiller, iliak veya femoral damarlar ve bazen de abdominal aorta ve böbrek arterlerinde görülür. Bu nedene KH'da abdominal aortografi ve subklavian arteriografi çekilmesi önerilir (1).

2.1.9 Tanı

Kawasaki Hastalığının spesifik bir tanı koydurucu testi olmadığı için tanı konulmasına yardımcı olan kriterler geliştirilmiştir. Klasik KH'da ateşle birlikte diğer beş temel kriterden en az dördünün bulunması, anamnez, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile benzer bulguları olan hastalıkların ekarte edilmesi ile konur (Tablo 1.2). Ateşli çocuklarda diğer kriterlerin dördünden daha azını gösterenlerde yardımcı laboratuvar bulgularıyla ve EKO ile koroner arter anomalilerinin varlığının gösterilmesiyle de tanı konulabilir. Bu hastalar inkomplet veya atipik KH olarak adlandırılmaktadır. İnkomplet vakalar özellikle

erken yaşlarda daha sık görülmektedir (57). Özellikle altı aydan küçük çocuklarda uzun süren ve nedeni açıklanamayan durumlarda EKO yapılması önerilmektedir (1).

Amerikan Kalp Birliği 2004 yılında inkomplet KH'nı tamamlayıcı bir takım laboratuvar verileri yayınlamıştır (Tablo 1.6) (69).

Tablo 1.6 İnkomplet Kawasaki hastalığı için tamamlayıcı laboratuvar verileri (69)

En az 5 gündür ateşi olan, ateş dışındaki ölçütlerden iki veya üçünün bulunduğu bir hastaya; CRP>3 mg/dL'nin ve/veya ESH>40 mm/saat'in üstünde olması
Buna ek olarak; Albumin<3.0 g/dl Yaşa göre anemi Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinde artış 7 günden sonra platelet>450000 /mm ³ Beyaz küre >15000/mm ³ Tam idrar analizinde >10 lökosit
Eğer >3 kriter varsa, EKO yapılmadan önce IVIG verilebilir

Koroner arter tutulumunu öngörebilmek için Harada ve ark.'ları risk skorlaması geliştirmiş, aşağıdaki yedi kriterden dört tanesine ilk dokuz günde sahip olan hastalarda koroner arter anevrizması gelişme riskinin yüksek olduğunu saptamışlardır (Tablo 1.7) (70).

Tablo 1.7 Koroner arter tutulumu için Harada risk skorlaması (70)

Beyaz küre sayısı	>12.000/mm ³
Trombosit sayısı	>350.000/mm ³
CRP değeri	>3 mg/dL
Hematokrit değeri	<%35
Albümin değeri	<3.5 g/dL
Yaş	<12 ay
Cinsiyet	Erkek

2.1.10 Ayırıcı Tanı

Hastalığın tanısında kullanılan kriterlerin tam olarak hastalığa spesifik olmaması ve laboratuvar bulgularının birçok hastalıkta da görülmesi nedeni ile KH birçok hastalık ile karışmaktadır (Tablo 1.8) (57).

Kawasaki Hastalığı sıklıkla adenovirus enfeksiyonu ile karışmaktadır. Adenovirus enfeksiyonunda tipik olarak eksudatif faranjit ve eksudatif konjonktivit vardır. Bu durum ile KH'dan ayrılır. Kızıda ise hasta antibiyotik tedavisine çok hızlı bir şekilde yanıt verir. Kızıda oküler bulgular nadirdir. Kızamıkta karakteristik olarak eksudatif konjonktivit, Koplik lekesi vardır. Döküntüler saçlı deriden, kulak arkasından başlar ve vücuda yayılır. Genellikle lökopeni görülür. Diğer enfeksiyöz nedenler ise çok nadirdir.

Kawasaki hastalarında toksik şok sendromunda olduğu gibi hipotansiyon görülebilir. Renal yetmezlik, koagülopati, pansitopeni, miyozit gibi bulgular toksik şok sendromunda görülürken, KH'da bu bulgular sıklıkla görülmez. İlaç reaksiyonları ve Stevens-Johnson sendromunda periorbital ödem, oral ülserasyonlar, sedimantasyon değerinin normal olması veya minimal artışı beklenirken, KH'da beklenmez. Sistemik başlangıçlı juvenil idiyomatik artritlerde hepatospenomegali, koagülopati, fibrin yıkım ürünlerinde artış ve ferritin yüksekliği görülebilir. Behçet hastalığında, sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonunda ve meningokokseminde koroner anevrizma birlikteliği gösterilmiştir (57).

Tablo 1.8 Kawasaki hastalığında ayırıcı tanı (57)

Viral Enfeksiyonlar	Kızamık
	Epstein-Barr virus enfeksiyonları
	Sitomegalovirus enfeksiyonları
	Adenovirus enfeksiyonları
	Enterovirus enfeksiyonları
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Bakteriyel servikal lenfadenit
	Meningokoksemi
	Kızıl
	Kayalık Dağlar Benekli Ateşi
	Leptospiroz
Romatolojik Hastalıklar	Behçet Hastalığı
	Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artritler
Diğer durumlar	İlaç reaksiyonları
	Stevens-Johnson sendromu
	Toksik şok sendromu
	Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu

2.1.11 Tedavi

Kawasaki hastalığının akut dönemindeki tüm hastalara tek doz 2 g/kg IVIG 10-12 saatlik infüzyon şeklinde ve 80-100 mg/kg/gün dört doza bölünmüş oral asetilsalisilik asit (ASA) başlanmalıdır. IVIG mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir ancak hastaların %85' inde klinik bulguların gerilemesine neden olur (57). Tek başına ASA tedavisinin koroner arter anevrizması gelişimini azaltmadığı bilinmektedir (8). Tek başına ASA kullanan hastalarda koroner arter hastalıklarının ortaya çıkma riski %25 iken, IVIG ve ASA beraber kullanıldığında bu risk %5' ten daha aza inmektedir (57). Bu durum KH'nda temel tedavinin IVIG olduğunu desteklemektedir. IVIG tedavisi ilk 10 gün, mümkünse ilk 7gün içerisinde verilmelidir. Dört gün günde 400 mg/kg IVIG ile 80-100 mg/kg/gün ASA kombine tedavisi ile tek doz 2 g/kg/gün IVIG yine aynı doz ASA kombine tedavisi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda tek doz 2 g/kg IVIG'in daha üstün olduğu gösterilmiştir (8).

Günümüzde IVIG tedavisi standart olarak 2 g/kg/doz 10-12 saat süreyle infüzyon şeklinde tek doz olarak uygulanmaktadır (5). Yapılan çalışmalar, hastalığın beşinci günü veya öncesinde uygulanan IVIG tedavisinin, hastalığın klinik semptomlarının süresinde azalma ve koroner arter tutulumunun önlenmesi ile sonuçlandığını göstermiştir (71). Uzun süreli ve nedeni belirlenemeyen ateşi olan her çocuk için KH olasılığı akılda tutulmalı, tanı 10. günden sonra konmuş dahi olsa, akut faz reaktanlarında yükseklik saptandıysa tedaviye başlanmalıdır. Avrupa'da yapılan bir çalışma 10. günden sonra uygulanan IVIG tedavisinin de yarar sağladığı bildirmiştir (72).

IVIG'in etki mekanizması ile ilgili çalışmalarda, antiinflamatuvar etkinliği, endotelial hücre blokağı yaptığı, adezyon moleküllerinin, kemokinler ve sitokinlerin sentezini engellediği, bakteriyel süperantijen ve diğer etiyolojik ajanların nötralizasyonunu sağladığı, regülatuar T hücre aktivitesini arttırdığı, antikor sentezini suprese ettiği gösterilmiştir (1). IVIG sonrasında hastaların üçte ikisi 24 saat, %90'ı 48saat içerisinde afebril hale gelir (57). İlk 10 günde IVIG tedavisi alan olguların %5'inde geçici koroner arter dilatasyonu ve %1'inde de anevrizma gelişebilir (1).

IVIG uygulanan çocuklarda kızamık ve suçiçeği gibi canlı virüs aşılı en az 11 ay sonra yapılmalıdır (57, 73).

Asetil salisilik asit, yüksek dozda inflamasyonu baskılamak ve düşük dozda da trombosit agregasyonunu inhibe etmek amacıyla kullanılmaktadır. Koroner arter anevrizma gelişimi üzerinde etkisi kanıtlanmamıştır. IVIG verildiği gün tedaviye başlanır, hastanın ateşi normale döndükten 48-72 saat sonra antiagregan tedavi dozu olan, günde 3-5 mg/kg, tek doza geçilir. Hastada koroner arter değişikliği olmadığı gösterilene kadar 6-8 hafta süreyle devam edilir. Koroner arter tutulumu olan hastalar sürekli olarak ASA kullanılmalıdır (57). Uzun süre ASA tedavisi alacak olan hastalara Reye sendromu gelişme riski açısından influenza aşısı yapılmalıdır.

Uygun tedaviye rağmen hastaların %10-15'inde, dirençli ve tekrarlayan ateş görülebilir. Böyle bir vakada birinci IVIG dozunun tamamlanmasından 48-72saat sonra tekrar 2 g/kg IVIG tedavisi uygulanmalıdır (74).

Ateşin devam ettiği vakalarda yüksek doz metilprednizolon (30 mg/kg, üç gün) tedavisi halen tartışmalıdır. Furusho ve arkadaşları ilk kez 1984 yılında KH tedavisinde IVIG kullanımını bildirmişlerdir (75). Kato ve arkadaşları, tek başına steroid kullanan hastalarda %65 oranında koroner arter anevrizması geliştiğini göstermişlerdir (76). Sonuçta ek doz IVIG tedavisine rağmen ateşi düşmeyen hastalarda metilprednizolon kullanılabilir (48).

Siklosporin, plazmaferez ve tümör nekrozis faktör alfaya (TNF- α) karşı monoklonal antikolar (İnfliksımab, etanercept) gibi tedaviler halen deneme aşamasındadır. Plazmaferez metilprednizolon gibi ek doz IVIG tedavisine dirençli ve kontrol altına alınamayan hastalarda kullanılabilir ancak çalışmaların sınırlı olması nedeni ile önerilmemektedir (1).

Ulinastatin bir insan tripsin inhibitörüdür ve nötrofil elastazı mesajcı ribonükleik asit (mRNA) seviyesinde inhibe etmektedir. Japonya'da kullanılmakla birlikte çalışmalar sınırlıdır (77).

Trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü olan absiksimabın akut dönemde kullanılması durumunda standart tedavi alan hastalara göre 4-6 aylık izlemin sonucunda anevrizma regresyonunun daha iyi olduğu bildirilmiştir (78).

Koroner arter tutulumu olan ağır olgularda warfarin veya düşük molekül ağırlıklı heparin gibi antikoagülanlar kullanılabilir (48).

2.1.12 Komplikasyonlar

Çoğu vaka sekelsiz iyileşmektedir. Miyokard enfarktüsü de anevrizma olan bölgede oluşan koroner arter stenozu nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Adolesan çocuklarda ani kardiyak ölümün ardından yapılan otopsilerde tespit edilen koroner arter anevrizmaları, daha önce geçirilmiş KH'na bağlı olabilir. Kawasaki hastalığı sırasında ortaya çıkabilecek diğer komplikasyonlar ise aşağıda listelenmiştir (79) (Tablo 1.9).

Tablo 1.9 Kawasaki hastalığı sırasında ortaya çıkabilecek diğer komplikasyonlar (79)

Koroner arter trombozu
Periferik arter anevrizması
Koroner arter anevrizmaları
Miyokardiyal enfarktüs
Miyokardit/perikardit
Kalp yetmezliği
Safra kesesi hidropsu
Aseptik menenjit
Sinirlilik
Artrit
Steril piyüri (üretit)
Trombositoz (geç)
İshal
Pankreatit
Periferik gangren

2.1.13 İzlem

Kawasaki hastalığında prognozu kardiyak tutulum belirler. Bu açıdan düzenli ekokardiyografi kontrolleri bu olgularda oldukça önemlidir. Uzun süreli takipte AHA'nın önerileri tüm dünyada kabul edilmektedir (Tablo 1.10) (1).

Tablo 1.10 Uzun süreli izlemde risk sınıflaması (1)

1.Risk düzeyi	Koroner arter tutulumu yoktur veya geçici tutulum vardır. Bu hastalarda 6-8 hafta sonra aspirin kesilir. Takipte başka bir tanısal teste gerek yoktur. Bu olgulara 5 yılda bir periyodik izlem önerilir.
2.Risk düzeyi	Koroner arter dilatasyonu geçicidir ve hafif bir genişleme vardır. Bu hastalarda 6-8 hafta sonra aspirin kesilir. 6-8 haftadan sonra aktivite kısıtlanmaz. 3-5 yıl aralar ile kardiyolojik muayene yapılır.
3.Risk düzeyi	Major koroner arterde küçük veya orta büyüklükte anevrizma gelişimi vardır. Düşük doz aspirin anevrizma gelişiminin gerilemesine kadar devam edilir. 11 yaşından önce aktivite kısıtlaması yapılmaz. 11 yaşından büyük çocuklarda 2 yıl aralarla efor testi ve miyokard perfüzyon görüntülemesi yapılır, sonrasında aktivitesi düzenlenir. Yıllık kardiyolojik muayene önerilir. Stenoz ve iskemi durumunda anjiyografi yapılır.
4.Risk düzeyi	Birden fazla geniş veya dev anevrizma, multipl anevrizmalar veya koroner arterde obstrüksiyon olmaksızın kompleks anevrizmalar mevcuttur. Uzun süreli düşük doz aspirin ve warfarin (hedef INR2.0-2,5), düşük molekül ağırlıklı heparin (Anti faktör Xa düzeyi 0,5-1.0 U/mL) kombine edilebilir. Kanama riski nedeni ile temas sporlarından kaçınılmalı, diğer fiziksel aktiviteler yıllık efor testi veya miyokard perfüzyon görüntülemelerine göre düzenlenmelidir. Altı ayda bir EKO ve EKG, yılda bir efor testi ve miyokard perfüzyon görüntülemesi yapılmalıdır. İlk anjiyografi 6-12. ayda veya klinik olarak endike ise daha erken yapılmalıdır.
5.Risk düzeyi	Koroner arter obstrüksiyonu vardır. Uzun süreli düşük doz aspirin ve anevrizma devam ediyorsa warfarin veya düşük molekül ağırlıklı heparin, miyokardın oksijen tüketimini azaltmak için de beta bloker verilebilir. Kanama riski nedeni ile temas sporlarından kaçınılmalı, diğer fiziksel aktiviteler yıllık efor testi veya miyokard perfüzyon görüntülemelerine göre düzenlenmelidir. Altı ayda bir EKO ve EKG, yılda bir efor testi ve miyokard perfüzyon görüntülemesi yapılmalıdır. Tedavi seçeneklerini değerlendirmek için anjiyografi önerilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Etik Kurulu tarafından 15.02.2017 tarihinde onaylandı. Etik kurul dosya no: KA17/40.

Bu çalışmaya 2003-2017 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'ne başvuran ve KH tanısı alıp tedavi edilen 56 olgu dahil edilmiştir. Tanı AHA tanı kriterlerine göre konulmuştur. Hasta dosyalarından anamnezleri, fizik muayeneleri, laboratuvar bulguları, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyon bulguları kaydedilmiştir.

Komplet KH en az beş gün süren ateş ve beraberinde tek taraflı nonsupuratif servikal lenfadenopati, bilateral noneksudatif konjunktival hiperemi, orofarenks mukozasında değişiklikler, el ve ayak sırtında eritem, ödem gibi değişiklikler, polimorfik ekzantem gibi beş ana kriterden dördünün görülmesi ile konulmuştur. Nedeni açıklanamayan en az beş gün süren ateş ile beraber tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan hastalar da inkomplet KH olarak kabul edilmiştir.

Demografik veri olarak tanı yaşı, cinsiyet, tanı konulduğu mevsim değerlendirilmiştir. Şikayetin başlangıcından hastaneye başvuru kadar geçen süre, başvuru anındaki ateşin süresi, derecesi, ateşin tedavi sonrası kaçınıcı günde düştüğü, hastanede yatış süresi değerlendirilmiştir.

Hastaların kilo, boy, vücut yüzey alanı, kalp hızı ve tansiyon ölçümleri yapılmıştır.

Laboratuvar tetkikleri olarak hemoglobin değeri, hematokrit değeri, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, 1, 2, 3. haftalar, 1. ve 2. aydaki trombosit sayıları, CRP değeri, ESH değeri, CRP ve ESH' nin düşme zamanı, albumin değeri, aspartat transaminaz (AST), ALT, GGT değerleri ve tam idrar analizi sonuçları incelenmiştir. Koroner arter tutulumu ile bunlar arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

Harada skorlamasına göre yedi kriterden en az dört tanesine ilk dokuz günde sahip olan hastalar, koroner arter anevrizması gelişmesi yönünden yüksek riskli olarak kabul edilmiştir.

Hastalara başvuru anında, 1. ayda ve 6. ayda EKO yapılmıştır. Koroner arter tutulumu demek için Japon Sağlık Bakanlığı'nın esas aldığı kriterler kabul edilmiştir. Bu kriterler; koroner arter çapının 5 yaşından küçük olan çocuklarda 3 mm, 5 yaş ve daha büyük çocuklarda 4 mm'nin üzerinde olması, bir koroner arter segmentinin iç çapının komşu segmentin iç çapından 1,5 kat veya daha geniş olması veya koroner arter lümeninde düzensizlik olması şeklindedir. 8 mm'nin üzerindeki genişleme ise dev koroner arter anevrizması olarak tanımlanmıştır.

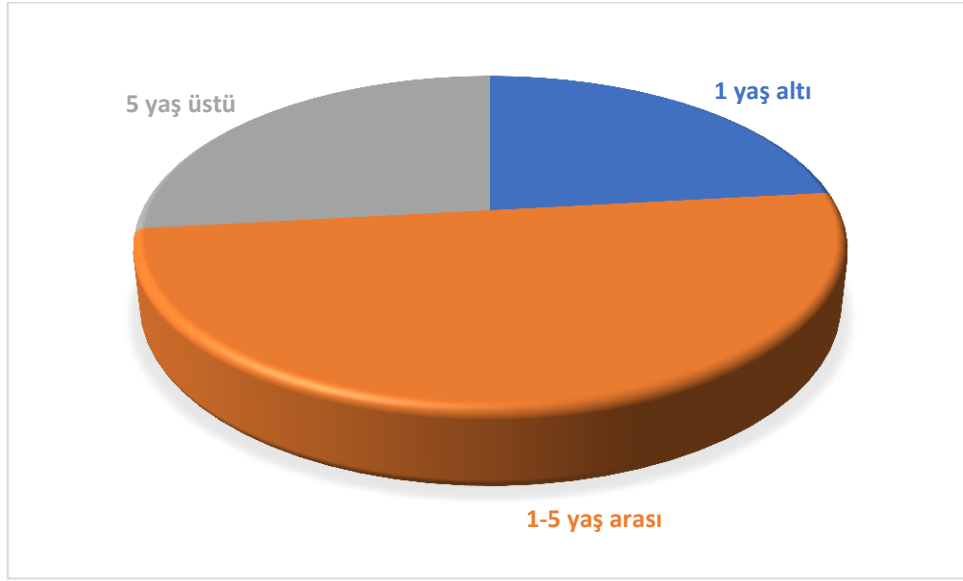
Kardiyak kateterizasyon yapılan 23 hastadaki aort sistolik ve diyastolik basınçları, ortalama değerleri değerlendirilmiştir. Kalp kateterizasyonu sırasında koroner arterlerde genişleme, anevrizma, darlık, tıkanıklık bulguları araştırılmış, sinüs valsalva ve çıkan aorta çapları ölçülmüş ve vücut kitle indekslerine göre z- skorları belirlenmiş ve sinüs valsalva düzeyinde ve çıkan aortada dilatasyon varlığı araştırılmıştır.

Hastalara tedavide standart olarak uygulanan IVIG ve ASA'ya olan cevap, diğer tedavi yöntemleri değerlendirilmiştir. Hastaların tedaviye verdikleri yanıt değerlendirilmiş, ateşin tedavi sonrası kaçınıcı günde düştüğü araştırılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için Microsoft Excel 2016 versiyonu ve SPSS 22.0 versiyonu kullanıldı. Kategorik veriler için Pearson'un Ki-Kare testi kullanıldı. Çok değişkenli verilerde Friedman'ın iki yönlü varyans analizi yapıldı. İkili değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon ölçümleri Spearman'ın korelasyon testi ile yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

4. BULGULAR

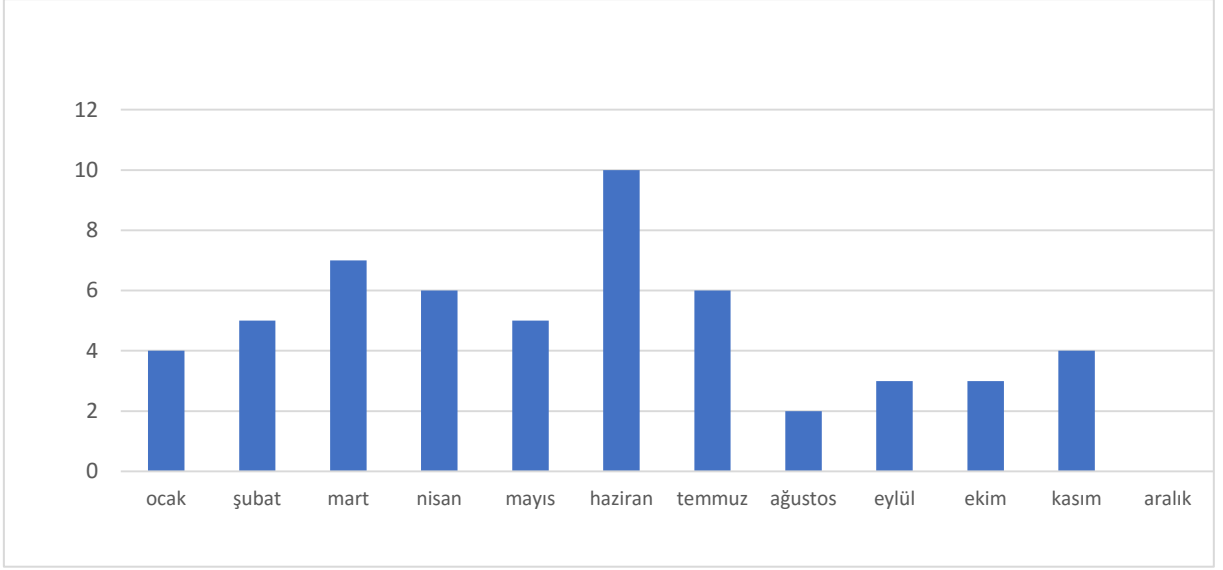
2003-2017 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'ne başvuran ve Kawasaki hastalığı tanısı konan 56 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastaların 39'u erkek, (%69,6) 17'si kız (%30,4) dı. Erkeklerin kızlara oranı 2,29 idi. Tanı yaşı 3 ay ile 122 ay arasında, ortanca 29 ay, ortalama $40,1 \pm 31,8$ ay idi. Tanı anında hastaların %23,2'si bir yaş altında, %50'si 1-5 yaş arasında, %26,7'si beş yaşın üzerindeydi (Şekil 2.1).



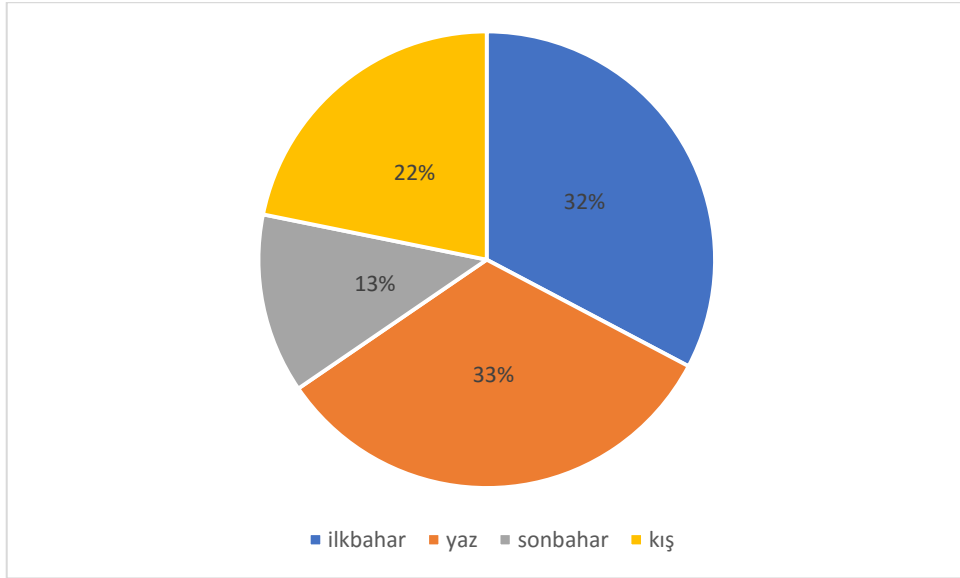
Şekil 2.1 Yaşlara göre hastalık görülme sıklığı

Hastaların vücut ağırlıkları 5,3 ile 44 kg arasında olup, ortanca 14 kg, ortalama $15,3 \pm 7,7$ kg idi. Hastaların boyu 58-147 cm arasında olup, ortanca 94 cm, ortalama $94,9 \pm 21,6$ cm idi. Kalp hızları ortalama $120,3 \pm 20,0$ /dk olup, 83-183/dk arasındaydı. Sistolik kan basıncı ortalamaları $94,8 \pm 7,9$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalamaları $59,1 \pm 5,8$ mmHg idi.

On sekiz hasta ilkbahar (%32,7), 18 hasta yaz (%32,7), 12 hasta kış (%21,8) ve 7 hasta da sonbahar mevsiminde tanı almıştır (%12,7) (Şekil 2.2 ve 2.3).



Şekil 2.2 Hastalığın görülme sıklığının aylara göre dağılımı



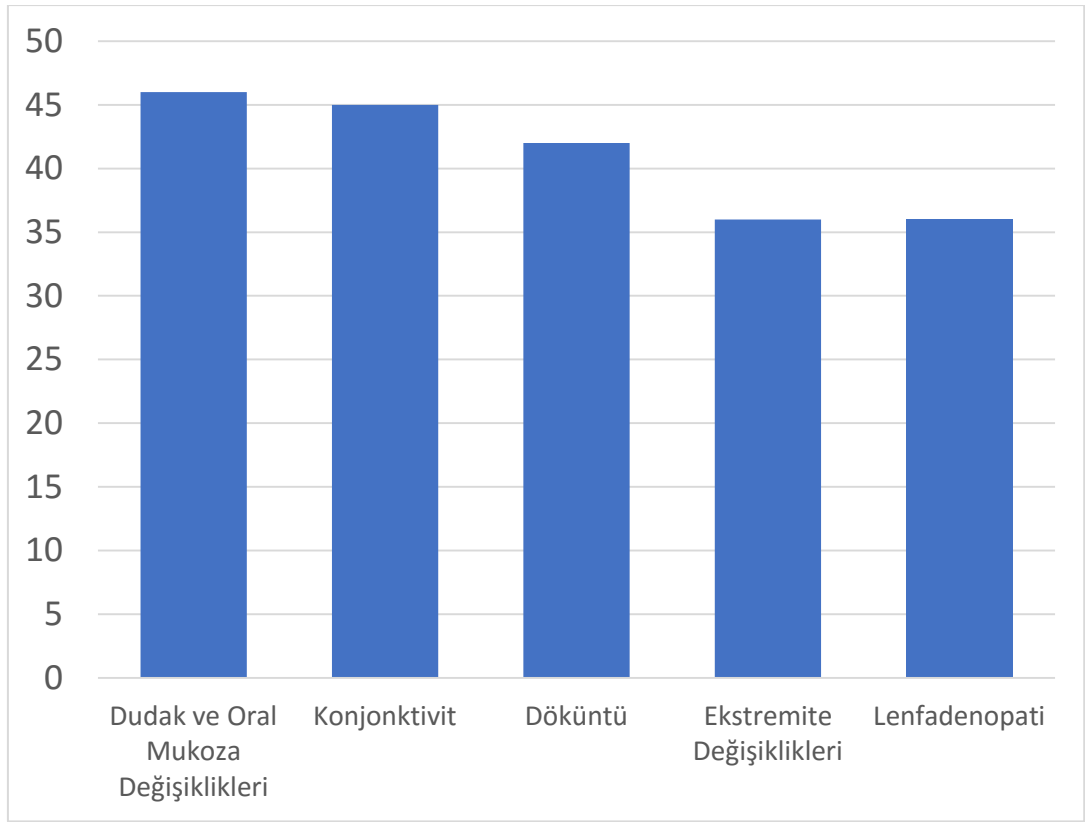
Şekil 2.3 Hastalığın görülme sıklığının mevsimlere göre dağılımı

4.1 Tanı koydurucu bulgular

Şikayetlerin başlangıcından hastaneye başvurana kadar geçen süre 1-22 gün arasında, ortanca 6 gün, ortalama $6,8 \pm 4,4$ gün idi. 33 hasta (%58,9) ilk 10 gün olan akut dönemde, 15 hasta da (%26,7) 10 gün geçtikten sonraki subakut dönemde tanı almıştır. Sekiz hastanın tanı alma süresi ile ilgili veriye ulaşamamıştır.

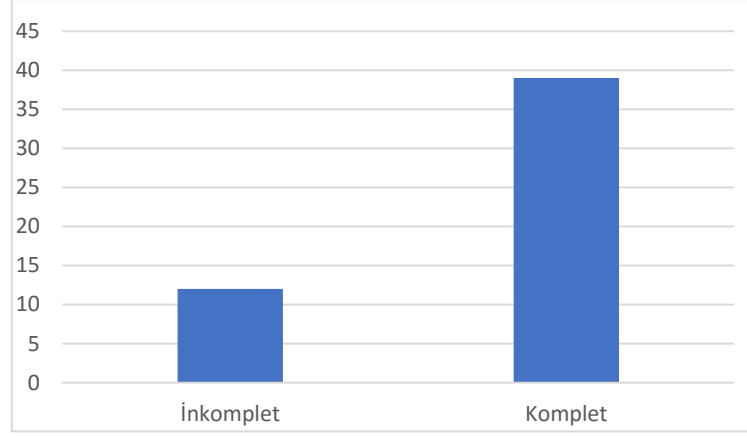
Hastaların başvuru anında vücut sıcaklığı 38° - 41° C arasında olup, ortanca 39° C, ortalama $39,0 \pm 0,6$ °C idi. Ateş süresi 5-20 gün arasında değişmekte olup, ortalama $8,2 \pm 3,3$ gündü.

Dudak ve oral mukoza değişiklikleri 46 hastada (%82,1) vardı. Bu hastaların 33'ünde dudaklarda ve ağız içinde kızarıklık (%58,9), 27'sinde çilek dili (%48,2), 10'unda dudaklarda çatlama (%17,8) mevcuttu. Konjonktivit 45 hastada saptanmıştı (%80,3). Döküntüleri olan 42 hasta tüm hastaların %75'i idi. 36 hastada (%64,2) ekstremitte değişiklikleri vardı (Şekil 2.4). Bunların %50,9'unda deskuamasyon, %21,5'inde ödem mevcuttu. Hastaların birinde BCG skarında hiperemi saptanmıştı. Lenfadenopati 36 hastada mevcuttu, bu da tüm hastaların %64,2'si idi ve en az görülen bulgu olarak kaydedildi. Perianal bölgede soyulma 9 hastada saptandı.



Şekil 2.4 Kawasaki hastalığında tanı koydurucu bulguların dağılımı

Otuz dokuz hasta komplet (%69,6), 12 hasta inkomplet (%21,4) KH olarak kabul edildi (Şekil 2.5). Komplet/inkomplet hasta oranı 3,25 olarak hesaplandı.



Şekil 2.5 Kawasaki hastalığında komplet, inkomplet vakaların dağılımı

4.2 Kardiyak muayene bulguları

Fizik muayenede 5 hastada (%8,9) üfürüm tespit edildi. Diğer hastaların kardiyolojik muayeneleri normaldi.

4.3 Ekstrakardiyak bulgular

Hastalarda klasik tanı kriterlerinin yanında eşlik eden bulgular da incelendi. On altı hastada ekstrakardiyak bulgu saptandı. Ek bulgu tespit edilme oranı %30,1 idi. 5 hastada ishal, 5 hastada artralji, 2 hastada küçük eklem tutulumu ile seyreden artrit, 2 hastada büyük eklem tutulumu ile seyreden artrit saptandı. Daha seyrek olarak birer hastada subklavian arterde dilatasyon, pnömoni, plevral effüzyon, karın ağrısı, hepatosplenomegali, splenomegali, kolesistit, kolelitiazis, iridosiklit, akut otitis media, saptandı. İdrar tetkiki yapılan 26 hastanın 15'inde steril piyüri, 6'sında proteinüri tespit edildi.

Ekstrakardiyak bulgusu olan hastaların %75'i komplet (n=12), %25'i inkomplet (n=4) vakalardı. Ekstrakardiyak bulguların görülme sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,867).

4.4 Laboratuvar bulguları

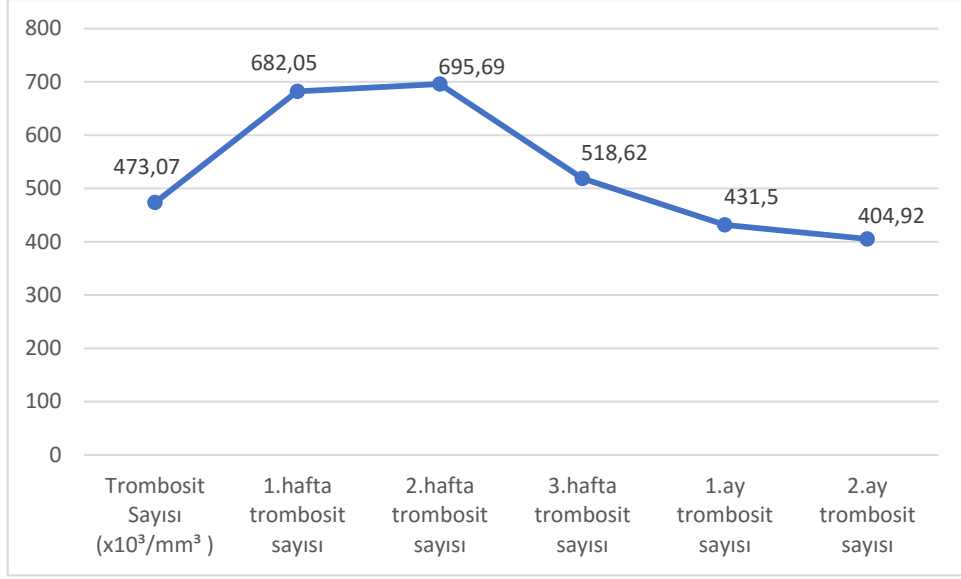
Başvuru sırasında bakılan hemoglobin değerleri ortalama $11,0 \pm 1,0$ olup, 20 hastada (%35,7) yaş grubuna göre anemi vardı. Hematokrit değerleri ortalama $32,4 \pm 2,8$ idi ve 30 hastada %35 in altında tespit edildi (%53,5). Beyaz küre değerleri ortalama 16.014 ± 6.604 idi. 26 hastada (%46,4) $>12.000/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Trombosit sayısı 208.000-925.000

arasında olup, ortalama 473.076 ± 180.542 idi. 26 hastada $>350.000/\text{mm}^3$ olarak saptandı (%46,4). Trombosit değerlerine tanı anında, 1. haftada, 2. haftada, 3. haftada, 1. ayda ve 2. ayda bakıldı. En yüksek trombosit sayısı ortalaması 2. haftada oldu (695.695 ± 297.261) (Şekil 2.6). Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Tüm trombosit değerlerine bakıldığında en yüksek değer $1.285.000$ olarak saptandı.

Eritrosit sedimentasyon hızı ortalama $75,5 \pm 25,4$ olup, ESH bakılan 36 hastanın % 97,2'sinde 20 mm/saat'in üzerindeydi. Sadece bir hastada 7 mm/saat olarak saptandı. En yüksek değeri ise 120 mm/saat olarak saptandı. CRP değeri ortalama $121,13 \pm 83,2$ mg/L olup CRP bakılan hastaların %97,3'ünde 5 mg/L'nin üzerindeydi. En yüksek 323 mg/L olarak ölçüldü. CRP değerinin düşme süresi ortalama $13,8 \pm 11,3$ gün, ESH değerinin düşme süresi ortalama $30,04 \pm 20,3$ gündü (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 Hastaların laboratuvar değerleri

Laboratuvar verileri	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca	Aralık
Hemoglobin (g/dl)	11±1	11,2	8,2-13,2
Hematokrit (%)	32,4±2,8	32,7	24,8-37,4
Beyaz Küre Sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	16±6	15	7-41
Trombosit Sayısı ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	473±180	464	208-925
1.hafta trombosit sayısı($\times 10^3/\text{mm}^3$)	682±271	649	298-1285
2.hafta trombosit sayısı($\times 10^3/\text{mm}^3$)	695±297	615	285-1253
3.hafta trombosit sayısı($\times 10^3/\text{mm}^3$)	518±290	449	202-1214
1.ay trombosit sayısı($\times 10^3/\text{mm}^3$)	431±123	409	294-691
2.ay trombosit sayısı($\times 10^3/\text{mm}^3$)	404±70	408	291-510
CRP (mg/L)	121,1±83,2	117,8	3,2-323
CRP'nin düşme zamanı (gün)	13,8±11,3	10	5-59
ESH (mm/saat)	75,5±25,4	75,5	7-120
ESH'nin Düşme Zamanı (gün)	30±20,3	25	2 -60



Şekil 2.6 Hastaların farklı zamanlarda bakılan trombosit değerlerinin ortalamaları

Biyokimyasal tetkiklerin sonuçları aşağıda listelenmiştir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2 Hastaların karaciğer fonksiyon testleri sonuçları

	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca	Minimum-Maksimum
AST (U/L)	66,5±85,1	37	13-463
ALT (U/L)	88,3±96,6	63	6-485
Albumin (mg/dl)	3,4±0,5	3,5	2,3-4,2
GGT (U/L)	94,4±88,5	58	12-326

AST yüksekliği 8 hastada, ALT yüksekliği 21 hastada, Albumin düşüklüğü 14 hastada, GGT yüksekliği 16 hastada tespit edilmiştir. Bu sonuçlar KH' larında AST yüksekliği muhakkak görülür demek için yeterli değildir (p=0,808). ALT ve GGT yüksekliği ise olgularımızda anlamlı olarak yüksektir (p=0,003 ve p=0,004). Albumin düşüklüğü demek için çıkan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,667).

4.5 Ekokardiyografi bulguları

Hastalara yapılan EKO'da 11 hastada minimal mitral yetersizlik (MY), 6 hastada 1. derece MY, 1 hastada 2. derece MY tespit edildi. 10 hastada minimal triküspit yetersizlik (TY), 5 hastada 1. derece TY saptandı. Dört hastada minimal aort yetersizliği (AY), 1 hastada minimal pulmoner kapak yetersizliği (PY), 1 hastada da 1. derece PY tespit edildi. Beş hastada miyokardit, 2 hastada trombüs ve birer hastada olmak üzere perikardiyal effüzyon, koroner arterde darlık, sistolik fonksiyon bozukluğu, sol ventrikülde genişleme, duvar parlaklığı ve miyokard enfarktüsü saptandı.

Yirmi beş hastada (%44,6) koroner arter tutulumu görüldü. Bu hastaların yaş ortalamaları $38,5 \pm 31,4$ ay idi. Hastaların 21'i (%84) erkek, 4'ü (%16) kızdı. Hastaların %60,9'u komplet, %39,1'i inkomplet vakalardı. Komplet vakaların %34,9'unda, inkomplet vakaların %75'inde koroner arter tutulumu vardı. İstatistiksel olarak atipik hastalarda koroner arter tutulumu anlamlı olarak yüksekti ($p=0,017$)

Bu hastaların 22'sinde koroner arter dilatasyonu (%39,2), 19'unda koroner arter anevrizması (%33,9), 2'sinde de dev koroner arter anevrizma (%3,5) vardı. Altı hastada sadece sol koroner arterde, bir hastada sadece sağ koroner arterde, 15 hastada her iki koroner arterde de dilatasyon tespit edildi. En geniş koroner arter çapı tanı anında 12 mm olarak ölçüldü. Dört hastada sadece sol koroner arterde, 3 hastada sadece sağ koroner arterde, 12 hastada her iki koroner arterde de anevrizma tespit edildi. İki hastada LAD de anevrizma saptandı. On altı hastada hem dilatasyon hem de anevrizma vardı.

Hastaların EKO ile saptanan kardiyolojik bulguları Tablo 2.3' de belirtilmiştir.

Tablo 2.3 Hastaların EKO ile saptanan kardiyolojik bulguları

Kardiyolojik bulgular	Hasta sayısı (%)
Koroner arterlerde dilatasyon	22 (%39,28)
Koroner arterlerde anevrizma	19 (%33,92)
Mitral yetersizlik	18 (%32,14)
Triküspit yetersizlik	15 (%26,78)
Miyokardit	5 (%8,92)
Dev anevrizma	2 (%3,57)
Trombüs	2 (%3,57)
Perikardiyal effüzyon	1(%1,78)
Koroner arterde darlık	1 (%1,78)
Sistolik fonksiyon bozukluğu	1 (%1,78)
Duvar parlaklığı	1 (%1,78)
Sol ventrikülde genişleme	1 (%1,78)

Hastalık başlangıcından sonraki ilk 9 günde başvuran 40 hastada Harada skorlaması yapıldı. Bu hastaların 22'sinde skor 4 ve üzerinde saptandı. 22 hastanın 14'ünde koroner arter tutulumu görülmezken, 8'inde koroner arter tutulumu vardı. Bizim çalışmamızda ilk 9 günde başvuran hastalarda Harada skorlaması ile koroner arter tutulumu arasındaki ilişki gösterilememiştir. Ancak başvuru süresi göz önünde bulundurulmaksızın tüm hastalara Harada skorlaması yapıldığında skor arttıkça koroner arter tutulumunun arttığı görüldü (p=0,02).

Koroner arter tutulumu ile verilerin ilişkilerine bakıldığında yaş ile koroner arter tutulumu arasında ilişki gösterilememiştir (p=0,442). Koroner arter tutulumu olan hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında ilişki saptanmıştır. Bu hastalarda hemoglobin

ve hematokrit değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,006$ ve $p=0,006$). Koroner arter tutulumu ile beyaz küre yüksekliği, trombosit yüksekliği, CRP ve ESH yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,26$, $p=0,161$, $p=0,699$ ve $p=0,08$).

Hastaların 21'inde (%37,5) tanı anındaki EKO normaldi. Hastaların başvuru anında, ilk ayda yapılan ilk kontrolde, 2. ayda yapılan 2. kontrolde ve 6. ayda yapılan 3. kontrolde bakılan koroner arter çapları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 2.4). Başvuru anındaki değerler ve kontrol değerler karşılaştırıldığında LMCA en yüksek 2. ayda, RCA ise en yüksek 6. Ayda saptanmıştır. LMCA ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ($p=0,02$), RCA ölçümleri arasındaki fark anlamlı değildir ($p=0,306$).

Tablo 2.4 Kawasaki Hastalarında koroner arter çap ölçümleri

	Ortalama±Standart sapma (mm)	Ortanca (mm)	Minimum-Maksimum (mm)
Başvuru anında			
LMCA	3,8±1,9	3,3	1,8-12
RCA	3,4±1,9	2,7	1,5-10
1.Kontrol EKO (1.ay)			
LMCA	3,8±1,8	3,5	2-10
RCA	3,6±1,8	3,0	2-8
2.Kontrol EKO (2.ay)			
LMCA	4,3±2,8	3,5	2-14
RCA	3,6±2,1	2,9	1,3-9
3. Kontrol EKO (6.ay)			
LMCA	4,3±3,4	3,4	2,2-14,4
RCA	3,9±2,2	2,9	2,2- 7,4

Tablo 2.5 Tanı anındaki EKO’da koroner arter tutulumu olan hastaların yaşa göre koroner arter çapları

	5 yaş altı (n=30)			5 yaş ve üstü (n=12)		
	Ortalama	Minimum	Maksimum	Ortalama	Minimum	Maksimum
LMCA	4,3	1,8	9	6	2,9	12
RCA	4,2	1,5	8	5,2	2,4	10

4.6 Kardiyak kateterizasyon bulguları

Yirmi üç hastaya kardiyak kateterizasyon yapılmıştır (%41,0). On bir hastada normal bulgular saptandı. On bir hastada koroner arter dilatasyonu, 6 hastada koroner arter anevrizması, 1 hastada perikardiyal effüzyon, 1 hastada LAD de darlık, 1 hastada da sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptandı.

Kateterizasyon sırasında yapılan ölçümlerden aorta sistolik basıncı ortalama 104 ± 15 mmHg, diyastolik basıncı ise ortalama 63 ± 15 mmHg olarak ölçüldü. Aort basıncı ortalaması ortalama 82 ± 14 mmHg idi.

Sinüs valsalva genişliği 14,4-28,8 mm arasında olup, ortalama $19,1 \pm 3,5$ mm olarak ölçüldü. Sinüs valsalva için z skoru ortalama $1,8 \pm 1,9$ idi. Yedi hastada z skoru 2’nin üzerindeydi. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). Çıkan aorta genişliği 10,1-18,2 mm arasında olup, ortalama $14,6 \pm 2,4$ mm olarak ölçüldü. Çıkan aorta için z skoru ortalama $0,32 \pm 2,2$ idi. 4 hastada z skoru 2’nin üzerindeydi. Bu bulgu da genişleme var demek için istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,04$).

Hastaların hastanede kalış süresi ortalama $12,6 \pm 14,3$ gündü. Koroner arter tutulumu olan hastaların hastanede ortalama yatış süresi $20,2 \pm 20,3$ gündü ve koroner arter tutulumu olmayan hastalarla kıyaslandığında yatış süresi açısından anlamlı fark vardı. Koroner arter tutulumu olan hastalar hastanede daha uzun süre yatmışlardır ($p=0,001$).

Hastalara tedavi olarak IVIG ve ASA verilmişti. Elli üç hasta IVIG, 47 hasta ASA tedavisi almıştır. Kırk altı hasta hem IVIG hem de ASA tedavisi almıştır. Tedavi şikayetlerin başlangıcından 3-25 gün sonra, ortalama $9,4 \pm 4,6$ günde verilmiştir. Otuz üç hastada ateşi takip eden ilk 10 gün içerisinde tedaviye başlanmıştır. On beş hastada ise tedavi 10 günden sonra verilmiştir. Ateş 36 hastada tedaviye başladıktan sonraki 24 saat içerisinde, 44 hastada ise ilk 48 saat içerisinde normale dönmüştür. Altı hastaya klasik tedavi dışında kortikosteroid tedavisi verilmiştir. Yedi hasta enoksaparin sodyum, 5 hasta ise warfarin sodyum tedavisi almıştır. Miyokard enfarktüsü geçiren bir hastaya tedavi olarak kortikosteroid, enoksaparin sodyum ve warfarin sodyum verilmiştir. Bir hastaya koroner arterlerde tüm trasede fusiform anevrizma ve tıkanıklık varlığı nedeni ile doku plazminojen aktivatörü (alteplaz) ve heparin tedavisi uygulanmıştır.

Hastaların birinde rekürrens görülmüştür. Hastalardan bir diğerinde başvuru anında kardiyak tamponat mevcuttu ve hasta yoğun bakım ünitesine yatırılarak takip edildi. Hastada saatler içerisinde kardiyak yetmezlik gelişerek ölüm gerçekleşmiştir.

5. TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı beş günden uzun süren ateş, konjonktivit, dudak ve oral mukoza değişiklikleri, ekstremitelerde değişiklikler, polimorfik döküntü ve servikal lenfadenopati ile karakterize bir vaskülitir. Etiyolojisi halen aydınlatılmış olsa da enfeksiyon etkenler ve genetik yatkınlık suçlanmaktadır.

Makino ve ark. yaptığı çalışmada hastalık kış ve yaz aylarında pik yapmaktadır (14). Amerika'da yapılan çalışmalarda da hastalığın Kasım ve Mayıs ayları arasında daha sık görüldüğü belirtilmiştir (80, 81). Türkiye'de yapılan diğer çalışmalara bakıldığında Binnetoğlu ve ark. hastalığın ilkbahar ve kış aylarında, Özyürek ve ark. ise sonbahar aylarında daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (82, 23). Topçu ve ark. sonbahar ve kış döneminde, Ergüven ve ark. kış döneminde hastalığı daha sık saptamıştır (25, 26). Bizim çalışmamızda ise en sık ilkbahar ve yaz aylarında hastalık ortaya çıkmıştır.

Kawasaki hastalığı erkek çocuklarında daha sık görülmektedir. Japonya'da 2012 yılında yapılmış ulusal düzeydeki çalışmada erkek/kız oranı 1,37 olarak bulunmuştur (14). Yurtdışında yapılan çalışmalara bakıldığında Brezilya'da Alves ve ark.'nın 115 vakalık serisinde bu oran 2 olarak saptanmıştır (83). Ürdün'den Al-Ammouri ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada ise hastaların %67 sinin erkek olduğu belirtilmiştir (84). Türkiye'de yayınlanan serilere bakıldığında Özyürek ve ark. yaptıkları çalışmada erkek/kız oranını 2,6, Ece ve ark. 1,6, Binnetoğlu ve ark. 1,18, Erol ve ark. 1,87, Arat ve ark. 2,5 olarak bildirilmişlerdir (23, 24, 82, 85, 86). Bizim çalışmamızda ise erkek/kız oranı literatür ile uyumlu olarak 2,29 olarak saptanmıştır.

Kawasaki hastalığı genel olarak beş yaşın altında görülmektedir. Alves ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %89'u 5 yaşın altındadır (83). Tanı yaşı ortalama 3,2 yıl (2 ay-11 yıl) olarak bulunmuştur. Al Ammouri ve ark çalışmasında ise hastaların %75'i 4 yaşın altındadır (84). Ortalama tanı yaşı 19 ay (2 ay-8 yaş) olarak saptanmıştır. Özyürek ve ark., hastaların %73'ünün 5 yaşından küçük olduğunu vurgulamışlardır ve ortalama tanı yaşı $3,2 \pm 2,7$ yıl (1-9 yıl) olarak bildirilmiştir (23). Ergüven ve ark. serisinde hastaların %85'i 5 yaşın altındadır (26). Erol ve ark.'nın çalışmasında hastaların yaşları 2 ay ile 144 ay arasında değişmekte olup, ortalama $40,4 \pm 2,3$ ay olarak hesaplanmıştır (85). Bizim çalışmamızda hastaların tanı yaşı ortalama $40,1 \pm 31,8$ ay (3-122 ay) olarak bulunmuştur. Hastaların

%73.2 si (n=41) beş yaştan altındadır. %21.4'ü bir yaştan altındadır (n=12). Bulgularımız literatürle uyumludur.

Hastalığın bulguları genellikle akut dönemde görülmektedir. Beş günden uzun süren ateş çalışmamızdaki tüm hastalarda görülmekteydi. Kawasaki Hastalığında ateş genellikle 39°C'den daha fazla, bazı vakalarda da 40°C'nin üzerindedir (1). Ateşin tanı anındaki ortalama değeri literatür ile uyumlu olarak 39.0±0.78°C olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermekle birlikte Japonya'da yapılmış bir çalışmada hastalığın ateş dışındaki en sık bulgusu döküntüdür (69). Bizim çalışmamızda hastaların %90,1'inde dudak ve oral mukoza değişiklikleri en sık bulgu olarak saptandı. Hastaların % 88,2'sinde konjonktivit, %80,7 sinde ise döküntü mevcuttu. Hastaların %70,5'inde ekstremitte değişiklikleri ve en az olarak da %70,5 'inde lenfadenopati mevcuttu. Diğer çalışmalardaki en sık bulgulara bakacak olursak Özyürek ve ark. yaptığı çalışmada %91 oranında oral mukoza değişiklikleri, Ece ve ark.'nın çalışmasında %84,6 oranında döküntü, Topçu ve ark.'nın çalışmasında %79,6 oranı ile oral mukoza değişiklikleri, Binnetoğlu ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %91,6'sında konjonktival hiperemi görülmüştür (23, 24, 25, 82). Yavuz ve ark.'nın serisinde %97 oranında konjonktival hiperemi en sık bulgu olmuştur (6). Bulgular arasında en az görüleni lenfadenopatidir ve bizim çalışmamız da literatür ile uyumludur.

Hastalarımızın şikayetlerinin başlangıcından hastaneye başvurana kadar geçen süresi ortalama 6,8±4,4 gündür. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında Özyürek ve ark.'nın çalışmasında ise 8,02±2 gün, Binnetoğlu ve ark.'nın çalışmasında tanı alma süresi ortalama 9,2±4,6 gün olarak saptanmıştır (23, 82). Yurtdışında yapılan çalışmalarda ise tanı alma süresi hakkında herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda 33 hasta ilk 10 günde, 15 hasta da 10 günden sonra tanı almıştır. Yüzdelerine bakacak olursak hastaların %68,7'si akut, %31,3'ü subakut dönemde tanı almıştır. Özyürek ve ark.'nın çalışmasında hastaların %81,8'i akut dönemde, Topçu ve ark.'nın çalışmasında %84'ü akut dönemde, Ergüven ve ark.'nın serisinde ise %62 si akut dönemde tanı almıştır (23, 25, 26). Alves ve ark.'nın çalışmasında hastaların %58'si akut dönemde tanı almıştır ve tümüne IVIG tedavisi uygulanmıştır (83). Bizim çalışmamızda kliniğimizde Kawasaki Hastalığı tanısının çoğunlukla ilk on günde yani zamanında

konulabildiği ve tedaviye uygun zamanlarda başlanması konusunda yoğun gayret gösterildiği anlaşılmıştır.

Literatüre bakıldığında KH'da inkomplet olgular komplet olgulara göre daha az sıklıkta görülmektedir. Al-Ammouri ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada hastaların %35'i inkomplet vakalardır (84). Ülkemizdeki çalışmalarda Topçu ve ark. serisinde hastaların %31'i inkomplet vakalardır (25). Binnetoğlu ve ark.'nın çalışmasında hastaların %16,6'sı, Arat ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların %19,1'i inkomplet vakalardır (82, 86). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların %76,5'i komplet, %23,5'i inkomplet vakalardı. Koroner arter tutulumu saptanan hastaların %60,8'i komplet, %39,2'si inkomplet Kawasaki hastasıydı. Bu durum beş günden uzun süren ve açıklanamayan ateşi olan çocuklarda EKO yapılmasının önemini ortaya koymuştur.

Komplet vakaların %34,9'unda, inkomplet vakaların %75'inde koroner arter tutulumu vardı. İstatistiksel olarak atipik hastalarda koroner arter tutulumu anlamlı olarak yüksekti ($p=0,017$). Literatüre baktığımızda Sudo ve ark.'nın Japonya'da yaptığı çalışmada inkomplet vakalarda koroner arter tutulumunun daha yüksek olduğu saptanmıştır (98). Çin'de ve Kanada'da yapılan çalışmalarda ise iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (96, 97).

Bu çalışmada olguların %52,6'sında yaşa göre anemi tespit edilmiştir ($n=20$). Ece ve ark. çalışmasında bu oran %61,5 ($n=8$), Binnetoğlu ve ark. nin çalışmasında %58,3 ($n=14$) olarak saptanmıştır (24, 82).

Harada ve ark., ilk dokuz günde hastaneye başvuran hastalarda koroner arter tutulumu riski açısından bir skorlama geliştirmişlerdir ve hematokritin %35'in altında olması koroner tutulum için risk faktörü olarak kabul edilmiştir (70). Bizim çalışmamızdaki vakaların hematokrit ortalaması $32,4 \pm 2,8$ idi ve 30 hastada %35'in altında saptandı. Beken ve ark.'nın 37 hastayı kapsayan çalışmasında hematokrit ortalaması $31,5 \pm 3,8$ olarak saptanmıştır (87).

Çalışmamızda hastaların %66,6'sında lökosit değeri $12.000/\text{mm}^3$ 'ün, %51,2' sinde $15.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindeydi. Bu yükseklik koroner arter tutulumu ile istatistiksel olarak ilişkili değildi. Ece ve ark.'nın çalışmasında hastaların %76,9'unda lökositöz tespit

edilmiştir (24). Binnetoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %62,5'inde lökosit sayısı $15.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde saptanmıştır (82).

Trombosit değeri Kawasaki hastalığında akut dönemde normal olabilir ve genellikle geç dönemde artış gösterir. Ortalama 3.haftada pik yapar ve 4-8 haftada normale döner (1). Bizim çalışmamızda hastaların %66,6'sında ($n=26$) trombosit değeri $350.000/\text{mm}^3$ 'ün, %51,2'sinde ($n=20$) $450.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindeydi ve ortalama $473.076,9 \pm 180542,9/\text{mm}^3$ olarak bulundu. Trombosit sayısının bazı vakalarda normal değerde olmasının nedeni, hastaların akut dönemde tanı almasındandır. Trombositlerin birinci, ikinci ve üçüncü haftalarda ve birinci, ikinci aylarda bakılan değerleri karşılaştırıldığında en yüksek trombosit değeri ortalaması ikinci haftada oldu ($695.695,6 \pm 297.261,8$). Bizim çalışmamızda KH' da trombositlerin tepe noktasına ulaştığı zamanın ikinci hafta olduğu anlaşıldı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). Yavuz ve ark. nin yaptığı çalışmada 23 hastada (%68), Binnetoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %62,5'inde trombosit değeri $450.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde saptanmıştır (6, 82).

Akut faz reaktanlarından CRP ve ESH değerlerine bakacak olursak bu değerler Kawasaki hastalığında genelde yüksek seyreder ve 6-10 haftada normale döner (1). Japonya'da yapılmış bir çalışmada hastaların %96,4'ünde CRP yüksekliği saptanmıştır (88). Ece ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %76,3'ünde CRP yüksekliği mevcuttur (24). Bizim çalışmamızda CRP değeri ortalama $121,1 \pm 83,2$ mg/L'dir ve 1 hasta hariç tüm hastalarda 5 mg/L'nin üzerinde bulunmuştur.

Ece ve ark.'nın çalışmasında hastaların %92,3'ünde, Yavuz ve ark.'nın çalışmasında ise 34 vakanın tamamında ESH yüksekliği saptanmıştır (24, 6). Bizim çalışmamızda ise ESH'nin değeri ortalama $75,5 \pm 25,4$ olup, %97,2 hastada 20 mm/saat'in, %91,6 hastada 40 mm/saat'in üzerinde bulunmuştur. CRP'nin normale dönme süresi ortalama $13,8 \pm 11,3$ gün, ESH'nin normale dönme süresi ortalama $30,04 \pm 20,3$ gündür.

Karaciğer fonksiyon testlerindeki değişikliklere baktığımızda bu çalışmada hastaların %21,6'sında AST, %56,7'sinde ALT ve %43,22'sinde GGT yüksekliği tespit edilmiştir. Literatüre baktığımızda Özyürek ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %18,2'sinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanmıştır (23). Ece ve ark.'nın serisinde %46,2 oranında AST, %30,8 oranında ALT yüksek bulunmuştur (24). Yavuz ve ark.'nın

çalışmasında %17,6'sında, Ergüven ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların %41,4'ünde yükselme saptanmıştır (6, 26). 2011 yılında ElAdawy ve ark.'nın Amerika'da yapmış olduğu bir çalışmada %45,4'ünde en az bir karaciğer fonksiyon testinde anormallik saptanmıştır (89).

Kawasaki hastalığında albümin düşüklüğüne dair veriler de bulunmaktadır (1). Bizim çalışmamızda hastaların %35,8'inde hipoalbuminemi saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bununla ilgili veriye ulaşılamamıştır.

Kawasaki hastalığına eşlik eden birtakım ek bulgular olabilir. Üretrite bağlı steril piyüri, aseptik menenjit, artralji/artrit, plevral veya perikardiyal effüzyon, hepatosplenomegali, safra kesesi hidropsu, üfürüm, ishal, karın ağrısı, BCG aşısı skarında kızarıklık görülebilir (1). Yavuz ve ark.'nın çalışmasında 5 hastada steril piyüri, 3 hastada ishal, 3 hastada aseptik menenjit, 3 hastada artrit, 1 hastada konvülziyon bildirilmiştir (6). Ece ve ark.'nın serilerinde ise 12 hastada hepatosplenomegali, 5 hastada artrit, 1 hastada konvülziyon ve 1 hastada solunum sıkıntısı saptanmıştır (24). Binnetoğlu ve ark. yaptığı çalışmada 6 hastada ishal, 3 hastada steril piyüri, 2 hastada safra kesesi hidropsu ve birer hastada artrit, aseptik menenjit, BCG aşısı yerinde endurasyon ve plevral effüzyon saptanmıştır (82). Bizim çalışmamızda ise 5 hastada ishal, 5 hastada artralji, 2 hastada küçük eklem tutulumu ile seyreden artrit, iki hastada büyük eklem tutulumu ile seyreden artrit saptandı. Daha seyrek olarak birer hastada olmak üzere subklavian arterde dilatasyon, pnömoni, plevral effüzyon, karın ağrısı, hepatosplenomegali, splenomegali, kolesistit, kolelitiazis, iridosiklit, akut otitis media, BCG aşısı yerinde endurasyon saptandı. İdrar tetkiki yapılan 26 hastanın 15'inde steril piyüri tespit edildi.

Kawasaki hastalığında EKG de birtakım değişiklikler meydana gelebilir. Bunlar nonspesifik ST değişiklikleri, PR uzaması ve aritmidir (1). Çalışmamızda hastalardan sadece birinde ST yükselmesi görülmüştür ve hastaya kardiyak kateterizasyon yapılmıştır.

Bu çalışmada ekokardiyografide koroner arter tutulumunu değerlendirmek için Japon Sağlık Bakanlığı'nın kabul ettiği kriterler göz önünde bulundurulmuştur. 5 yaşın altında 3 mm'den 5 yaşın üstünde 4 mm'den büyük genişlemeler tutulum olarak kabul edilmiştir. Ayrıca komşu segmentten 1,5 kat fazla genişlemeler ve arter lümenindeki düzensizlikler de tutulum olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada 25 hastada (%45,4) koroner arter tutulumu

vardır. Bunların %88'inde koroner arter dilatasyonu, %76'sında koroner arter anevrizması tespit edildi. İki hastada dev koroner arter anevrizması vardı. Özyürek ve ark.'nın çalışmasında hastaların %27,2'sinde koroner arter tutulumu, Binnetoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hastaların %12,5'inde tutulum saptanmıştır (23, 82). Ece ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu oran %38,4 olarak saptanmıştır (24). Yavuz ve ark.'nda %32,3, Arat ve ark.'larında %28,5 oranında tutulum bildirilmiştir (6, 86). Alves ve ark. yaptığı çalışmada %21,7 oranında tutulum izlenmiştir (83). Çalışmamızda koroner arter tutulum oranının diğer serilere göre yüksek çıkmasının nedeni, merkezimizin Pediatrik Kardiyoloji için referans merkez olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bizim çalışmamızda koroner arter tutulumu olan hastaların %60,9'u komplet,%39,1'i inkomplet vakalardı. Portekiz'de Caballero-Mora ve ark.'nın yaptığı çalışmada 12 hastanın 8'i komplet, 4'ü inkomplet olarak bildirilmiştir (90). Çalışmamızda koroner arter tutulumu olan hastaların 6'sında sadece sol koroner arterde (%10,7), bir hastada sadece sağ koroner arterde (%1,7), 15 hastada her iki koroner arterde de dilatasyon (%26,7) tespit edildi. Dört hastada sadece sol koroner arterde (%7,1), 3 hastada sadece sağ koroner arterde (%5,3), 12 hastada her iki koroner arterde de anevrizma (%21,4) tespit edildi. Alves ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %17,3'ünde sadece sol ana koroner arterde, %1'inde sadece sağ koroner arterde, %3,5'inde ise hem sol hem sağ koroner arterde anevrizma tespit edilmiştir (83). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak sol koroner arter tutulumu daha sık görülmüştür.

Koroner arter tutulumu olan hastaların yaş ortalamaları $38,5 \pm 31,4$ ay idi. Hastaların 21'i (%84) erkek, 4'ü (%16) kızdı. Literatürde erkek cinsiyet koroner arter tutulumu için risk faktörü kabul edilmektedir (1,57).

Koroner arter tutulumu olan hastalarda Harada risk skorlaması yapıldı ve ilk dokuz günde başvuran hastalardan 22'sinde skor >4 idi. Bu hastaların 8'inde koroner arter tutulumu görülürken, 14'ünde tutulum yoktu. Binnetoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada koroner arter tutulumu olan hasta sayısı 3'tür ve bunlardan 1'inde Harada skoru 4'ün üzerindedir (82).

Literatürde Kawasaki hastalığında yaş azaldıkça koroner arter tutulumunun arttığına dair veriler bulunmaktadır (91). Bizim çalışmamızda koroner arter tutulumu olan hastaların yaş ortalaması genel ortalamadan daha düşük çıkmıştır fakat bu durum istatistiksel olarak

anlamli deęildir ($p=0,442$). Çin'de yapılan bir çalıřmada tutulum ile hemogloblin dūřuklūęu arasında anlamli iliřki bulunmaktadırdır (92). Bizim alıřmamızda da koroner arter tutulumu olan hastalarda hemogloblin ve hematokrit deęerleri arasında iliřki saptanmıřtır. Bu hastalarda hemogloblin ve hematokrit deęerleri anlamli olarak daha dūřuk bulunmuřtur ($p=0,006$ ve $p=0,006$). Koroner arter tutulumu ile beyaz kūre yūkseklīęi, trombosit yūkseklīęi, CRP ve ESH yūkseklīęi arasında anlamli bir iliřki bulunamamıřtır ($p=0,26$, $p=0,161$, $p=0,699$ ve $p=0,08$).

Hastaların 21'inde (%37,5) tanı anındaki EKO normaldi. Hastalara başvuru anında, 1. Ayda, 2. Ayda ve 6. Ayda EKO yapılmıştır. Bařvuru anındaki değerler ve kontrol değerler karşılaştırıldığında LMCA en yūkseklīęi 2. ayda, RCA ise en yūkseklīęi 6. Ayda saptanmıştır. LMCA ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamli iken ($p=0,02$), RCA ölçūmleri arasındaki fark anlamli değildir ($p=0,306$).

Hastaların 23'üne kardiyak kateterizasyon yapılmıştır. Bunların 11'inde koroner arterler normal iken (%47,9), 12'sinde koroner arter tutulumu saptanmıştır (%52,1). Hastaların 11'inde koroner arter dilatasyonu, 6'sında koroner arter anevrizması, birinde perikardiyal effūzyon, birinde LAD de darlık, birinde de sol ventrikūl fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. 1982 yılında Kato ve ark.'nın Japonya'da yaptığı bir çalışmada Kawasaki Hastalığı tanısı almış 290 hastaya kardiyak kateterizasyon yapılmış, 43'ünde (%14,8) koroner arter anevrizması tespit edilmiştir (93). Suzuki ve ark. nin yaptığı çalışmada ise kardiyak kateterizasyon yapılan 1100 hastanın 262'sinde koroner arter tutulumu saptanmıştır (%23,8). Bu hastaların %35,5'inde anevrizma, %27,5 dilatasyon, %23,7'sinde lokal stenoz, %7,6'sında oklūzyon ve %5,7'sinde segmental stenoz saptanmıştır (94). Pahl ve ark.'nın çalışmasında ise 205 hastanın 29'una kateterizasyon yapılmış, 22 hastada anormallik saptanmıştır (%75,8). Yirmi hastada sol, 19 hastada saę koroner arterde tutulum saptanmıştır. İki hastaya Bypass cerrahisi uygulanmıştır (95).

Kalp kateterizasyonu yapılan anjiyogramlarda yapılan ölçūmlerde; sinūs valsalva geniřlięi 14,4-28,8 mm arasında olup, ortalama $19,1\pm 3,5$ mm olarak ölçūldū. Sinūs valsalva için z skoru ortalama $1,8\pm 1,9$ idi. Yedi hastada z skoru 2'nin üzerindeydi. ıkan aorta geniřlięi 10,1-18,2 mm arasında olup, ortalama $14,6\pm 2,4$ mm olarak ölçūldū. ıkan aorta için z skoru ortalama $0,32\pm 2,2$ idi. Altı hastada z skoru 2'nin üzerindeydi. Kardiyak kateterizasyon ile ilgili yapılan çalıřmalara bakıldıęında Ravekes ve ark.'nın 2001 yılında

yayınladığı çalışmada Kawasaki hastalığı tanısı almış 100 hastaya bir yıl içerisinde dört ayrı dönemde vücut yüzey alanına göre aort kökü ölçümü yapılmış ve çıkan sonuçlara göre aort kökü genişlemesi KH için anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu çalışmada genişlemenin ilk bir yılda devam ettiği üzerinde durulmuştur (66). Bizim çalışmamızda farklı zamanlarda yapılan ölçümlerde sinüs valsalva ve çıkan aorta ölçümlerinin hastalarda yüksek saptandığı, bu nedenle KH tanısı alan hastalarda ekokardiyografi ile aortayla ilgili ölçümlerin her kontrolde yapılması ve yakından izlenmesinin gerektiği anlaşılmıştır.

Kawasaki hastalığında standart tedavi IVIG ve asetil salisilik asittir. Hastaların %76,7'sine akut dönem olan ilk on gün içerisinde, %33,3'üne subakut dönem olan 10 günden sonra tedavi verilmiştir. Ateş tedaviden sonra ortalama $1,3\pm 0,59$ günde düşmüştür. %83,0 hastada tedaviden sonraki 48 saat içerisinde yanıt alınmıştır. Tüm hastalarda tedaviden sonraki ilk 72 saat içerisinde ateş düşmüştür. Binnetoğlu ve ark. çalışmalarında bir hastanın dışındaki tüm hastaların tedaviden sonraki ilk 48 saatte ateşinin düştüğünü belirtmişlerdir (82).

Kawasaki hastalığında %15 oranında ikinci kez IVIG uygulanması gerekebilir (69). Çalışmamızda dört hastaya (%7,1) ikinci kez IVIG uygulanmıştır. Bir hastaya ise ikinci kez IVIG verilmesine rağmen hastanın ateşi dirençli seyretmiştir ve bu hastada IVIG direnci olduğu kabul edilmiştir. Literatüre baktığımızda Al Ammouri ve ark.'nın çalışmasında %18 oranında IVIG direnci olduğu belirtilmiştir (84). Topçu ve ark.'nın çalışmasında ise bu oran %2,0 olarak bulunmuştur (25).

Çalışmamızda 6 hastaya tedavi sonrasındaki ilk 72 saatlik sürede ateşlerinin dirençli seyretmesi üzerine klasik tedavi dışında kortikosteroid tedavisi verilmiştir. Ek tedavi olarak, koroner arter anevrizması varlığı sebebi ile 7 hasta enoksaparin sodyum, 5 hasta ise varfarin sodyum tedavisi almıştır. Miyokard enfarktüsü geçiren bir hastaya tedavi olarak kortikosteroid, enoksaparin sodyum ve varfarin sodyum verilmiştir. Bir hastaya da koroner arterlerde tüm trasede fusiform anevrizma ve tıkanıklık varlığı nedeni ile doku plazminojen aktivatörü (alteplaz) ve heparin tedavisi uygulanmıştır.

Kawasaki hastalığında rekürrens görülme oranı %0,8 ile %3 arasındadır (69). Bizim vakalarımızdan sadece birinde rekürrens meydana gelmiş (%1,7) ve ilk tedaviden iki ay sonra tekrar Kawasaki düşündürülen bulgularla yatırılarak ikinci kez IVIG tedavisi verilmesi

gerekmifstir. Özyürek ve ark.'nın yaptığı çalışmada bir hastada (%9,0), Ergüven ve ark.'nın yaptığı çalışmada iki hastada (%5,8) rekürrens görölmüştür (23, 26).

Kawasaki hastalığının mortalitesi Japonya'da %0,08 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda bir hastada Kawasaki hastalığı nedeni ile ölüm gerçekleşmiştir (%1,7). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ölüm oranı ile ilgili veri bulunmamaktadır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmaya 39' u erkek, 17' si kız 56 olgu alındı.
2. Kawasaki hastalarının tanı anındaki yaşı $40,1 \pm 31,8$ aydı. Hastaların 41' i (%73,2) 5 yaşın altındaydı. Olguların %50' si 1-5 yaş arası, %23,2' si 1 yaş ve altında idi.
3. Hastaların %68,7' si ilk 10 günde, %31,3' ü 10 günden sonra tanı almıştı.
4. Olguların %32,7' si ilkbahar, %32,7' si yaz, %21, 8' i kış ve %12,7' si sonbahar ayında Kawasaki tanısı almıştı.
5. Hastaların hastaneye başvuru süresi ortalama $6,8 \pm 4,4$ gün idi.
6. Kawasakili olguların başvuru sırasındaki ateşli gün sayısı $7,9 \pm 3,6$ gün idi.
7. Olgularımızın %90,1' inde dudak ve oral mukoza değişiklikleri, %88,2' sinde konjonktivit, %80,7' sinde döküntü, %70,5' inde ekstremitte değişiklikleri, %70,5' inde servikal lenfadenopati vardı.
8. Olguların %52,6'sında anemi mevcut olup hemogloblin değeri ortalama $11,0 \pm 1,0$ mg/dl idi.
9. Beyaz küre sayısı 26 hastada $12.000/\text{mm}^3$ ' ün üzerindeydi ve ortalama $16.014,6 \pm 6604/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Olgularımızın %46,4' ünde trombosit sayısı $350.000/\text{mm}^3$ ün üzerinde olup ortalama trombosit sayısı $473.076,9 \pm 180.542,9/\text{mm}^3$ idi.
10. Kawasaki tanısı almış olgularımızda sedimentasyon değeri ortalama $75,5 \pm 25,4$ mm/saat (7-120 mm/saat), CRP değeri ortalama $13,8 \pm 11,3$ mg/L (3,2-323 mg/L) olarak saptanmıştı.
11. Kawasakili olguların akut hastalık sırasında 25' inde koroner tutulum vardı. Koroner tutulum olan olguların 21' i erkek, 4' ü kız idi. Bunların 19' unda koroner arter anevrizması saptandı.
12. Koroner arter tutulumu olan hastaların RCA ortalaması $4,5 \pm 2,1$ mm, LCA ortalaması $4,8 \pm 2,2$ mm idi.
13. Kardiyak kateterizasyon yapılan hastalarda sinüs valsalva ve çıkan aorta çapları normal popülasyona göre geniş bulundu.
14. Olgularda IVIG+asetil salisilik asit tedavisine başlama süresi ortalama $9,4 \pm 4,6$ gündü. Tedavi sonrasında tüm hastaların ateşi 72 saat içerisinde kontrol altına alındı.
15. Hastaların birinde IVIG direnci saptanmıştır.
16. Hastaların birinde rekürrens, birinde ölüm gözlemlendi.

Çalışmamız retrospektif bir analiz olduğu için bazı verilere ulaşamamıştır. Kawasaki hastalığı için tanı anında yararlanılabilecek standart bir form geliştirilmesi hem klinisyen için, hem de hastalığın takibi için faydalı olacaktır.

Sonuç olarak antibiyotiğe rağmen 5 günden uzun süren ateşi olan çocuklarda eşlik eden bulgular da değerlendirilerek ayırıcı tanıda Kawasaki hastalığı mutlaka akla gelmelidir. Ciddi komplikasyonlar gelişebileceği için erken tanı ve tedavi bu olgular için son derece önemlidir. Şüphelenildiği anda bile hastalara EKO kontrolü yapılması hayat kurtarıcıdır. Tanı konulduğu andan itibaren bu hastalar düzenli görüntülemeye alınmalı ve yakın takip edilmelidir. Tanı anında özellikle hemogram, idrar tetkikleri, akut faz reaktanları ve karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması önemlidir. Kawasaki hastalığı tanısı konmuş hastalar Çocuk Kardiyoloji bölümüne takibe alınmalıdır. Koroner anjiyografi, seçilmiş hastalarda koroner arter yapısının EKO ya göre daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini sağladığı için önemli veriler sağlar. Ayrıca ekokardiyografi ile bu hastalarda aort kökü ve çıkan aorta çaplarının düzenli olarak ölçülmesi ve dilatasyon yönünden takip edilmesinin de gerektiği bu çalışma sonucunda anlaşılmıştır. Böylece gelişebilecek önemli komplikasyonlar fark edilebilir ve tedavileri planlanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY. Diagnosis, treatment and long term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young. American Heart Association. *Circulation*110(17): 2747-2771, 2004
2. Kim DS. Kawasaki Disease. *Yonsei Med J* 46(6): 759-772, 2006
3. Maconochie AI. Kawasaki disease. *Arch Dis Child Ed Pract* 89:3-8, 2004
4. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *J Pediatr* 119: 279-282, 1991
5. Burns JC. Kawasaki Disease update. *Indian J Pediatr* 76(1):71-76, 2009
6. Yavuz T, Nişli K, Öner N. Kawasaki Hastalığı: 34ölgu sunumu. *Türk Pediatri Arşivi* 41:197-200, 2006
7. Özaydın E, Ece İ, Gökdağ B, Alpan N, Köse G. Kawasaki Hastalığı. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 4(1):36-41, 2010
8. Newburger JW, Takashi M, Burns JC. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N. Engl. J. Med.*315: 341-347, 1986
9. Bhatt M, Anil SR, Sivakumar K, Kumar K. Neonatal Kawasaki Disease. *Indian JPediatr* 71: 353-354, 2004
10. Huang Wc, Huang LM, Chang IS. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan 2003-2006. *Pediatrics* 123:e: 401-405, 2009
11. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol* 67:1738-1749, 2016
12. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child* 100: 1084-1088, 2015
13. Burns JC, Herzog L, Fabri O. For the Kawasaki Disease Global Climate Consortium. Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. *PLoS One*8: e74529, 2013
14. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011-2012: From the results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol* 25(3): 239-245, 2015
15. Ha S, Seo GH, Kim KY, Kim DS, Epidemiologic Study on Kawasaki Disease in Korea 2007-2014: Based on Health Insurance Review & Assessment Service Claims. *Korean Med Sci*31:1445-1449, 2016
16. Lue HC, Chen LR, Lin MT, Chang LY, Wang JK, Lee CY, Wu MH. Epidemiological features of Kawasaki disease in Taiwan, 1976-2007: Results of five nationwide questionnaire hospital surveys. *Pediatrics & Neonatology* 55(2):92-96, 2014
17. Du ZD, Zhao D, Du J, Zhang YL, Lin Y, Liu C. Epidemiologic study on Kawasaki disease Beijing from 2000 through 2004. *Pediatr Infect Dis J* 26:449-451,2007
18. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States.*J Epidemiol* 22: 79-85,2012
19. Holman RC, Christensen KY, Belay ED. Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Med J* 69: 194-197,2010.
20. Fischer TK, Holman RC, Yorita KL, Belay ED, Melbye M, Koch A. Kawasaki syndrome in Denmark. *Pediatr Infect Dis J.* 26:411-415,2007
21. Salo E. Kawasaki disease in Finland in 1982-1992. *Scand J Infect Dis.* 25:497-502,1993
22. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, Kasapcopur O, Ozkaya O, Yalcinkaya F, Balat A, Kural N. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clinical rheumatology* 26(2): 196-200, 2007
23. Özyürek AR, Ülger Z, Levent E, Gürses D. Kawasaki Hastalığı: 11 vakanın

- değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 47(3):172-177,2004
24. Ece A, Güneş A, Tan İ, Uluca Ü, Kelekçi S, Yel S, Şen V. Kawasaki hastalığı: 13 vakanın değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 40(1):95-99, 2013
 25. Topçu S, Doğan ÖA, Öz N, Tanır G, Clinical evaluations of 49 cases with Kawasaki disease: a retrospective cohort study. *Researchgate*. DOI: 10.5152/ced.2014.1701, 2014
 26. Ergüven M, Yasa O, Kral A, Bulut Ö. Kawasaki Hastalığı Tanısı Almış Hastalarımızda Epidemiyolojik, Klinik, Laboratuvar, Prognostik Özelliklerinin ve Ekokardiyografik Bulgularının Değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 10:86-89,2010
 27. Newburger JW, Kawasaki Disease, *Paediatric Cardiology* third edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. 1067-1078, 2010
 28. Ghareep AN, Alkuwari M, Willington F, Szmigielski W. Kawasaki Disease: Diagnosis and Follow-Up by CT Coronary Angiography with the Use of 128-Slice Dual Source Dual Energy Scanner. A Case Report. *Polish journal of radiology* 80: 526, 2015
 29. Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S, Wakayama M, Yokouchi Y. Neutrophilic involvement in the damage to coronary arteries in acute stage of Kawasaki disease. *Pediatr Int* 47:305–310, 2005
 30. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 184: 940–943, 2001
 31. Hoang LT, Shimizu C, Ling L. Global gene expression profiling identifies new therapeutic targets in acute Kawasaki disease. *Genome Med* 6: 541,2014
 32. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 9:731–740, 2013
 33. Rasouli M, Heidari B, Kalani M. Downregulation of Th17 cells and the related cytokines with treatment in Kawasaki disease. *Immunol Lett* 162:269–275, 2014
 34. Guo MM, Tseng WN, Ko CH. Th17- and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease. *Allergy* 70:310–318, 2015
 35. Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol* 56: 29–36, 1990
 36. Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang BN. The changes of interleukin-2, tumor necrotic factor and gamma-interferon production among patients with Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 150:179–182, 1991
 37. Hirao J, Nagayoshi I. Development of coronary artery lesions in Kawasaki disease patients in relation to plasma interferon-gamma and interleukin-4 [corrected] levels in the acute phase. *Acta Pediatr Japan* 39:293–295, 1997
 38. Mitani Y, Sawada H, Hayakawa H. Elevated levels of high-sensitivity C-reactive protein and serum amyloid-A late after Kawasaki disease: association between inflammation and late coronary sequelae in Kawasaki disease. *Circulation* 111: 38–43, 2005
 39. Blankier S, McCrindle BW, Ito S, Yeung RS. The role of atorvastatin in regulating the immune response leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 164:193–201, 2011
 40. Langley R, Patel D, Jackson N, Clow F, Fraser JD. Staphylococcal superantigen superdomains in immune evasion. *Crit. Rev. Immunol.* 30: 149–165, 2010
 41. Yeung RS. Kawasaki disease: update on pathogenesis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 22: 551–560, 2010
 42. Rowley AH, Shulman ST, Garcia FL et al. Cloning the arterial IgA antibody response during acute Kawasaki disease. *J. Immunol.* 175: 8386–8391, 2005

43. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a 'new' virus associated with Kawasaki disease. *J. Infect. Dis.* 203:1021–1030, 2011
44. Natividad MF, Torres-Villanueva CAT, Saloma CP. Superantigen involvement and susceptibility factors in Kawasaki disease: profiles of TCR V β 2+ T cells and HLA-DRB1, TNF- α and ITPKC genes among Filipino patients. *Int J Mol Epidemiol Genet* 4.1:70-76, 2013
45. Onouchi Y et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nature genetics* 40.1: 35-42, 2008
46. Uehara R, Yahsiro M, Nakamura H, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Pediatr* 92:694-697, 2003
47. Tezer H, Seçmeer G. Kawasaki hastalığında yenilikler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 36: 105-110, 2005
48. Park MK. Kawasaki Disease. *Pediatric Cardiology for Practitioners fifth edition Philadelphia: Mosby Elsevier, 367-376, 2008*
49. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall M, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8+ T cells and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 184:940-943, 2001
50. Rowley AH, Shulman ST, Mask CA, et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 182:1183-1191, 2000
51. Terai M, Yasukawa K, Narumoto S, et al. Vascular endothelial growth factor in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 83:337-339, 1999
52. Amano S, Hazama F, Hamashima Y. Pathology of Kawasaki disease. I. pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Jpn Circ J* 43:633-643, 1979
53. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 364(9433):533-544, 2004
54. Katayama K, Matsubara T, Fujiwara M, Koga M, Furukawa S. CD14+/CD16+ monocyte subpopulation in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 121:566-570, 2000
55. Koga M, Ishihara T, Takahashi M, Umezawa Y, Furukawa S. Activation of peripheral blood monocytes and macrophages in Kawasaki disease: ultrastructural and immunocytochemical investigation. *Pathol Int* 48:512-517, 1998
56. Sugawara T, Hattori S, Hirose S, Furukawa S, Yabuta K, Shirai T. Immunopathology of the skin lesions of Kawasaki disease. In: Shulman ST (ed). *Kawasaki disease*. New York: Alan R Liss, 185-192, 1987
57. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki disease. *Nelson Textbook of Pediatrics, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), 20th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company: 1209-1214, 2016*
58. Singh S, Bansal A, Gupta A, Kumar RM, Mittal BR. Kawasaki disease. *International Heart Journal* 46(4): 679-689, 2005
59. Shulman ST. Hemolysis in Kawasaki Disease. *Transfusion* 31: 572, 1991
60. Okada T, Harada K, Okuni M. Serum HDL-cholesterol and lipoprotein fraction in Kawasaki disease (acute mucocutaneous lymph node syndrome). *Jpn Circ J.* 46:1039–1044, 1982
61. Ting EC, Capparelli EV, Billman GF, Lavine JE, Matsubara T, Burns JC. Elevated gamma-glutamyltransferase concentrations in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 17:431–432, 1998
62. Burns JC, Mason WH, Glode MP. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *J Pediatr.* 118:680–686, 1991

63. Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 17:478–481, 1998
64. Kim M, Kim K. Elevation of cardiac troponin I in the acute stage of Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 20:184–188, 1999
65. Newburger JW, Taubert KA, Shulman ST. Summary and abstracts of the Seventh International Kawasaki Disease Symposium: December 4–7, 2001, Hakone, Japan. *Pediatr Res.* 53:153–157, 2003
66. Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K. Aortic root dilation in Kawasaki disease. *Am J Cardiol.* 87:919–922, 2001
67. Scott JS, Etedgui JA, Neches WH. Cost-effective use of echocardiography in children with Kawasaki disease. *Pediatrics.* 104(5): e57, 1999
68. McMorro Tuohy AM, Tani LY, Cetta F. How many echocardiograms are necessary for follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol.* 88:328–330, 2001
69. Kuo HC, Yang KD, Chang WC, Ger LP, Hsieh KS. Kawasaki Disease: an Update on Diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol.* 53(1): 4-11, 2012
70. Song D, Yeo Y, Ha K, Jang G, Lee J, Lee K. Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age. *European Journal of Pediatrics* 168.11: 1315, 2009
71. Tse SML, Silverman ED, Mc Crindle BW, Yeung RSM. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 140:450-455, 2002
72. Marasini M, Ponglione G, Gazzollo D, Campelli A, Ribaldone D, Caponnetto S. Late intravenous gamma globulin treatment in infants and children with Kawasaki disease and coronary artery abnormalities. *Am J Cardiol* 68:796-797, 1991
73. Pickering LK, Baker JC, Overturf GD, Prober CG. Red Book. 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 23rd edition. Chicago, IL. American Academy of Pediatrics: 56, 2003
74. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP, Multicenter KD Study Group. Intravenous gamma globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 17: 1144–1148, 1998
75. Furusho K, Kamiya T, Nakano H. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 2: 1055–1058, 1984
76. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 63:175–179, 1979
77. Zaitzu M, Hamasaki Y, Tashiro K, Matsuo M, Ichimaru T, Fujita I, Tasaki H, Miyazaki S. Ulinastatin, an elastase inhibitor, inhibits the increased mRNA expression of prostaglandin H2 synthase-type 2 in Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 181:1101–1109, 2000
78. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, Minich LL. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics* 109(1): E4, 2002
79. Marcadante KJ, Kliegman RM. Kawasaki disease. *Nelson Essentials of Pediatrics*, 7th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company. 303-305, 2015
80. Burns JC, Cayan DR, Tong G, Bainto EV, Turner CL, Shike H, Yanagawa H. Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*16(2): 220, 2005
81. 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.* 36(2): 413-419, 2017
82. Binnetoğlu K, Kuşdal Y, Altun G, Babaoğlu K, Kocaeli Bölgesinde Kawasaki Hastalığı, *Çocuk Enf Derg,* 4:71-75, 2010

83. Alves M, Magalhães C, Almeida R, Santos R, Gandolfi L, Pratesi R. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases *Rev Assoc Med Bras.* 57:295-300, 2011
84. Al-Ammouri I, Al-Wahsh S, Khuri-Bulos N. Kawasaki disease in Jordan: demographics, presentation, and outcome, Department of Pediatrics, University of Jordan. Jordan University Hospital, Amman, Jordan. *Cardiology in the Young* 22: 390–395, 2012
85. Erol N, Ayhan Yİ, İmamoğlu H. Kawasaki tanılı olguların retrospektif değerlendirilmesi. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*:11, 2017
86. Arat C, Acar Y, Türkmenoğlu Y, Sayar T, Hamilçikan SB, Sazak S, Yüksel O, Türkkan E, Akyol MB, Arıca V. Kawasaki Hastalığı: 21 olgunun değerlendirilmesi. *Çukurova Medical Journal* 41(1): 97-104, 2016
87. Beken B, Ünal Ş, Gümrük F. The relationship between hematological findings and coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Turk J Hematol.* 31(2): 199-200, 2014
88. Koyanagi H, Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M. Serum c reactive protein levels in patients with Kawasaki disease: from the results of nation-wide surveys of Kawasaki disease in Japon. *Acta Paediatrica* 86(6): 613-619, 1997
89. ElAdawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal liver panel in acute Kawasaki disease. *The Pediatric infectious disease journal*30(2): 141, 2011
90. Caballero-Mora FJ, Alonso-Martin B, Tamariz-Moreno A, Cano-Fernandez J, Sanchez-Bayle M, Enfermedad de Kawasaki en 76 pacientes. Factores de riesgo de aparición de aneurismas coronarios *An Pediatr (Barc)*74: 232-238, 2011
91. Wang L, Lin Y, Su YZ, Wang Y, Zhao D, Wu TJ. Review and analysis of 283 cases of Kawasaki disease. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 42(8):609-612, 2004
92. Chen J, Liu Y, Liu W, Wu Z. A meta-analysis of the biomarkers associated with coronary artery lesions secondary to Kawasaki disease in Chinese children. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 31(5):705-711, 2011
93. Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, Takechi T, Matsunaga S, Suzuki K, Rikitake N, Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term follow-up study. *The American Journal of Cardiology* 49(7): 1758-1766, 1982
94. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, Kohata T, Takahashi O, Kimura K, Takamiya M. Coronary Arterial Lesions of Kawasaki Disease: Cardiac Catheterization Findings of 1100 Cases. *Pediatr Cardiol* 7:3-9, 1986
95. Pahl E, Ettetdgui J, Neches WH, Park SC. The value of angiography in the Follow up of coronary involvement in Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (Kawasaki Disease). *JACC* 14(5): 1318-1325, 1989
96. Bai L, Feng T, Yang L, Zhang Y, Jiang X, Liao J, Chen L, Feng X, Rong Y, Li Y, Qin Z, Qiao J. Retrospective analysis of risk factors associated with Kawasaki disease in China: *Oncotarget*, Advance Publications doi: 10.18632/oncotarget.17530, 2017
97. Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, Rosenberg H, Chahal N, Yeung RS. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *European Journal of Pediatrics*, 171(4): 657-662, 2012
98. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Mieno MN, Uehara R, Tsuchiya K, Sonobe T, Nakamura Y. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr* ,171(4): 651-656, doi: 10.1007/s00431-011-1630-3, 2012