



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**KAWASAKİ HASTALIĞI TANISI İLE İZLENEN
PEDIATRİK HASTALARIN KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Cem ÇANAKÇI

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

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Halil ÖZDEMİR**

**ANKARA
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KAWASAKİ HASTALIĞI TANISI İLE İZLENEN
PEDIATRİK HASTALARIN KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Cem ÇANAKÇI

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

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Halil ÖZDEMİR**

**ANKARA
2021**

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Kawasaki Hastalığı Tanısı ile İzlenen Pediatrik Hastaların Klinik ve Epidemiyolojik Özelliklerinin Araştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değlerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 13.05.2019 tarihinde, 09-692-19 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: CEM ÇANAKÇI

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Cem Çanakçı
Assignment title: cem çanakçı
Submission title: KAWASAKİ HASTALIĞI TANISI İLE İZLENEN PEDİATRİK HASTAL...
File name: cem_tez.docx
File size: 634.65K
Page count: 93
Word count: 24,865
Character count: 165,074
Submission date: 09-Aug-2021 12:44PM (UTC+0300)
Submission ID: 1629517140



ORJİNALLİK RAPORU

%**4**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Cem ÇANAKÇI	Sınav tarihi: 07 /09 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı/ Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Halil ÖZDEMİR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: KAWASAKİ HASTALIĞI TANISI İLE İZLENEN PEDIATRİK HASTALARIN KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Halil ÖZDEMİR
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Anıl TAPISIZ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tez sürecinin her aşamasında destekleri ve rehberlikleri ile yanımda olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Halil ÖZDEMİR'e öncelikle teşekkür ederim. Çalışmamızda incelediğimiz vakaları titizlikle izlemiş olan başta Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ olmak üzere Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı'nın 25 yıllık süreçteki tüm öğretim üyelerine ve uzman hekimlerine teşekkür ederim.

Parçası olduğum için onur duyduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ailesinin kıymetli öğretim üyelerine ve sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Pediatric ile tanıştığım günlerde büyük bir şansla kendisi ile karşılaştığım, hekimlik hayatımda ilerlemekte olduğum yolu çizmemi sağlayan ve uzmanlık eğitimimde de beraber çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum hocam Prof. Dr. Talia İLERİ'ye teşekkür ederim.

Hayatı ve hekimliği öğrendiğim en büyük öğretmenim babam Dr. Ayhan ÇANAKÇI'ya, sevgi ile büyümenin mutluluğunu bana yaşatan annem Samiye ÇANAKÇI'ya, en eski oyun arkadaşım ve dostum abim Doç. Dr. Dt. Burhan ÇANAKÇI'ya teşekkür ederim. Desteklerini mutlulukla hissettiğim ailemin üyeleri babam Mehmet YILDIZ, annem Gülay YILDIZ, ablam Dr. Dt. Gülfeşan ÇANAKÇI, kardeşlerim Av. Macide YILDIZ ve Alperen YILDIZ'a ve sevgili Toprak ÇANAKÇI'ya teşekkür ederim.

Yaşamın zorlu yollarını beraber keyifle yürüdüğüm, günümü aydınlatan biricik şansım sevgili eşim Dr. Merve Naz ÇANAKÇI'ya çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa Numarası:
Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Kawasaki Hastalığı	7
4.2. Epidemiyoloji	7
4.2.1. Dünya’da Kawasaki Hastalığı Epidemiyolojisi	7
4.2.2. Türkiye’de Kawasaki Hastalığı Epidemiyolojisi	11
4.2.3. Kawasaki Hastalığı Epidemiyolojisinde Yıllar İçinde Değişim	11
4.2.4. Kawasaki Hastalığı ve Cinsiyet İlişkisi	13
4.2.5. Kawasaki Hastalığı ve Yaş İlişkisi	14
4.2.6. Kawasaki Hastalığı’nın Mevsimler ve Aylar İle İlişkisi	16
4.2.7. Kawasaki Hastalığı İle İlişkili Morbidite ve Mortalite	16
4.3. Genetik	18
4.4. Etiyopatogenez	18
4.4.1. Kawasaki Hastalığı’nın Patolojik Özellikleri	18
4.4.2. Kawasaki Hastalığı Etiyolojisinde Rol Oynadığı Düşünülen Etmenler	19
4.4.3. Kawasaki Hastalığı Etiyopatogenezinde Enfeksiyöz Etkenler	20
4.5. Klinik Özellikler	21
4.5.1. Kawasaki Hastalığı’nın Tanı Kriterleri	21
4.5.2. Kawasaki Hastalığı’nın Klinik Özellikleri	22
4.5.3. İnkomplet (Nonklasik, Atipik) Kawasaki Hastalığı	25
4.5.4. Lenf Nodu Bulgularının Öncelikli İzlendiği Kawasaki Hastalığı	27

4.5.5. Kawasaki Hastalığı'nın Kardiyak Tutulum Özellikleri	27
4.5.6. Kawasaki Hastalığı'nın Klinik Seyri	29
4.5.7. Kawasaki Hastalığı'nda Laboratuvar Özellikler	30
4.5.8. Kawasaki Hastalığı'nda Ayırıcı Tanı	30
4.6. Tedavi	32
4.7. Kawasaki Hastalığı'nda İntravenöz İmmünglobulin Direncinin ve Koroner Arter Anevrizması Gelişiminin Öngörülmesi	34
4.7.1. İntravenöz İmmünglobulin Direnci ve Koroner Arter Anevrizması Gelişiminin Öngörülmesinde Klinik Özellikler	35
4.7.2. İntravenöz İmmünglobulin Direnci ve Koroner Arter Anevrizması Gelişiminin Öngörülmesinde Laboratuvar Özellikler	36
4.7.3. İntravenöz İmmünglobulin Direnci ve Koroner Arter Anevrizması Gelişiminin Öngörülmesi için Skorum Sistemleri	37
4.7.4. İntravenöz İmmünglobulin Direnci ve Koroner Arter Anevrizması Gelişiminin Öngörülmesi İle İlgili Meta Analizler	40
5. GEREÇ ve YÖNTEM	41
6. BULGULAR	42
6.1. Epidemiyolojik Bulgular	42
6.2. Klinik Bulgular	45
6.3. Tanı, Tedavi ve Sonuç İlişkili Bulgular	48
6.4. Alt Grupların İncelenmesi	52
6.4.1. Yaş ve Cinsiyet Açısından Vakaların İncelenmesi	52
6.4.2. Komplet ve İnkomplet Kawasaki Hastalığı Vakalarının Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin İncelenmesi	58
6.4.3. Lenf Nodu Tutulumu Öncelikli Vakaların İncelenmesi	63
6.4.4. İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Veren ve Dirençli Vakaların İncelenmesi	65
6.4.5. Koroner Arter Anevrizması Gelişimi Olan ve Olmayan Vakaların İncelenmesi	70
6.5. Risk Faktörlerinin İncelenmesi	74
6.6. Skorum Sistemlerinin İncelenmesi	77
7. TARTIŞMA	80
8. SONUÇLAR	93
9. KAYNAKLAR	97
10. EKLER	113

SİMGELER VE KISALTMALAR

KH	: Kawasaki Hastalığı
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
KAA	: Koroner Arter Anevrizması
BCG	: Bacillus Calmette-Guerin
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
EKO	: Ekokardiyografi
CRP	: C Reaktif Protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ALT	: Alanin Amino Transferaz
BK	: Total Lökosit Sayısı, Beyaz Küre Sayısı
NT-ProBNP	: N-terminal Prohormon Brain Natriüretik Peptit
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
TB	: Total Bilirubin
ALP	: Alkalen Fosfataz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
TLO	: Trombosit Lenfosit Oranı
AST	: Aspartat Amino Transferaz
Na	: Sodyum
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
KC	: Karaciğer
Hb	: Hemoglobin
Htk	: Hematokrit
TNS	: Total Nötrofil Sayısı
TLS	: Total Lenfosit Sayısı
Plt	: Trombosit – Platelet
DB	: Direkt Bilirubin
BUN	: Kan Üre Azotu
K	: Potasyum
Cl	: Klor
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor

Mg	: Magnezyum
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
T Kol	: Total Kolesterol
Tg	: Trigliserit
SYVP	: Solunum Yolu Viral Paneli



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa Numarası:

Şekil 4.1. Ülkelerin Kawasaki Hastalığı İnsidansları	10
Şekil 4.2. Ülkelerin Kawasaki Hastalığı İnsidanslarının Yıllar İçindeki Değişimi	12
Şekil 4.3. Japonya 2015-2016 Yılları Yaşa Göre Kawasaki Hastalığı İnsidansı Verileri	15
Şekil 4.4. Şüpheli İnkomplet Kawasaki Hastalığına Yaklaşım	26
Şekil 6.1. Kawasaki Hastalığı Vaka Sayılarının Yıllara Göre Dağılımı	42
Şekil 6.2. Kawasaki Hastalığı Vakalarının Aylara Göre Dağılımı	43
Şekil 6.3. Kawasaki Hastalığı Vakalarının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı	44
Şekil 6.4. Komplet ve İnkomplet Kawasaki Hastalığı Oranları	48
Şekil 6.5. Koroner Arter Anevrizması Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Oranları	49
Şekil 6.6. İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Veren ve Dirençli Vaka Oranları	51

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa Numarası:

Tablo 4.1. Kawasaki Hastalığı Tanı Kriterleri	22
Tablo 4.2. Kawasaki Hastalığı'nda Görülen Tanı Kriteri Olmayan Klinik Özellikler	24
Tablo 4.3. Kawasaki Hastalığı Ayırıcı Tanısında Öne Çıkan Hastalıklar	32
Tablo 4.4. Kawasaki Hastalığı Risk Skorlama Sistemleri	39
Tablo 6.1. Kawasaki Hastalığı Tanısı ile İzlenen Hastaların Klinik Özellikleri	46
Tablo 6.2. Kawasaki Hastalığı Tanısı ile İzlenen Hastaların Laboratuvar Özellikleri	47
Tablo 6.3. Koroner Arter Anevrizması Dışındaki Kardiyak Komplikasyon Oranları	50
Tablo 6.4. Hastalık Alt Gruplarının Tanı Anındaki Yaş Özellikleri	52
Tablo 6.5. Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Komplet ve İnkomplet Kawasaki Hastalığı Oranları	53
Tablo 6.6. Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Kawasaki Hastalığı Tanı Kriteri Olan Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	53
Tablo 6.7. Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Kawasaki Hastalığı Tanı Kriteri Olmayan Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması	54
Tablo 6.8. Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Özellikleri	55
Tablo 6.9. Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Koroner Arter Anevrizması Gelişim Özellikleri	55
Tablo 6.10. Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Koroner Arter Anevrizması Dışındaki Kardiyak Tutulum Özellikleri	56
Tablo 6.11. Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Laboratuvar Özellikleri	57
Tablo 6.12. Komplet ve İnkomplet Kawasaki Hastalığı Gruplarında Tanı Kriteri Olan Klinik Özellikler	58
Tablo 6.13. Komplet ve İnkomplet Kawasaki Hastalığı Gruplarında Tanı Kriteri Olmayan Klinik Özellikler	59
Tablo 6.14. Komplet ve İnkomplet Kawasaki Hastalığı Vakalarında, Yaş ve Cinsiyet Alt Gruplarına Göre İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Özellikleri	60
Tablo 6.15. Komplet ve İnkomplet Kawasaki Hastalığı Vakalarında, Yaş ve Cinsiyet Alt Gruplarına Göre Koroner Arter Anevrizması Gelişimi Özellikleri	61
Tablo 6.16. Komplet ve İnkomplet Kawasaki Hastalığı Vakalarında Laboratuvar Özellikler	62

Tablo 6.17. Lenf Nodu Tutulumu Öncelikli Vakaların Klinik Özellikleri	64
Tablo 6.18. İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Veren ve Dirençli Kawasaki Hastalığı Vakalarında, Yaş ve Cinsiyet Alt Gruplarına Göre Koroner Arter Anevrizması Gelişim Özellikleri	65
Tablo 6.19. İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Veren ve Dirençli Vakalarda Kawasaki Hastalığı Tanı Kriteri Olan Klinik Özellikler	66
Tablo 6.20. İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Veren ve Dirençli Vakalarda Kawasaki Hastalığı Tanı Kriteri Olmayan Klinik Özellikler	67
Tablo 6.21. İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Veren ve Dirençli Vakalarda Koroner Arter Anevrizması Dışındaki Kardiyak Tutulum Özellikleri	68
Tablo 6.22. İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Veren ve Dirençli Vakalarda Laboratuvar Özellikleri	69
Tablo 6.23. Koroner Arter Anevrizması Gelişimi Olan ve Olmayan Vakalarda Kawasaki Hastalığı Tanı Kriteri Olan Özelliklerin Karşılaştırılması	70
Tablo 6.24. Koroner Arter Anevrizması Gelişimi Olan ve Olmayan Vakalarda Kawasaki Hastalığı Tanı Kriteri Olmayan Özelliklerin Karşılaştırılması	71
Tablo 6.25. Koroner Arter Anevrizması Gelişimi Olan ve Olmayan Vakalarda Koroner Arter Anevrizması Dışındaki Kardiyak Tutulum Özellikleri	72
Tablo 6.26. Koroner Arter Anevrizması Gelişimi Olan ve Olmayan Vakalarda Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması	73
Tablo 6.27. Tedaviye Başlama Günü ile İntravenöz İmmünglobülin Direnci ve Koroner Arter Anevrizması Gelişimi Arasındaki İlişkisi	75
Tablo 6.28. Tanı Yaşı 6 Ay Altı ve 12 Ay Altı Olması İle İntravenöz İmmünglobülin Direnci ve Koroner Arter Anevrizması Gelişimi İlişkisi	76
Tablo 6.29. Skorlama Sistemlerinin İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Direnç İle İlişkili Özellikleri	78
Tablo 6.30. Skorlama Sistemlerinin Koroner Arter Anevrizması Gelişimi İle İlişkili Özellikleri	79

1. ÖZET

Kawasaki Hastalığı Tanısı ile İzlenen Pediatrik Hastaların Klinik ve Epidemiyolojik Özelliklerinin Araştırılması

Amaç: Kawasaki Hastalığı tanısı ile izlenmiş olan pediatrik hastaların demografik, tanı, tedavi, komplikasyonlar ve hastalık süreci ile ilişkili klinik özelliklerinin ve hastaların tedaviye direnç, koroner arter anevrizması gelişimi açılarından risk faktörlerinin ve geliştirilmiş olan skorelama sistemlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 1994 - Aralık 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda izlenmiş olan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmada toplam 81, yılda ortalama $3,11 \pm 3,70$ vaka saptandı. Vakalar en sık yaz mevsiminde ve Temmuz ayında izlendi. Hastaların %63'ünün erkek, %37'sinin kız olduğu ve erkek kız oranının 1,7 olduğu saptandı. Hastaların %77,8'inin 5 yaşından küçük ve ortanca yaşı 31 ay (1,5 ay-12 yıl) olduğu saptandı.

Tanı kriterlerinden ateş tüm hastalarda, oral değişiklikler hastaların %90,1'inde, konjonktivit %86,4'ünde, döküntü %81,5'inde, servikal lenfadenopati %69,1'inde ve el ayaklarda değişiklikleri %61,7'sinde izlendi. Tanı kriteri olmayan bulgulardan en sık karaciğer enzimlerinde yükseklik (%42), steril pyüri (%37), kusma (%32,1) ve kasıklarda döküntü (%32,1) saptandı.

İncelenen vakalarda BK ortanca değeri $16390/\text{mm}^3$ (4300-35900) ve ortalama nötrofil oranı ise $66,56 \pm 17,43$ olarak saptandı. Vakaların trombosit ortanca değeri tedavi öncesi $360000/\text{mm}^3$ (58000-1118000), zirve $651000/\text{mm}^3$ (183000-1126000) olarak izlendi. Vakalarda ortalama CRP $137 \pm 89,27$ mg/L ve ESH $83,46 \pm 36,61$ mm/s olarak saptandı. Hastalardaki ALT ortalaması $107,34 \pm 165,31$ U/L olarak saptandı. Hastaların Hb ortalaması $10,1 \pm 1,37$ g/dL olarak izlendi.

Vakaların %69,1'i komplet ve %30,9'u inkomplet KH idi. Vakaların %16'sı yüksek doz IVIG tedavine dirençliydi. Dirençli vakaların tamamına ikinci kez IVIG tedavisi verildiği ve tümünde yanıt gözlendiği saptandı. Vakalarda birincil veya dirençli vaka tedavisi olarak sadece IVIG kullanıldığı görüldü. Vakaların %22,2'sinde KAA geliştiği saptandı. Hastalarda KAA dışı kardiyak bulgulardan en sık kapak patolojileri (%16) izlendi. Kapak patolojilerinin %84'ü minimal mitral yetmezlikti. Vakalarda KAA gelişimi ile inkomplet KH veya IVIG tedavisine dirençli olma arasında ilişki saptanmadı.

Vakaların %50,6'sından SYVP çalışıldığı ve tetkikin çalışıldığı hastaların %36,5'inde etken saptandığı görüldü. En sık rhinovirüs ve RSV saptandı.

Vakaların ortanca olarak hastalığın 6,5'inci gününde tanı aldıkları ve hastane yatış süresinin 5 gün (3-16) olduğu görüldü.

Çalışmada ölen vaka izlenmedi.

Vakalarda KAA gelişimi açısından; tedavinin hastalığın onuncu gününden sonra verilmesi (OR: 5,018 – %95 güven aralığı: 2,500-10,074 – p=0,001), ateşin 10 günden uzun sürmesi (OR: 4,391 – %95 güven aralığı: 2,123-9,081 – p=0,006) ve altı ay ve altı olmak (OR: 5,200 – %95 güven aralığı: 3,300-8,195 – p=0,001) yüksek risk faktörleri olarak saptanmıştır.

Skorlama sistemlerinin IVIG direnci açısından duyarlılıkları Kobayashi, Egami, Sano, Formosa ve Harada için sırasıyla %61,5, %53,8, %53,8, %76,9, %84,6; özgüllükleri %76,7, %85, %83,9, %36,2, %13,8 olarak izlendi. Sistemlerin KAA gelişimi açısından duyarlılıkları %26,7, %13,3, %21,4, %64,3, %92,9; özgüllükleri %69,5, %76,3, %76,8, %35,7, %15,5 olarak izlendi.

Sonuç: Kawasaki Hastalığı 5 yaş altında ve erkeklerde daha sık görülmektedir. KAA gelişim oranı %22,2'dir. İnkomplet KH ve IVIG tedavisine direnç ile KAA gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. Tedavinin hastalığın onuncu gününden sonra verilmesi, ateşin on günden uzun sürmesi ve hastanın altı ay veya daha küçük olması KAA gelişimi açısından risk faktörüdür. Kobayashi, Egami, Sano, Formosa ve Harada skorlama sistemleri vakalarımızda KAA gelişimini öngörmek için kullanıma uygun değildir.

Anahtar Kelimeler: Kawasaki Hastalığı, Kobayashi, Egami, Sano, Formosa

2. ABSTRACT

Evaluation of Clinical and Epidemiological Features of Pediatric Patients with Kawasaki Disease

Aim: The aims of this study are examine demographic features, clinical characteristics of diagnosis, treatment and complications, the risk factors and scoring systems developed in terms of predicting resistance to treatment and coronary artery aneurysm development in pediatric patients with Kawasaki Disease

Materials and Methods: Patients who were followed up by Ankara University Faculty of Medicine Department of Pediatric Infectious Diseases between January 1994 and December 2019 were analyzed retrospectively.

Results: Total 81 cases, average $3,11 \pm 3,70$ cases per year were found in this study. Cases most frequently monitored in summer and July. Male to female ratio was 1,7 (63% boys, 37% girls).

Among the diagnostic criterias, fever was found in all patients, oral changes 90,1%, conjunctivitis 86,4%, rash 81,5%, cervical lymphadenopathy 69,1%, extremity changes 61,7%. Among other findings, most commons were elevated liver enzymes (42%), sterile pyuria (37%), vomiting (32,1%) and groin rash (32,1%).

In cases studied; median values for WBC $16390/\text{mm}^3$ (4300-35900), platelet before treatment $360000/\text{mm}^3$ (58000-1118000) and peak $651000/\text{mm}^3$ (183000-1126000). Mean values for neutrophil ratio $66,56 \pm 17,43\%$, Hb $10,1 \pm 1,37\text{g/dL}$, CRP $137 \pm 89,27\text{mg/L}$, ESR $83,46 \pm 36,61\text{mm/h}$, ALT $107,34 \pm 165,31\text{U/L}$.

Incomplete cases were 30,9% of total patients.

Patients' %16 were resistant to high dose IVIG treatment. All resistant cases were given second IVIG treatment and response was observed in all. Only IVIG was used as primary or resistant therapy.

Development of CAA was 22,2%. Among the cardiac findings other than CAA, the most was valve pathologies (16%). 84% of them were minimal mitral insufficiency. There was no relationship between CAA development and incomplete disease or treatment resistance.

Median diagnose was on the 6,5th day of disease and hospital stay was 5 days (3-16).

Nasopharyngeal PCR was studied in 50,6% of cases, agent found in 36,5% of studies. Rhinovirus and RSV were the most common agents.

No deceased case was observed.

In terms of CAA development; treatment that given after the tenth day of illness (OR:5,018 – 95% CI:2,500-10,074 – p=0,001), fever lasting longer than 10 days (OR:4,391 – 95% CI:2,123-9,081 – p=0,006) and age under 6 months (OR:5,200 – 95% CI:3,300-8,195 – p=0,001) were determined as high risk factor.

Sensitivities of scoring systems in terms of IVIG resistance were 61,5%, 53,8%, 53,8%, 76,9%, 84,6% for Kobayashi, Egami, Sano, Formosa and Harada, respectively; specificities were 76,7%, 85%, 83,9%, 36,2%, 13,8%. Sensitivities of the systems for the development of CAA were 26,7%, 13,3%, 21,4%, 64,3%, 92,9%; specificities were 69,5%, 76,3%, 76,8%, 35,7%, 15,5%

Conclusion: Kawasaki Disease is more common in males and under 5 years of age. The CAA development rate was 22,2%. There was no relationship between development of CAA and treatment resistance or incomplete disease. Administration of treatment after the tenth day of the disease, fever lasting longer than ten days, and the being six months or less were risk factors for the development of CAA. The Kobayashi, Egami, Sano, Formosa and Harada scoring systems are not suitable for use in predicting the development of CAA in our cases.

Key Words: Kawasaki Disease, Kobayashi, Egami, Sano, Formosa

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Kawasaki Hastalığı (KH) akut başlangıca sahip, kendini sınırlayan ve çoğunlukla 5 yaş altı çocuklarda görülen ateşli bir hastalıktır (1, 2). Çevresel ve genetik çeşitli etmenler öne sürülse de nedeni tam olarak bilinmemektedir. Hastalık özellikle koroner arterler üzerine etkileri sebebiyle önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde kazanılmış kalp hastalığının en sık nedenidir (3).

Hastalık tüm dünyada görülebilmektedir. İlk tanımlandığı Japonya’da ve bazı Asya ülkelerinde daha sık görülmektedir. Çeşitli ülkelere 4,55/100000 ile 19,6/100000 arasında insidans oranları bildirilmekle birlikte bu oranlar Asya ülkelerinde 309/100000’e kadar çıkabilmektedir (4). Ülkemizde ulusal boyutta hastalık insidansı bilinmemekle birlikte çocukluk çağı vaskülitlerinin %9’unu oluşturduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çok sayıda vaka serisinde de incelenmiştir.

Kawasaki Hastalığı’nın mevsimsel seyri ve coğrafi özellikler ile ilişkileri nedenleriyle öne sürülmüş çeşitli çevresel etyolojik etmenleri olmasının yanında aynı zamanda hastalığa duyarlılık, tedaviye yanıt ve koroner arter anevrizması (KAA) gelişiminde etkili olduğu saptanmış çeşitli genetik özellikleri de mevcuttur. Bu çevresel ve genetik olası etmenlere karşın hastalık etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Fizyopatolojik olarak ise hastalık orta büyüklükte arterler başta olmak üzere sistemik tutulumunu çeşitli inflamatuvar süreçler ile gerçekleştirmektedir.

Hastalığın tanısı klinik belirti ve bulgulardan oluşan tanı kriterlerini temel alarak konulabilmektedir. Çeşitli laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemleri tanıda ve ayırıcı tanıda rol oynayabilmektedir. Hastalığın temel tutulumu olan koroner arterleri görüntülemeye kullanılan ekokardiyografi (EKO) ise hastalık tanısında çok önemli rol oynamaktadır. Ateş, oral değişiklikler, konjonktivit, döküntüler, el ve ayak değişiklikleri ve servikal lenfadenopati tanı koymada kullanılan temel klinik özellikleri oluşturmaktadır. Hastalık tanı kriterlerinin tamamının karşılanması veya karşılanmayarak destekleyici bulguların varlığı ile tanı konulmasına göre komplet veya inkomplet KH olarak isimlendirilmektedir (3).

Kawasaki Hastalığı’nda erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Yüksek doz intravenöz immünglobülin (IVIG) tedavisi ile hastalığın en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan KAA gelişiminde dramatik bir azalma olmuştur. Günümüzde hastalık tedavisi birincil olarak yüksek doz IVIG ve asetil salisilik asit ile yapılmaktadır. Birincil tedavi ile kontrol altına alınamayan vakalarda dirençli vaka tedavisinde farklı tercihler kullanılabilmektedir.

Dr. Tomisaku Kawasaki hasta çocukların ilk gülümsedikleri ana kadar ayrıntılı ve dikkatli şekilde yaptığı ve kaydettiği klinik izlemler ile KH'yi tanımlamayı başarmıştır. Sonraki yıllarda da KH ile ilgili temel ilerlemeler, benzer şekilde ayrıntılı ve dikkatli şekilde yapılmış klinik araştırmalar ile gerçekleşmiştir. Geniş çaplı veriler kapsamlı şekilde incelenmiştir. Kawasaki Hastalığı'nın tanısı, tedavisi, izlemi ve etiyopatogenezi ile ilgili birikim bu yolla oluşmuştur. Bu nedenle KH vakalarına ait klinik bilgileri kapsamlı ve dikkatli şekilde incelemek ve paylaşmak büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde, Ocak 1994 ile Aralık 2019 tarihleri arasında KH tanısı ile izlenmiş olan hastalar retrospektif olarak değerlendirilerek;

1. Demografik özelliklerin incelenmesi,
2. Tanı, tedavi, komplikasyonlar ve hastalık süreci ile ilişkili klinik özelliklerin incelenmesi,
3. Tedaviye dirençli vakaların, KAA geliştiren vakaların ve bu vakaları öngörülmesi için geliştirilmiş klinik ve laboratuvar özelliklerin incelenmesi,
4. Koroner arter anevrizması ve IVIG direncini öngörmek için geliştirilmiş olan skorlama sistemlerinin incelenmesi, amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kawasaki Hastalığı

Kawasaki Hastalığı, 1967 yılında “Akut Febril Mukokutanöz Lenf Nodu Sendromu” adıyla Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından Japonya’da tanımlanmış olan, çoğunlukla 5 yaş altı çocuklarda görülen, akut başlangıçlı, kendini sınırlayan ve nedeni bilinmeyen ateşli bir hastalıktır (1, 2). Kardiyak etkileriyle önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde kazanılmış kalp hastalığının en sık nedenidir (3, 4). Tanı klinik özelliklere dayanarak ve diğer tanılar dışlanması ile konulmaktadır. Erken tanı ve tedavi hastalığın sonuçlarını önemli oranda etkilemektedir. Japonya gibi belli bölgelerde daha sık görülmekle beraber tüm dünyada görülebilen bir hastalıktır.

4.2. Epidemiyoloji

4.2.1. Dünya’da Kawasaki Hastalığı Epidemiyolojisi

Kawasaki Hastalığı tanımlanması sonrasında, başta ilk tanımlandığı ve her zaman en yüksek insidans oranlarına sahip olan Japonya olmak üzere, çok sayıda ülkenin dikkatini çekmiş ve ulusal sağlık sistemleri aracılığı ile verileri düzenli olarak takip edilmiştir. Hastalık ile ilgili bilgilerin de temelini oluşturması nedeniyle bu çalışmalar büyük önem taşımaktadır. Kawasaki Hastalığı insidansı tüm dünyada yıllık ortalama 5 yaş altı 100000’de vaka sayısı olarak incelenmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri’nde; “The Kids’ Inpatient Database”, “Nationwide Inpatient Sample” ve “United States Centers for Disease Control and Prevention” sistemleri aracılığı ile aralıklı olarak incelenmekte olan verilere göre, KH insidansı, 2000 yılında 17,1/100000, 2003 yılında 19,7/100000, 2006 yılında 21,3/100000, 2009 yılında 20/100000 ve 2012 yılında 18,1/100000 olarak saptanmıştır (5). Ulusal surveyans verileri 1970’ten itibaren mevcut olan ülkede, vaka insidansı 17/100000 ile 20,8/100000 arasında seyretmiştir (4). Farklı etnik alt grupların incelenmesinde kayda değer farklar izlenmiş ve Asya Pasifik kökenlilerde insidansın daha yüksek olduğu görülmüştür. Toplam ortalama insidans 2000-2012 yılları arası 18,8/100000 iken Asya Pasifik kökenlilerde 29,8/100000 olarak izlenmiştir (6). Benzer özelliğin daha da açık şekilde görüldüğü bir çalışma Japonya kökenli Amerikalıların yoğun şekilde yaşadığı Hawaii’de yapılmıştır. Japonya kökenlilerde insidans 210,5/100000, Japonya kökenli olmayanlarda 13,7/100000 olarak saptanmıştır (7). Son yıllara ait güncel verilerin ön incelemelerinde saptanan insidans oranları 2016 yılında 19,8/100000,

2017 yılında 19,6/100000, 2018 yılında 19,3/100000 ve 2019 yılında 18,4/100000 olarak bildirilmiştir (8).

Amerika kıtasının kuzeyinde Kanada ulusal verilerinin değerlendirilmesi sonucunda ortalama yıllık KH insidansı, 1995-2006 arası 26,2/100000 iken 2004-2014 arası 19,6/100000 olarak saptanmıştır (9, 10). Güney Amerika'ya ait henüz geniş çaplı epidemiyolojik veriler bulunmamaktadır. Kaliforniya San Diego Üniversitesi Kawasaki Hastalığı Araştırma Merkezi ve Latin Amerika Çocuk Enfeksiyon Birliği işbirliğinde 2013 yılından itibaren geniş çaplı bir epidemiyolojik çalışma devam etmektedir (REKAMLATINA - Latin American Kawasaki Disease Network) (11). Güney Amerika'ya ait mevcut verilerden Şili'ye ait verilere göre, 2001-2007 arası KH insidansı 7,6/100000 olarak izlenmiştir (12).

Avrupa'da ülkelerin ulusal verileri değerlendirildiğinde KH insidansının 4,55-17,6/100000 olarak değişmekte olduğu görülmektedir (13). İngiltere'de 1998-2003 yılları arasında hastalık insidansı 8,3/100000 olarak izlenmiştir (14). Birleşik Krallık ve İrlanda'da 2013-2015 yılları arasında insidans 4,55/100000 olarak saptanmıştır (15). İspanya'da 2004-2013 arasında insidansın 8/100000 olduğu görülmüştür (16). Farklı bir çalışmada İspanya'da 2005-2015 arası insidans 11,7/100000 olarak izlenmiştir (17). Portekiz'de 2000-2011 arası verilerin incelenmesi sonucunda insidans 6,5/100000 olarak saptanmıştır (18). İtalyan 2008-2013 arası verilerinde ise insidans 17,6/100000 ve 14,7/100000 olarak bildirilmiştir (19, 20). İzlanda'da 1996-2005 arası saptanan insidans 10,7/100000'dir (21). Onbir yıllık ulusal verileri incelenen 3 Kuzey Avrupa ülkesinde 1998-2008 arası KH insidansı, Finlandiya'da 11,4/100000, Norveç'te 5,4/100000 ve İsveç'te 7,4/100000 olarak görülmüştür (22). Hollanda ulusal verilerinin 2008-2012 arasındaki 5 yıllık döneminin incelenmesi ile hastalık için insidans 15,8/100000 olarak saptanmıştır (23). Almanya ulusal verilerinde 2016'da 5 yıllık insidans 7,2/100000 olarak tespit edilmiştir (24).

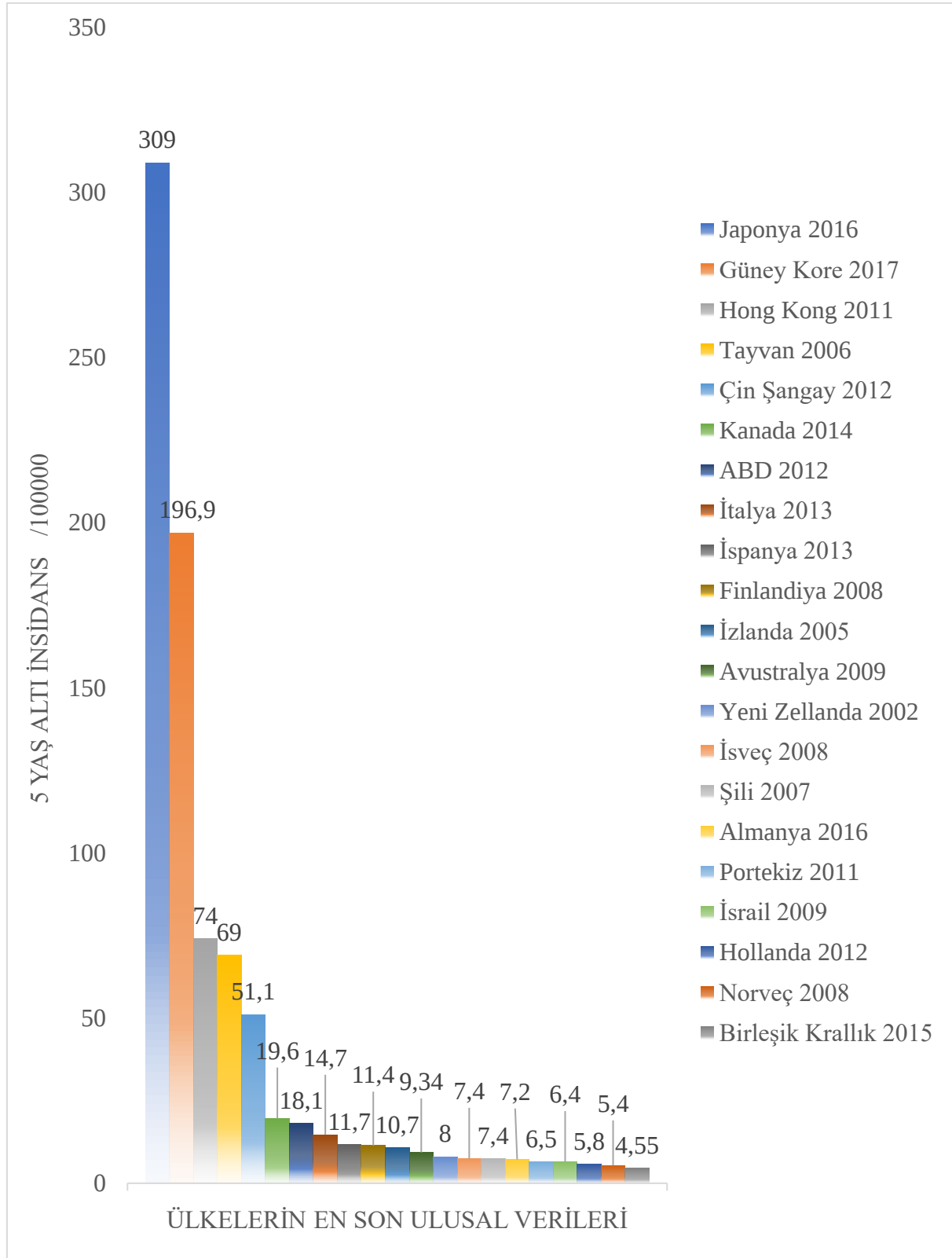
Avustralya ulusal verileri incelendiğinde insidans oranları, 1980-1989 yılları arasında 2,82/100000, 1990-1999 yılları arasında 7,96/100000 ve 2000-2009 yılları arasında 9,34/100000 olarak izlenmiştir (25). Yeni Zellanda 2001-2002 ulusal verilerinde vaka insidansı 8/100000 olarak saptanmıştır (26).

Afrika ve Orta Doğu ülkeleri ile ilgili kısıtlı epidemiyolojik veri bulunmaktadır. İsrail 1996-2009 arası ulusal verilerine göre hastalık insidansı 6,4/100000 olarak izlenmiştir (27). Diğer ülkelerin ulusal verileri bulunmamakla birlikte, bildirilmiş vaka serileri de az sayıdadır. Kanada'nın Quebec bölgesinde yoğun şekilde yaşamakta olan Kuzey Afrika kökenlilerin (Cezayir, Tunus, Libya, Moritanya, Fas) 1996-2003 yılları arasında incelendiği çalışmada KH insidansı 18,49/100000 olarak saptanmıştır (28).

Asya kıtası, KH'nin daha sık görüldüğü önemli bir bölgedir. Güney Kore ulusal KH verileri düzenli olarak 3 yılda bir değerlendirilmektedir. Kawasaki Hastalığı insidansı 2000-2002 yılları için 86,4/100000, 2003-2005 yılları için 105/100000, 2006-2008 yılları için 113,1/100000, 2009-2011 yılları için 127,7/100000, 2012-2014 yılları için 186,8/100000 ve 2015-2017 yılları için 196,9/100000 olarak izlenmiştir (29-34). Tayvan'da 1995 yılında ulusal sağlık sisteminin kurulması sonrasında veriler düzenli olarak takip edilmiştir. Vaka insidansı, 1996-2002 arasında 66/100000 ve 2003-2006 yılları arasında 69/100000 olarak saptanmıştır (35, 36). Çin'de ise veriler bazı bölgeler ile sınırlı olarak bulunabilmektedir. Çin bölgesel verileri incelendiğinde, KH için vaka insidansı, Pekin bölgesi için 1995-1999 yılları arasında 23,2/100000 ve 2000-2004 yılları arasında 49,4/100000 olarak izlenmiştir. Şangay bölgesi için 1998-2002 yılları arasında 27,08/100000, 2003-2007 yılları arasında 46,32/100000 ve 2008-2012 arasında 51,1/100000 olarak saptanmıştır (37-41). Jilin bölgesi için 1999-2008 yılları arasında 1,39/100000'dan 11,07/100000'e seyreden şekilde saptanmıştır (42). Hong Kong'da ise ortalama yıllık insidans 1994-2000 yılları arasında 39/100000 ve 2000-2011 yılları arasında 74/100000 olarak bildirilmiştir (43, 44). Hindistan'dan yapılan çeşitli yayınlarda vaka sayıları ve insidans oranları düşük olarak görülse de verilerin eksiksiz takip edilmesini sağlayacak bir sistem henüz oluşmamış olması nedeniyle vaka sayılarının düşük olarak saptandığı tahmin edilmektedir (45). Kuzey Hindistan'da 2009-2014 yılları arasında yapılan çalışmada insidans 9,1/100000 olarak saptanmıştır (46).

Hastalığın en sık görüldüğü ülke, aynı zamanda hastalığın ilk tanımlandığı Japonya'dır. Japonya'da 1970'ten itibaren ulusal veriler düzenli olarak toplanmaktadır. Yirmi iki izlem çalışması günümüze kadar yapılmıştır. Ulusal verilerine göre yıllık ortalama KH insidansı; 2005-2006 yılları için 184,6/100000, 2007-2008 yılları için 215,3/100000 ve 218,6/100000, 2009-2010 yılları için 206,2/100000 ve 239,6/100000, 2011-2012 yılları için 243,1/100000 ve 264,8/100000, 2013-2014 yılları için 302,5/100000 ve 308/100000, 2015-2016 yılları için 330,2/100000 ve 309/100000 olarak izlenmiştir (47-52). Japonya kökenlilerin yaşadıkları diğer ülkelerde de yaşadıkları ülkelere göre daha yüksek insidans oranları izlenmektedir, Hawaii'de yapılan çalışmada Japonya kökenlilerde insidans 210,5/100000, Japonya kökenli olmayan çocuklarda 13,7/100000 olarak saptanmıştır (7). Japonya'da hastalık tanımlanmasından itibaren yapılan ulusal izlemlerde, 1979-1982-1986 yıllarında 3 KH epidemisi saptanmıştır. Bu yıllar, bir önceki yıla göre en az 2 kat fazla vaka görülmesi nedeniyle epidemi olarak adlandırılmışlardır, takip eden yıllarda vaka sayıları beklenen seviyelere tekrar inmiştir (53, 54). Bu epidemiler haricinde dünyadaki başka ülkelerde, epidemi olarak tanımlanabilecek KH vakalarında artış gözlemlenmemiştir. Kawasaki Hastalığı insidansı açısından Japonya'dan sonra en yüksek verilere sahip ikinci ülke Güney

Kore, üçüncü Hong Kong ve dördüncü ise Tayvan olarak görülmektedir. Ülkelerin KH insidansları karşılaştırılmalı olarak Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Ülkelerin Kawasaki Hastalığı İnsidansları

4.2.2. Türkiye’de Kawasaki Hastalığı Epidemiyolojisi

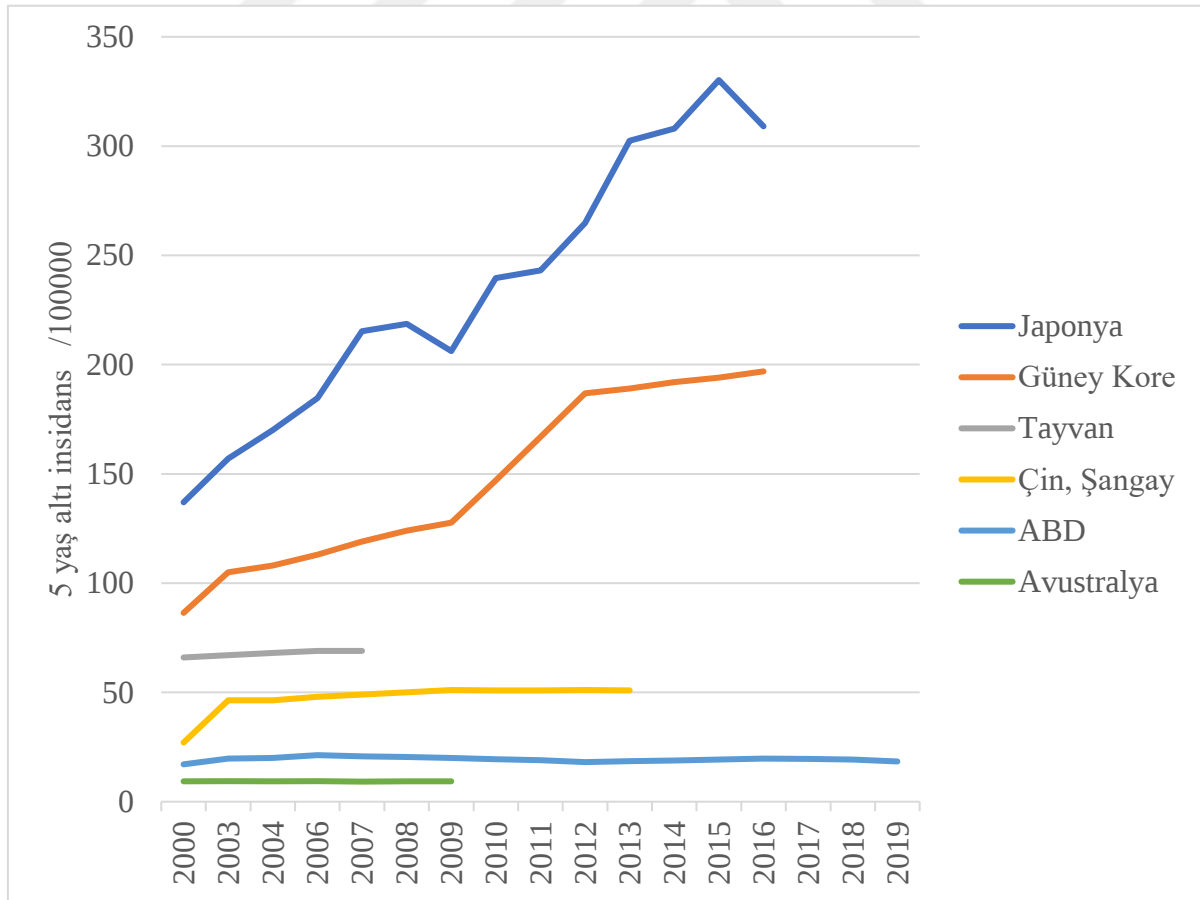
Türkiye’den bildirilen çalışmalar, merkezlerin kendi tecrübelerini ortaya koymuş vaka serileri şeklindedir. İnsidans saptamış bir çalışma mevcut değildir. Ulusal verilerin KH insidansı saptanması açısından değerlendirilmesine yönelik bir çalışma da yoktur. Bununla birlikte 2006 yılında Türk Pediatrik Vaskülit Grubu’nun çalışmasında, KH’nin çocukluk çağı vaskülitlerinin %9’unu oluşturduğu gösterilmiştir (55). Yayınlanan vaka serilerinde Özdemir ve ark 1994-2009 yılları arasında Ankara Üniversitesi’nden 24 vaka, Uysal ve ark 1998-2014 yılları arasında Uludağ Üniversitesi’nden 44 vaka, Özyürek ve ark 1999-2003 yılları arasında Ege Üniversitesi’nden 11 vaka, Yavuz ve ark 2000-2005 yılları arasında İstanbul Üniversitesi’nden 34 vaka, Ergüven ve ark 2000-2009 yılları arasında İstanbul Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi’nden 34 vaka, Kayıran ve ark 2002-2010 yılları arasında İstanbul Amerikan Hastanesi’nden 35 vaka, Binnetoğlu ve ark 2003-2009 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi’nden 24 vaka, Yılmaz ve ark 2004-2015 yılları arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi’nden 120 vaka, Topçu ve ark 2005-2010 yılları arasında Ankara Çocuk Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi’nden 49 vaka, Aydın ve ark 2007-2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi’nden 100 vaka, Şahin ve ark 2008-2017 yılları arasında İstanbul Şişli Etfal Çocuk Hastanesi’nden 41 vaka, Bozlu ve ark 2008-2014 yılları arasında Mersin Üniversitesi’nden 44 vaka, Bozabalı 2014-2017 yılları arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi’nden 19 vaka bildirmişlerdir (56-68).

4.2.3. Kawasaki Hastalığı Epidemiyolojisinde Yıllar İçinde Değişim

Kawasaki Hastalığı’nın yıllar içindeki seyri her zaman merak konusu olmuştur. Etiyolojisinin anlaşılamamış olması bu merakı daha da artırmıştır. Farklı yayınlarda farklı fikirler öne sürülmekle beraber, bazı gelişmiş ülkelerde uzun yıllardır devam etmekte olan vaka sayısı takipleri sayesinde bu konuda fikir yürütmek daha olası olmuştur.

Ulusal veri düzeyinde sürekli vaka sayısını takip etmekte olan ülkelerin insidans oranları incelendiğinde farklı seyirler göze çarpmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde ulusal verilerin 1970’lerden beri izlenmesi ile insidansın 17-20,8/100000 arasında seyrettiği, yıllar içinde anlamlı artış olmadığı görülmüştür (4). Kanada’ya ait ulusal verilerde de 2004 öncesi 10 yıllık ortalama insidans 26,2/100000 iken 2004 sonrasında 10 yıllık ortalama insidans 19,6/100000 olarak belirlenmiş ve artış saptanmamıştır (9, 10). Avustralya’da 1980-1989 arasında 2,82/100000 olan insidans, 1990-1999 arasında 7,96/100000 ve 2000-2009 arasında ise 9,34/100000 olarak saptanarak 30 yıllık süreçte yükselme eğiliminde olduğu izlenmiştir (25). Güney Kore’ye ait veriler yıllar içindeki eğilim açısından

değerlendirildiğinde, 2000-2002 yılları için 86,4/100000, 2003-2005 yılları için 105/100000, 2006-2008 yılları için 113,1/100000, 2009-2011 yılları için 127,7/100000, 2012-2014 yılları için 186,8/100000 ve 2015-2017 yılları için 196,9/100000 olarak izlenen insidans oranlarında düzenli artış görülmüştür (29-34). Tayvan verilerinde ise 1996-2002 arasında 66/100000 olarak izlenen insidans 2003-2006 arasında 69/100000 olarak izlenmiş ve artış saptanmamıştır (35, 36). Çin'in Şangay bölgesinin verilerinin yıllar içindeki seyri incelendiğinde 1998-2002 arasında 27,08/100000 olan insidansın, 2003-2007 arasında 46,32/100000'e ve 2008-2012 arasında 51,1/100000'e yükseldiği görülmüştür (39-41). Hong Kong'ta da benzer şekilde artış izlenmiştir, 1994-2000 arası insidans 39/100000 iken 2000-2011 arasında 74/100000'e artış saptanmıştır (43, 44). Japonya verileri değerlendirildiğinde de yıllar içinde vaka insidansının yükseldiği göze çarpmaktadır. İnsidans 2000 yılında 137/100000 iken, 2006 yılında 184,6/100000, takip eden diğer yıllar içinde artarak 2007'de 215,3/100000, 2008'de 218,6/100000, 2009'da 206,2/100000, 2010'da 239,6/100000, 2011'de 243,1/100000, 2012'de 264,8/100000, 2013'te 302,5/100000, 2014'te 308/100000, 2015'te 330,2/100000 ve 2016'da ise 309/100000 seviyesine yükseldiği izlenmiştir (47-52, 69). Ülkelerin yıllara göre KH insidanslarındaki seyir Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Ülkelerin Kawasaki Hastalığı İnsidanslarının Yıllar İçindeki Değişimi

Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Avustralya’da vakaların plato şeklinde devam etmesi, hastalığın tanınırlığının tamamen sağlanmış olduğu 2000’li yıllar için anlamlıdır. Tanımlanması sonrasında hastalığın tanınırlığının yaygınlaşması ve gerçek vakaların tamamının tanı almasına kadar geçen süreç düzenli izlemlerde insidans oranlarına artış şeklinde yansımakla beraber, bu süreç belli bir noktadan sonra platoya ulaşmaktadır. Bu üç ülke hem bu sahte artış sürecinin tamamlanmış olması hem de uzun zamandır vakaların tümünü raporlara yansıtan sağlıklı bir ulusal vaka sistemlerinin mevcut olması nedeniyle, son 20 yılda plato sürecini beklenen şekilde yaşamaktadırlar. Japonya ve Güney Kore’de ise aslında benzer sürecin olması beklenmekteyken böyle olmamıştır. Bu ülkeler hastalığın ilk tanımlandığı süreç sonrasında hızla sağlık sistemlerini hem vaka tanıyabilme açısından hem de epidemiyolojik verilerin düzenli takip edilmesi açısından organize etmişlerdir. Fakat insidans verileri incelendiğinde artışın hala sürdüğü görülmektedir. Bu bilgiler ışığında değerlendirildiğinde bu artışın gerçek vaka artışı olarak değerlendirilmesi yanlış olmayacaktır. Bunun nedeni kesin olarak bilinmese de öne sürülen bazı nedenler mevcuttur. Asya ülkelerinin ekonomik gelişmelerinde atılımlar, bununla paralel olarak batı tarzı yaşam ve değişen beslenme alışkanlıkları bu artışların altında yatan nedenlerden biri olarak düşünülmektedir. Kawasaki Hastalığı’nın ilk olarak saptandığı yıllar olan 1950-1970 arası dönem, aynı zamanda Japonya’nın ekonomik olarak atılım yaptığı döneme rast gelmesi de benzer şekilde yorumlanabilmektedir. Diğer Asya ülkelerinde de benzer şekilde ekonomik atılım, batı tarzı hayat ve beslenme, KH’nin ortaya çıkışı ve artışı rastlantısı gözlemlenmektedir (70). Tayvan ulusal verilerinin incelenmesinde de kentleşme ile KH insidans artışı arasında bağlantılar olabilecek bölgeler öne çıkmaktadır (71). Anektodal olarak destekleyen veriler Hindistan’da da mevcuttur (72). Dünyanın geri kalanından bu konuda yorum yapan az sayıda çalışma mevcuttur. İngiliz çalışmalarında kentleşme ile KH insidans artışı arasında benzerlik öne sürülmesine karşın, kentleşen bölgelerin aynı zamanda Asya kökenli nüfusun yoğun olduğu bir bölge olması yorumu zorlaştırmaktadır (4).

Sonuç olarak kentleşme, batı tipi yaşam tarzı ve batı tipi diyet altta yatan sebep olarak öne çıkmakla birlikte, neden bazı ülkelerde KH insidansı artmaya devam ediyor sorusunun cevabı henüz net olarak verilememiştir.

4.2.4. Kawasaki Hastalığı ve Cinsiyet İlişkisi

Hastalığa ait ilk tanımlanmış vaka 1961 yılında Dr. Tomisaku Kawasaki’nin izlediği 4 yaşında bir erkek çocuktan (1). Günümüzde kadar yapılan çalışmalarda genel olarak erkeklerde hastalığın 1,5-1,7 kat daha sık görüldüğü saptanmıştır (3).

Japonya’da 1970’ten beri 2 yılda bir yapılmakta olan izlemlerin tamamında erkeklerde daha yüksek insidans saptanmıştır, erkek/kız toplam insidans oranı 1,31 olarak izlenmiştir (13). Avustralya’ya ait 1979-2009 arası veriler incelendiğinde de bu oran 1,7 olarak saptanmıştır (25). Güney Kore izlemlerinde de tüm yıllarda erkeklerde vakalar daha sık izlenmiştir ve 2015-2017 yıllarında erkek/kız insidans oranı 1,41 olarak görülmüştür (32–34). Tayvan verilerinde erkek/kadın insidans oranı 1,7 olarak saptanmıştır (36). Amerika Birleşik Devletleri verilerinde de benzer şekilde erkek/kız oranı 1,52 olarak izlenmiştir (73). Kuzey Avrupa ülkelerinin 1998-2008 arası ulusal verileri incelendiğinde vakaların, Finlandiya’da %68,8’ini, Norveç’te %61,2’sini ve İsveç’te %62,8’ini erkeklerin oluşturduğu görülmüştür (22). Diğer Avrupa ülkelerine ait çalışmalarda da benzer şekilde erkeklerde vaka insidansının daha yüksek olduğu izlenmiştir, erkek/kız insidans oranının 1,5-2,3 aralığında olduğu görülmüştür (14, 15, 18-21, 23, 24, 27, 74).

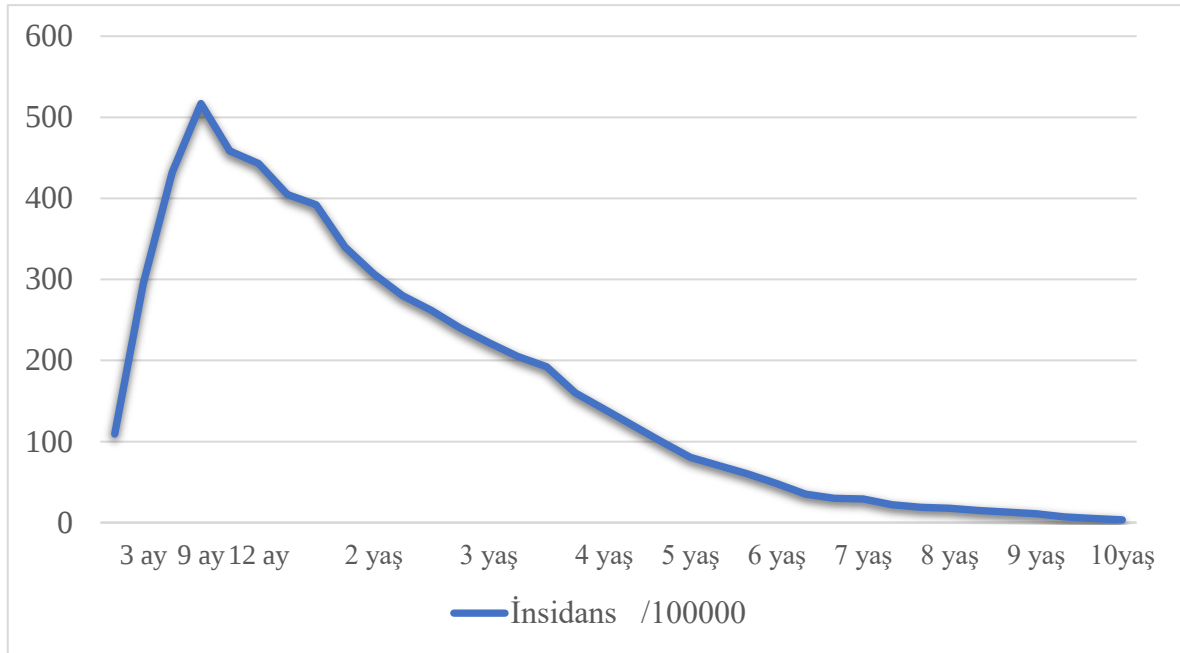
Türkiye’den yayınlanan serilerin erkek/kız vaka oranları incelendiğinde, Özdemir ve ark 1994-2009 yılları arasında Ankara Üniversitesi’nden yayınladığı seride 1,4, Uysal ve ark 1998-2014 yılları arasında Uludağ Üniversitesi’nden yayınladığı seride 1,75, Yılmaz ve ark 2004-2015 yılları arasında Behçet Uz Çocuk Hastanesi’nden yayınladığı seride 1,66, Aydın ve ark 2007-2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi’nden yayınladığı seride 1,56, Topçu ve ark 2005-2010 yılları arasında Ankara Çocuk Hematoloji-Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi’nden yayınladığı seride 1,88 oranlarının bildirildiği görülmüştür (56, 57, 66-68).

4.2.5. Kawasaki Hastalığı ve Yaş İlişkisi

Doktor Tomisaku Kawasaki tarafından şüphe ile izlenen ilk hasta 4 yaşındaydı (1). Sonraki 50 yıldaki epidemiyolojik veriler hastalığın tanımına “genellikle 5 yaş altında görüldüğü” ifadesinin eklenmesine neden oldu. Genel olarak değerlendirildiğinde, hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte, hastalık tanısı alanların %76’sının 5 yaş altında olduğu görülmektedir (3).

Dünyadaki çalışmalara bakıldığında verilerin genel olarak benzer aralıkta olduğu görülmektedir. Japonya 2015-2016 verileri ayrıntılı incelendiğinde vaka insidansının en yüksek olduğu dönemin 9 ay ile 11 ay arasındaki dönem olduğu görülmüş, bu zirve sonrasında yaş ilerledikçe insidansın azaldığı saptanmıştır. Çalışmadaki yaş ile insidans arasındaki ilişkiye daha yakından bakıldığında; 9-11 ay arası insidans 516,9/100000 iken, 21-23 ay arası için bu oranın 392,1/100000’e, 3 yaş-3 yaş 5 ay arası için 222/100000’e ve 4 yaş için 140,2/100000’e kadar gerilemiş olduğu görülmektedir. Sonraki yaşlar için oran git gide daha da azalmaktadır. Çalışmada 2 yılda izlenmiş olan 31595 KH vakasının %91,7’sinin 5

yaş altında olduğu tespit edilmiştir (52). Bu çalışmadaki vakaların yaşlara göre insidans verileri Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Japonya 2015-2016 Yılları Yaşa Göre Kawasaki Hastalığı İnsidansı Verileri

Dünyadaki diğer bölgelere bakılacak olursa, Çin'in Şangay bölgesine ait son ulusal veride ortalanca yaş 27 ay olarak görülmüştür, Güney Kore verilerinde ise ortalanca yaş 33 ay olarak saptanmıştır (34, 41). Avustralya verilerinde ortalanca yaşı 45 ay olduğu belirlenmiştir (25). Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalanca yaşı 36 ay olduğu görülmüştür (75). Kanada verilerinde 5 yaş altı insidans 19,6/100000 iken, 5-9 yaş arasında 6,4/100000 ve 10-14 yaş arasında 1,3/100000 olarak izlenmiştir (10). Finlandiya, Norveç ve İsveç'in değerlendirildiği çalışmada vakaların %67,8'inin 5 yaş altında olduğu görülmüştür (22). İsrail'de vakaların %88'inin 5 yaş altında olduğu görülmüştür, İngiltere'de bu oran %72 ve Hollanda'da %79,2 olarak saptanmıştır (14, 23, 27).

Türkiye'de yayınlanan serilerden öne çıkanlarda da benzer epidemiyolojik sonuçlar elde edilmiştir. Özdemir ve ark 1994-2009 yılları arasında Ankara Üniversitesi'nden yayınladığı seride ortalanca ay 24 ay olarak saptanmıştır (56). Uysal ve ark 1998-2014 yılları arasında Uludağ Üniversitesi'nden yayınladığı seride ortalanca yaş 29,7 ay olarak saptanmıştır (57). Yılmaz ve ark 2004-2015 yılları arasında Behçet Uz Çocuk Hastanesi'nden yayınladığı seride ortalanca yaş 33,5 ay olarak görülmüştür (66). Aydın ve ark 2007-2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi'nden yayınladığı seride ortalanca ay 38 ay olarak izlenmiştir (68). Topçu ve ark 2005-2010 yılları arasında Ankara Çocuk Hematoloji-Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'nden yayınladığı seride ortalanca ay 34,6 ay olarak saptanmıştır (67).

4.2.6. Kawasaki Hastalığı'nın Mevsimler ve Aylar İle İlişkisi

Kawasaki Hastalığı ile ilgili vakalar incelendiğinde, yılın belli dönemlerinde artışlar dikkat çekmiştir. Yirmi beş ülkenin 1970-2012 yılları arasında verilerinin değerlendirildiği KH Küresel İklim Konferansı'nda kuzey yarım kürenin tropikal olmayan bölgelerinde, kış ve ilkbahar başında vakalarda artış şeklinde döngüsel ilişki saptanmıştır ama bu döngü tropikal bölgelerde ve güney yarım kürede anlamlı seviyede izlenmemiştir (76). Güney yarım küre ülkelerinden de bazı çalışmalarda kış ve ilkbahar başında vakalarda artış bildirilmiştir (12). Bu durumun nedeni tam olarak belirlenememiş olsa da, hakim rüzgarlar, virüsler gibi farklı nedenlerin bu etkiyi yarattığı öne sürülmektedir (77). Japonya'daki 3 KH epidemisi, sonraki yıllara ait Japonya ve San Diego verileri incelendiğinde ve bunlar ekolojik verilerle beraber değerlendirildiğinde görülmüştür ki Orta Asya'dan kaynaklanan ve Pasifik bölgesini kuzeyden geçen ana rüzgar akımlarının ortak olarak etki ettiği bölgelerde benzer epidemiyolojik veriler ortaya çıkmıştır (78).

Türkiye'den bildirilen serilerde, Türkiye'nin bulunduğu coğrafi bölge olan tropik olmayan kuzey yarım küre için evrensel verilere uygun şekilde kış ve ilkbaharda vakalarda artış mevcuttur. Kayıran ve arkadaşlarının 2002-2010 yılları arasında İstanbul Amerikan Hastanesi'nde KH tanısı ile izledikleri 35 hastada da hastalığın daha çok kış aylarında görüldüğünü saptamışlardır (64). Uysal ve arkadaşlarının serisinde vakaların %43,2'si ilkbaharda %22,7'si kışın saptanmıştır (57). Aydın ve arkadaşlarının serisinde de vakaların çoğunluğu ilkbahar ve kış mevsimlerinde saptanmıştır (68).

4.2.7. Kawasaki Hastalığı İle İlişkili Morbidite ve Mortalite

Kawasaki Hastalığı'nın mortalite konusu hastalığın tedavisinde IVIG kullanılmaya başlanmasının hikayesidir. Yapılan takip çalışmalarında bu tedavinin dramatik etkisi görülmüştür. Bu dramatik etki sonucunda geline nokta, erken doğru tanı ve tedavi ile önemli ölçüde bu oranların azaltılabileceği ve azaltıldığı gerçeğidir.

Japonya'da 1973-1983 yılları arasında tanı almış 594 çocuğun 10-21 yıl süreyle takip edildikleri çalışma, hastalığın kardiyak etkileri ve mortalitesi ile ilgili önemli bilgiler sunmaktadır. Kawasaki Hastalığı için yüksek doz IVIG tedavisi kullanılmaya 1983 yılı sonrasında başlanmıştır. Çalışmadaki hastalar IVIG tedavisi almadan izlenmiştir. Hastaların incelenmesinde akut dönemden hemen sonra, hastalıktan 1-2 yıl sonra ve saptanan patolojiye göre aralıklı olarak devam edilen koroner anjiyografi tetkiki kullanılmıştır. Yüz kırk altı hastada (vakaların %24,6'sında) ilk anjiyografide KAA geliştiği izlenmiştir. Bu vakaların %55'inde takipte bulgularda gerileme izlenmiştir. Yirmi altı hastada dev anevrizma

gelişmiştir. İzlem sonunda 28 hastada (KAA gelişenler hastaların %19'u) stenoz geliştiği görülmüştür. Dev anevrizma gelişenlerde gerileme olmamıştır. On bir vakada miyokard infarktüsü gelişmiş, 5 vaka ölmüştür (toplam KH vakalarının %0,8'i, KAA gelişenlerin %3'ü) (79). Furusho ve ark 1983 yılında ilk olarak IVIG tedavisini öne sürmüşlerdir (80). Sonrasında tedavinin sadece asetil salisilik asit ile ya da çeşitli dozlarda IVIG ile yapılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Terai ve Schulman 1997 yılında yaptıkları meta analiz sonucunda sadece asetil salisilik asit tedavisi alanlarda subakut dönemde KAA oranı %23,5 iken asetil salisilik asit ve 2 g/kg IVIG tedavisi alanlarda bu oranın %3,6 olduğunu; iyileşme döneminde ise sadece asetil salisilik asit alanlarda KAA oranı %14,7 iken asetil salisilik asit ve 2 g/kg IVIG tedavisi alanlarda bu oranın %2,6 olduğunu ortaya koymuşlardır (81). Yüksek doz IVIG tedavisinin devrim yaratan etkisi sonrasında KH'de mortalite önemli ölçüde azalmıştır. Kawasaki Hastalığı tanısı almış olan 6576 hastanın 2009 yılına kadar yapılan takiplerinde 11 hastanın KH ilişkili olarak öldüğü tespit edilmiştir (82). İntravenöz immünglobulin tedavisinin tanıtılması öncesinde %0,8 olarak izlenen ölüm oranı, tedavinin kullanılmaya başlandığı, standardize edilmeye başlandığı dönemde %0,1 olarak saptanmıştır.

Güncel KH çalışmalarında, hastalığa bağlı standardize mortalite oranı kardiyak sekeli olanlarda artmış olarak saptanmıştır (standardize mortalite oranı: 1,86, %95 güven aralığı 1,02-3,13), kardiyak sekeli olmayanlarda ise toplumla aynı seviyede kalmıştır (83).

Yüksek doz IVIG tedavisi 2000'li yıllar itibariyle standart olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ülkelerin güncel ulusal verileri mortalite açısından değerlendirildiğinde buna bağlı azalma görülmektedir. Japonya 2015-2016 ulusal verilerinde 2 hastanın kaybedilmiş olduğu bildirilmiş ve vaka fatalite oranı %0,01 olarak izlenmiştir (52). İspanyol ulusal verilerinde 2011-2016 arası kaybedilen hasta olmadığı bildirilmiştir (84). İtalyan ulusal izleminde de 2008-2013 arası kaybedilen hasta olmadığı bildirilmiştir (20). Diğer ülkelerin çalışmalarında da benzer veriler bulunmakla birlikte bu çalışmalarda akut dönem incelenmektedir. Japonya'da 1973-1992 yılları arasında yapılan takiplere benzer şekilde uzun dönem takipler hastalığın morbiditesi ve mortalitesi ile ilgili daha ayrıntılı bilgilere sahip olmamızı sağlayacaktır.

Erişkin dönemde yapılan geriye yönelik incelemelerde de KH'nin uzun dönem etkileri ile ilgili bilgiler elde edilmektedir. San Diego merkezli çalışmada 2005-2009 yılları arasında incelenen erişkin dönemi akut koroner hastalıklarının %5'inin altında KH nedenli KAA saptanmıştır (85).

Türkiye'den bildirilen önde gelen serilerde de kaybedilen vaka bildirilmemiştir (57, 66, 67, 86).

4.3. Genetik

Hastalık epidemiyolojisi çalışmalarında saptanan; Japonlarda görülen yüksek prevalans, Japonya kökenlilerin yaşadıkları farklı bölgelerde hastalık prevalansının aynı bölgede yaşayan farklı kökenlilere göre daha yüksek olması, ebeveynlerde KH olmasının çocuklar için riski artırması ve kardeşlerde KH olmasının diğer kardeşler için riski artırması gibi özellikler hastalığın genetik bir parçası olduğu yönünde tanımlandığı ilk dönemden itibaren fikir veren özellikler olmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalarda vakaların %1’inde pozitif aile hikayesi saptanmıştır. Ailede ilk vakanın saptanmasından sonra ilk yıl ikiz kardeşte insidans %2,1 olarak saptanmış, risk topluma göre 10 kat artmıştır. Monozigotik ikizlerde ise insidans %13’tür (87).

Genetik özelliklerin KH’ye duyarlılık, KAA gelişimi ve tedaviye direnç gibi sonuçları etkilediği öngörülmektedir. Kawasaki Hastalığı’na ait genetik özellikleri incelemek için birçok genom boyu ilişkilendirme ve tek nükleotid polimorfizmi saptayan çalışma yapılmıştır. Saptanan genlerin çoğunlukla immün regulatuar fonksiyonları olduğu görülmüştür. Polimorfizm saptanmış olan genler üzerinde yapılan meta analizler sonucunda 23 adet gen KH’ye duyarlı olmakla ilişkili, 10 adet gen de koroner arter patolojilerine yatkın olmak ile ilişkili olarak belirlenmiştir. Bu genler ilerleyen dönemlerde biyobelirteç olarak kullanılmaya aday olacaktır (88).

4.4. Etiyopatogenez

4.4.1. Kawasaki Hastalığı’nın Patolojik Özellikleri

Hastaların patolojik incelemelerinde orta büyüklükteki arterleri tutan inflamasyon görülmüştür. Tüm sistemlerdeki tutulumlar bu yolla olmaktadır. Üç ayrı süreç inflamasyonda rol oynamaktadır.

Birincisi, ilk iki haftada başlayıp biten nötrofilik infiltrasyon ve arter duvarının yıkılması ile ortaya çıkan nekrotizan arterittir. Bu süreçle anevrizmalar ortaya çıkar.

İkinci yol ilk iki hafta içinde başlayan ve aylarca devam edebilen diğer inflamatuvar hücrelerin, lenfosit, plazma, eozinofil ve makrofaj infiltrasyonudur. Bu infiltrasyon sonucunda üçüncü yol başlar ve damar duvarındaki myofibroblastlar proliferer olur (luminal myofibroblastik proliferasyon). Bu proliferasyon progresif arteriyel stenoza neden olur. Çalışmalarda saptanan bu patolojik modele göre, akut dönemde gelişen anevrizma nötrofilik nekrotizan arterit nedeniyle gelişmektedir, kronik dönemde gelişen koroner anomali gibi vasküler anomaliler ise, akut dönemde gelişen hasarın skarı nedeniyle değil, akut dönemde başlayıp kronik dönemde devam eden aktif proliferatif bir süreç nedeniyle gelişen progresif

arteryel stenoz kaynaklıdır. Mortaliteye neden olan süreç de bu patolojik yollar ile gelişmektedir. Nekrotizan arterit damarın media tabakasını ortadan kaldırmakta ve anevrizma oluşturmaktadır. Luminal myofibroblastik proliferasyon ise aynı media tabakası kaynaklı olarak oluşmaktadır. Nötrofilik nekrozun media tabakasına verdiği hasarın en fazla olduğu dev anevrizmalarda hiç media tabakası kalmamakta ve arterin bütünlüğünü ince adventista tabakası sağlamaktadır. Bu anevrizmalar ilk 2-3 haftalık süreçte rüptüre olmakta ya da izleyen süreçte trombüsler ve trombüslerin kalsifikasyonu nedeniyle stabil bir yapı oluşturmaktadır. İlk 2-3 haftadan sonra rüptür nadiren izlenmektedir. Sonraki süreçte trombüs nedeniyle miyokard infarktüsü izlenebilecek patolojidir. Geniş sakküler anevrizmalarda da dev anevrizmalar gibi media tabakası kalmaması nedeniyle benzer bir süreç izlenmektedir. Media tabakası tamamen yok olması nedeniyle luminal myofibroblastik proliferasyon nedeniyle stenoz riski de azalmıştır. Media tabakasının kısmen korunduğu fusiform anevrizmalarda rüptür riski daha azdır, fakat korunan media tabakası kaynaklı luminal myofibroblastik proliferasyon gelişebilmekte ve stenoz izlenebilmektedir (89).

Kawasaki Hastalığı nedeni ölümle patolojik olarak incelendiğinde ölümle neredeyse tamamının kardiyak sekel nedeniyle olduğu izlenmiştir (90). Akut dönemdeki mortalitenin en yüksek olduğu zaman klinik bulguların başlangıcından 15-45 gün sonradır. Bu dönemde koroner arter vaskülit oturmuş, eş zamanlı olarak trombosit sayısı artmış ve hiperkoagülabilité durumu oluşmuştur (91). Aynı zamanda hastalarda yaş büyüdükçe tanı almada gecikmede artış nedeniyle koroner arter anomali gelişimi ve mortalite riski yükselmektedir (92).

4.4.2. Kawasaki Hastalığı Etiyolojisinde Rol Oynadığı Düşünülen Etmenler

Epidemiyolojik çalışmalarda hastalığı tetikleyen farklı çevresel etmenler öne sürülmüştür. Halı temizliğine maruz kalma, atopik dermatit, cilt lezyonları, oda nemlendirici cihaz kullanma, su kaynağına yakın yerleşim yerlerinde yaşama gibi çeşitli çevresel faktörler geçen süreçte incelenmiştir (93, 94).

Hayward ve ark, Washington'da yaptıkları çalışmada; 1987-2007 yılları arasında izlenmiş 995 KH vakasının perinatal özelliklerini incelemiştir. Anne yaşının 35 ve üzeri olması (OR: 1,65 – %95 güven aralığı: 1,20-2,27), erken süt çocuğu döneminde hastane yatışı (OR: 1,42 – %95 güven aralığı: 1,04-1,93) ve bakteriyel enfeksiyon nedeniyle erken süt çocuğu döneminde hastane yatışı (OR: 2,8 – %95 güven aralığı: 1,59-5,06) özelliklerini sonraki yıllarda gelişen KH riskini artıran nedenler olarak saptanmıştır (95).

4.4.3. Kawasaki Hastalığı Etiyopatogenezinde Enfeksiyöz Etkenler

Hastalığın hem etiyolojisine yönelik çalışmalarda hem de ayırıcı tanıda enfeksiyöz etkenler önemli yer tutmaktadır. Kawasaki Hastalığı kış aylarında ve bahar başlangıcında daha çok görüldüğü için viral solunum yolu enfeksiyonları bu hastalığa sıklıkla eşlik edebilmektedir. Bu yüzden tanı alan hastalarda respiratuar sinsityal virüs, metapnömovirüs, koronavirüs, parainfluenza virüs ve influenza virüs gibi solunum yolu viral etkenleri sıklıkla saptanmaktadır. Bu etkenlerin patogeneizde rol oynayıp oynamadığı henüz kesin sonuca ulaşmamış bir araştırma alanıdır (96).

Enfeksiyöz etkenler değerlendirildiğinde virüsler öne çıkmıştır. Bunun altındaki nedenlerden biri de KH epidemiyolojisi ile ilişkili coğrafi verilerdir. Çin kaynaklı hava akımlarının etkisi altında kalan Japonya, Hawaii, San Diego bölgelerinde benzer epidemiyolojik verilerin saptanması bu bölgelerde solunum ile bulaşan hava kaynaklı virüsleri öncelikli düşündürse de araştırılan etkenlere yönelik veriler tekrarlayan çalışmalarda desteklenmemiştir (78, 94).

Chang ve ark, 2004-2010 yılları arasında KH tanısı ile izledikleri 226 çocuktan aldıkları solunum yolu sürüntü polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) sonuçlarını değerlendirmiştir. Kawasaki Hastalığı tanısı ile izledikleri çocuklarda kontrol grubuna göre PZR pozitifliği daha sık saptanmıştır. Etken özelinde de enterovirüs, adenovirüs, koronavirüs ve rhinovirüs için KH vakalarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek pozitiflik saptandığı bildirilmiştir (97).

Etiyopatogeneizde araştırılmış, etken olarak öne sürülen virüslerden biri de insan koronavirus NL-63'dür. Yale Üniversitesi'nden Esper ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladığı seri ile öne sürdüğü fikir, daha sonra yapılan araştırmalarla geçerliliğini yitirmiştir (98). İnsan koronavirus için diğer tipleri ile ilgili olarak da benzer hipotezler öne sürülmüştür (99). Herpesvirüs ailesinin toplumda yaygın bulunması, hayvan modellerinde oluşturdukları panarterit patolojisinin KH ile benzerlikleri nedeniyle Herpesvirüsler tetikleyici etken olarak öne sürülmüştür. Parainfluenza tip 3, Epstein Barr virüs, koksaki virüs B3, adenovirüs etkenleri de benzer şekilde incelenmektedir.

Kawasaki Hastalığı etiyolojisinde bakteriler ve bakteri ürünleri de araştırılmıştır. *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* ve *Yersinia pseudotuberculosis* bu etkenler arasında yer almaktadır, fakat farklı çalışmalarda destekleyici sonuçlar elde edilememiştir. Kawasaki Hastalığı epidemiyolojisi ile *Y. pseudotuberculosis* epidemiyolojileri arasındaki benzerlik, bu etkenin tetikleyicilerden biri olabileceği fikrini doğurmuştur (100). Serolojik ve vaka serisi şeklinde bazı çalışmalarda destekleyici veriler elde edilmiş olsa da bu etken ile KH

arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır. *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* ile ilgili çalışmalar da kesin sonuçlara ulaşamamıştır.

Ayrıca streptokok ve stafilokoklar tarafından üretilen süperantijenlerin de etiyopatogeneze rol oynadığı düşünülmüştür. Süperantijenlerin kesin olarak KH ile ilişkisi gösterilememekle birlikte etki şekilleri ile KH patolojisi arasında benzerlikler dikkat çekmektedir (101).

Türkiye’den bildirilen çalışmalarda da enfeksiyöz etkenler olası neden olarak ortaya sürülmüştür. Turkey ve ark, KH ile ilişkili Epstein Bar virüs ve varisella zoster virüs enfeksiyonu saptamıştır (102). Güç ve ark, eş zamanlı olarak sitomegalovirüs enfeksiyonu saptamıştır (103). Toprak ve ark, varisella zoster virüs enfeksiyonu bildirmiştir (104). Giray ve ark adenovirus, koronavirüs OC43/HKU1 ve parainfluenza virus tip 3 PZR pozitifliği bildirmiştir (105).

Enfeksiyöz etkenlerin KH etiyolojisindeki yerleri için yapılan araştırmalar, başta eşlik eden enfeksiyonun klinik gösterilmesi, laboratuvar olarak moleküler, serolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle tespit edilmesi şeklinde iken son yıllarda, bronşiyal epitelde sitoplasmik inklüzyon cisimciklerinin incelenmesi, bu cisimciklerin içeriklerinin moleküler yöntemlerle araştırılması ve bronşiyal yapıların elektron mikroskopik yöntemlerle incelenmesi gibi teknikler geliştirilmiştir (106). Etkenlerle ilgili bildirilmiş olan çok sayıda vaka-vaka serisinde temel olarak eski yöntemler kullanılmış fakat bu etkenlerin etiyopatogeneze rolleri ile ilgili sağlam veriler oluşturulamamıştır. Aynı zamanda bu kadar çok ve dağınık verinin birleştirildiği meta analiz bulunmamaktadır. Yeni tekniklerle yapılacak çalışmalar ve eski çalışmaları birleştirecek meta analizler ile bu yolda önemli adımlar atılabilecektir.

4.5. Klinik Özellikler

4.5.1. Kawasaki Hastalığı’nın Tanı Kriterleri

Kawasaki Hastalığı tanısı klinik özelliklere göre konulmaktadır (3). Beş ya da daha fazla gün süren ateş (ateşin başladığı gün 1. gün olmak üzere) ve 5 klinik özellikten (dudaklarda eritem ve çatlak, çilek dili veya oral faringeal mukozalarda eritem (1) bilateral bulbar eksüdasız konjonktivit (2) makülopapüler döküntü, diffüz eritrodermi veya eritema multiforme benzeri döküntü (3) akut fazda el ayaklarda eritem ve ödem, subakut fazda periungual deskuamasyon (4) servikal lenfadenopati, $\geq 1,5$ cm çapında, genelde unilateral) (5) en az 4 tanesinin bulunması ile komplet (klasik, tipik) KH tanısı konulur. Tanı kriterlerinin tamamının karşılanmadığı fakat klinik olarak kuvvetli şüphede, diğer klinik, laboratuvar ve

EKO bulguların da desteklemesi ile inkomplet (nonklasik, atipik) KH tanısı konulabilir. Tanı kriterleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Kawasaki Hastalığı Tanı Kriterleri

Mutlaka olmalı	Ateş	En az 5 gündür devam eden ateş
En az 4 tanesi olmalı	Oral değişiklikler	Dudaklarda eritem ve çatlak, çilek dili veya orofaringeal mukozalarda eritem
	Konjonktivit	Bilateral eksüdasız bulbar konjonktivit
	Döküntü	Makülopapüler döküntü, diffüz eritrodermi, eritema multiforme benzeri döküntü
	El ayak değişiklikleri	El ve ayaklarda eritem ve ödem
	Servikal lenfadenopati	Genellikle tek taraflı, süpüratif olmayan ve en az 1,5 cm boyutunda servikal lenfadenopati

4.5.2. Kawasaki Hastalığı’nın Klinik Özellikleri

Ateş, KH’nin temel özelliğidir. Tipik olarak 39-40 °C’ye kadar hızlı yükselen ve dirençli şekildedir. Remittan seyir gösterir. İntravenöz immünglobülin tedavisine yanıtın göstergesidir, tedavinin tamamlanmasından sonra 36 saat için düzelmesi beklenir. Otuz altı saatten sonra ateşin devam etmesi durumunda hastalığın IVIG tedavisine dirençli olduğu kabul edilir. Tedavisiz vakalarda 1-3 hafta sürebilir. Bir haftadan sonra kendiliğinden olarak düzelebilir ama bu KH’yi dışlamak için kullanılamaz. Hastalığın takibinde ateşin başladığı gün birinci gün kabul edilir.

Oral değişiklikler, dudak, dil ve ağız içinde görülen bulgulardır. Dudaklarda kızarıklık, soyulma, kuruma, çatlama ve kanama gibi bulgular görülür. Dilde çilek dili görünümü, eritem ve papillalarda belirginleşme saptanabilir. Orofarengeal mukozada difüz eritem izlenir. Oral bulgular arasında ülserler ve eksüdatif bulgular olması beklenmez.

Ekstremitte değişiklikleri, KH için ayırt ettirici önemli bulgular kümesini oluşturur. Akut dönemde avuç içlerinde ve ayak tabanlarında eritem, ellerde ve ayaklarda sert ağrılı endürasyon ve ödem görülür. Hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonra ellerde ve ayaklarda, parmakların periungual bölgelerinden başlayıp proksimale doğru yayılan, avuçların içine ayakların tabanına kadar ulaşan deskuamasyon gelişir. Bir iki ay sonra da tırnaklarda derin transvers çizgiler (Beau çizgileri) görülebilir.

Döküntü, farklı şekillerde görülebilen, hastalığın ayırıcı tanısında önemli bir özelliktir. Hastalığın 5. gününde ortaya çıkar. En sık diffüz makülopapüler şekildedir. Skarletiniform eritodermi ve eritema mutiforme benzeri döküntülere de sık rastlanır. Bunların dışında daha nadir olsa da ürtikeryal ve ince mikropüstüler erüpsiyonlar şeklinde döküntüler de görülebilir. Döküntülerin yerleşimi gövdede ve ekstremitelerde yaygın şekildedir. Kasık bölgelerinde yoğunlaşır ve bu bölgelerde erken dönemde deskuamasyon görülür. Bu KH için sık görülen, karakteristik sayılabilecek bir özelliktir. Nadir olarak görülen döküntü şekilleri ise, psöriyatik plak, atopik dermatit ve püstüler döküntülerdir. Kawasaki Hastalığı'nda büllöz, veziküler veya peteşiyal döküntü beklenmez, bu döküntüler varlığında ayırıcı tanıları açısından dikkatli olunmalıdır.

Konjonktivit, ateşten kısa süre sonra başlar. Bilateraldir ve bulbar bölgeyi tutar. Eksüdatif olmayan biçimdedir. Limbus bölgesinin ve iris çevresi avasküler zonun tutulmaması özellikleri bulunur. Nadir olarak subkonjonktival hemoraji ve punktat keratit görülebilir. İlk hafta içerisinde anterior üveit izlenebilir.

Servikal lenfadenopati, genellikle ön servikal bölgede, tek taraflı ve çapı 1,5 cm'den büyük şekilde görülür. Tanı kriterleri arasında görülme sıklığı daha az olmaktadır.

Kawasaki Hastalığı'nda klinik özelliklerin görülme sıklıkları incelendiğinde; ateş vakalarının tamamında görülmektedir. Oral değişiklikler, konjonktivit ve deskuamasyon vakalarının %90'ından fazlasında saptanmaktadır. Polimorföz cilt döküntüleri %90'ında, el ve ayaklarda endurasyon vakalarının %75'inde ve servikal lenfadenopati vakalarının %30'unda görülmektedir. Servikal lenfadenopati tanı kriterleri arasında görülme sıklığı en az olan klinik özelliktir.

Steril pyüri vakalarının %50-80'sinde, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşı yeri bulguları vakalarının %35'inde, diyare %20'sinde ve artrit vakalarının %5'inde görüldüğü saptanmıştır (107, 108). Gastrointestinal semptomlar vakalarının %60'ından fazlasında görülmektedir. Öksürük ve burun akıntısı semptomlarından en az biri vakalarının %35'inde bulunmaktadır. Şiddetli irritabilite özellikle süt çocuklarında sık görülmektedir. Artrit hastalığın erken dönemlerinde görülebileceği gibi, hastalığın ikinci veya üçüncü haftalarında da görülebilir. Küçük veya büyük her türlü eklem etkilenebilir. Artrit sonrasında olan veya artritsiz olarak saptanan artralji haftalarca sürebilir (109). Hastalık tanı kriterleri ortaya çıkmadan önceki 10 günlük süreçte sıklıkla tanı kriteri haricindeki klinik özellikler görülebilmektedir (110). Geçici, çoğunlukla unilateral, nadiren bilateral periferik fasiyal paralizi nadir görülen bir belirtidir (111). Sensörinöral işitme kaybı nadir fakat ciddi bir komplikasyondur, kalıcı olabilmektedir (112). Makrofaj aktivasyon sendromu da KH'nin nadir bir bulgusudur, IVIG

tedavisine direnç ile ilişkilidir (113). Tanı kriteri olmayan fakat KH’de görülebilen belirti ve bulgular Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Kawasaki Hastalığında Görülen Tanı Kriteri Olmayan Klinik Özellikler

Kardiyovasküler Sistem	Miyokardit Perikardit Valvüler regürjitasyon Şok Koroner arter anomalisi Sistemik arter anevrizması Periferal gangren Aort kökü dilatasyonu
Solunum Sistemi	Akciğer grafisinde peribronşial infiltrasyon Akciğer grafisinde interstisyel infiltrasyon Pulmoner nodül
Kas-İskelet Sistemi	Artrit Artralji Sinovyal sıvıda pleositoz
Gastrointestinal Sistem	İshal Kusma Karın ağrısı Hepatit Sarılık Safra kesesi hidropsu Pankreatit
Sinir Sistemi	Şiddetli irritabilite Aseptik menenjit Fasial paralizi Sensörinöral işitme kaybı
Genitoüriner Sistem	Üretrit Meatit Hidrosel
Diğer	Kasıklarda deskuamasyon ve raş Retrofaringeal flegmon BCG aşısı yerinde eritem veya endürasyon Anterior üveit

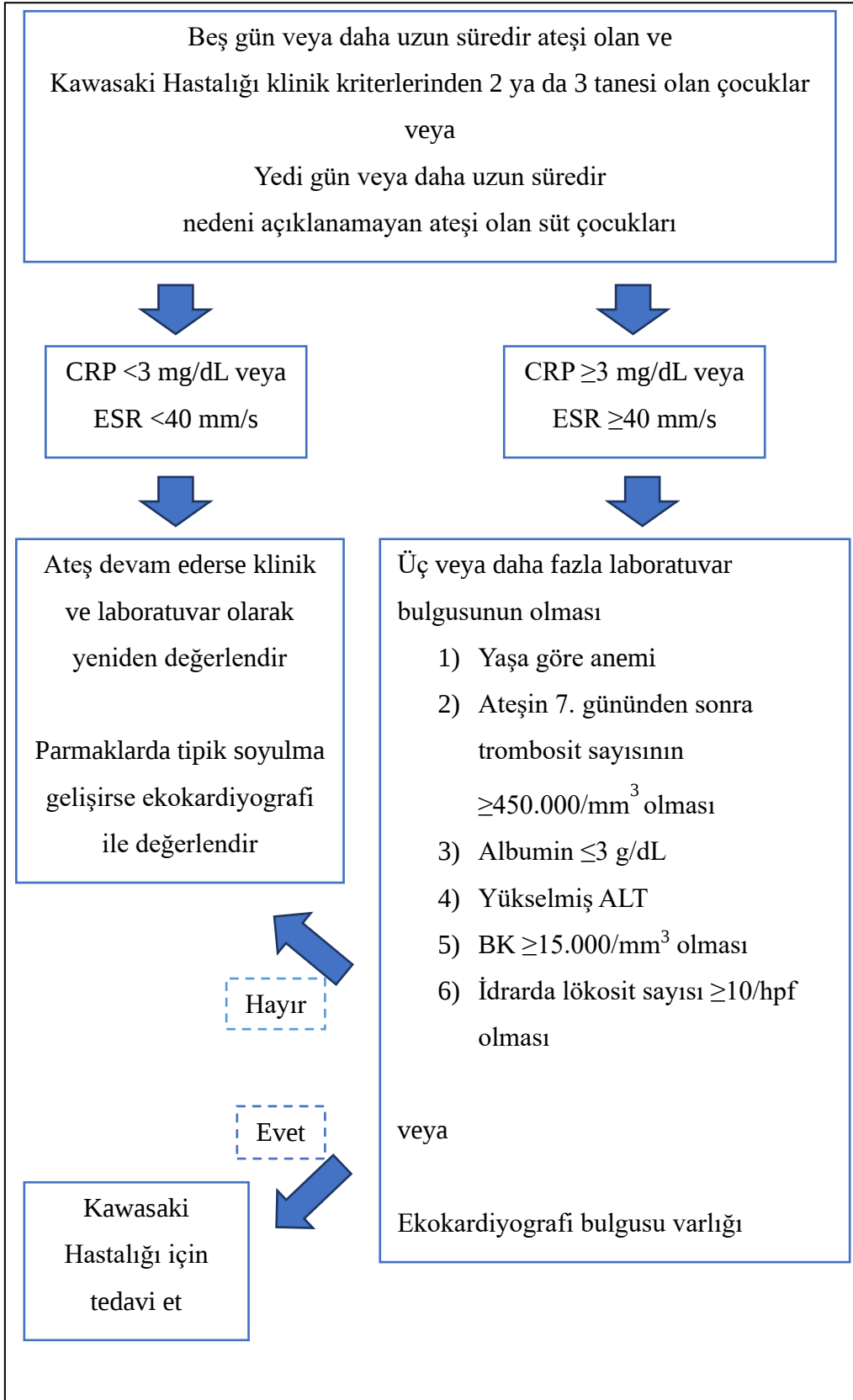
4.5.3. İnkomplet (Nonklasik, Atipik) Kawasaki Hastalığı

Bazı hastalarda KH tanı kriterlerinin tamamının karşılanmaması nedeniyle inkomplet KH tanımı ortaya çıkmıştır. Uzamış ateş ve tanı kriterlerinden birinin olması durumunda inkomplet KH düşünülmeli ve KAA açısından EKO planlanmalıdır. Fakat koroner arter değişikliklerinin ilk hafta henüz ortaya çıkmamış olma riski nedeniyle KH tamamıyla dışlanmamalıdır. Bu hastalar için 2004'de Amerikan Kalp Birliği tarafından yaklaşım algoritması geliştirilmiştir (114).

Şüpheli inkomplet KH yaklaşım için laboratuvar tetkiklerini kullanılmaktadır. Beş gün ve daha fazla süren ateş ve ek 2-3 kriteri olan hastalar, ya da 7 gün ve daha fazla süren ateş ve başka nedenle ateşin açıklanamadığı süt çocuklarında; C-reaktif protein (CRP) ≥ 3 mg/dL veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ≥ 40 mm/s olanlarda buna ek olarak; 3 ek laboratuvar bulgusu (anemi, trombosit sayısı $\geq 450000/\text{mm}^3$, albümin ≤ 3 g/dL, alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği, lökosit sayısı (BK) $\geq 15000/\text{mm}^3$, idrarda lökosit $\geq 10/\text{hpf}$) veya EKO bulgusu olması durumunda inkomplet KH tanısı ile tedavinin başlanması önerilmektedir. Yaklaşım Şekil 4.4'te özetlenmiştir.

Aşağıdaki bulgulardan üçünden birinin olması durumunda pozitif EKO kriteri karşılanmış olur.

1. Sol ön inen koroner arter veya sağ koroner arter için z skorunun $\geq 2,5$ olması
2. KAA görülmesi
3. ≥ 3 şüpheli bulgu
 - a. Azalmış sol ventrikül fonksiyonu
 - b. Mitral regürjitasyon
 - c. Perikardiyal efüzyon
 - d. Sol ön inen koroner arter veya sağ koroner arter z skorunun 2-2,5 arasında olması



Şekil 4.4. Şüpheli İnkomplet Kawasaki Hastalığına Yaklaşım (3)

İnkomplet KH ile ilgili bir diğer önemli özellik çoğunlukla süt çocuklarında görülmesidir. Bu hastalar aynı zamanda koroner arter hastalığı geliştirme açısından riskli grubu oluşturur.

4.5.4. Lenf Nodu Bulgularının Öncelikli İzlendiği Kawasaki Hastalığı

Kimi zaman KH sadece ateş ve lenfadenopati bulguları ile ortaya çıkabilir. Lenf nodu öncelikli adı verilen bu durumda vakanın ayırıcı tanısı zorlaşır. Hastalar sıklıkla bakteriyel veya viral lenfadenit tanısı alır. Kawasaki Hastalığı tanısı gecikebilir. Ayırıcı tanıda ateşin ve lenfadenopatinin antibiyoterapiye cevap vermemesi, KH'ye ait diğer semptomların gelişmesi ve radyolojik ipuçları yol göstericidir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografide KH'de çok sayıda lenf nodunda büyüme, retrofaringeal ödem ve flegmon sıklıkla saptanırken bakteriyel lenfadenitte hipoeoik tek bir lenf nodu saptanır. Lenf nodu öncelikli KH daha büyük çocuklarda görülür, ateşin devam ettiği gün sayısı daha fazladır ve CRP daha yüksektir.

4.5.5. Kawasaki Hastalığı'nın Kardiyak Tutulum Özellikleri

Kardiyak tutulum KH için en önemli bulguları oluşturur. Akut dönemde ve uzun dönemde morbiditenin ve mortalitenin temel nedenidir.

Kalbin tüm bölgeleri inflamasyondan etkilenebilir. Perikardiyal, miyokardiyal ve kapakları da içerecek şekilde endokardiyal tutulum izlenebilir. Koroner arterler de tutulumdan etkilenebilir.

Miyokardiyal tutulum sintigrafik çalışmalarda KH'nin %50-70'inde gösterilmiştir (115). Klinik olarak miyokardite bağlı ateşin düzeyi ile uyumsuz taşikardi, hiperdinamik dolaşım, üfürüm, gallop ritmi ve sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma görülebilir. Miyokardit sıklıkla erken dönemde görülür ve geçici olarak sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma ile kendini gösterir. Antiinflamatuvar tedaviye iyi yanıt verir (116). Tedavi ile sol ventrikül fonksiyonlarında hızlı düzelme olması da hastalığın ayırıcı tanısında önemli bir özelliktir. Bu tedaviye hızlı yanıt vermenin nedeni patolojik değerlendirmelerde saptanmıştır. Kawasaki Hastalığı'nda erken dönemde oluşan miyokarditin nedeni hücre nekrozu değildir, çoğunlukla interstisyel ödem, inflamatuvar hücre ve mediatörlerdir (117). Miyokardiyal tutulumun bir diğer şekli de sol ventrikül fonksiyonlarının ciddi azalması sonucunda ortaya çıkan kardiyojenik şoktur (KH şok sendromu). Bu hastalarda IVIG direnci, koroner arter patolojileri ve kötü prognoz daha sık görülmektedir (118).

Endokardiyal tutulum da miyokartta görülen inflamatuvar sürece benzer şekilde olur. Endokardın tutulumunun bir parçası olarak kapak patolojileri görülür. En sık mitral kapak

tutulumu ve mitral regürjitasyon izlenmektedir. Vakaların %23 kadarında beklenir (116). Genellikle geçici olan bu durumun takiplerde tamamen düzelmiş olduğu görülmektedir. Aort kapağı tutulumu vakaların %1 kadarında görülmektedir (116). Genellikle aort kökünde dilatasyon şeklinde olan tutulum bazı çalışmalarda KAA gelişimi ile ilişkili olarak saptanmıştır (119).

Perikardiyal tutulum, akut hastalık sırasında, hafif perikardiyal sıvıdan ciddi perkardite kadar değişebilen şekillerde izlenebilir. Sıklıkla hafif perikardiyal effüzyon şeklindedir.

Elektrokardiyografik olarak disritmiler izlenebilir. Sinüs nod ve antiventriküler noda bağlı fonksiyonel anormallikler, uzamış PR, nonspesifik ST ve T dalga değişiklikleri veya düşük voltaj görülebilir. Miyokardiyal ve perikardiyal tutulumlara bağlı olarak bu bulgular ortaya çıkar (120).

Koroner arter tutulumu hem morbidite ve mortaliteden sorumludur hem de hastalık için tanısız özellik taşımaktadır. Özellikle tüm tanı kriterlerini karşılayarak komplet KH tanısı alamayan hastalarda EKO değerlendirme büyük önem taşımaktadır. Koroner arter anevrizması IVIG tedavisi öncesinde %23 gibi yüksek oranlarda iken rutin tedaviye yüksek doz IVIG eklenmesi sonrasında %4 gibi oranlara gerilediği gösterilmiştir (121). Koroner arterlerde olan etkilenme hafif genişlemeden dev anevrizmalara kadar değişik boyutlarda olabilir.

Koroner arter anevrizması gelişimini araştırmak için 2 boyutlu EKO en kullanışlı ve önerilen yöntemdir. Ekokardiyografi hastalara tanı anında ve tanıdan 1-2 hafta sonra yapılmalıdır. İncelemeler normalse tanıdan 6-8 hafta sonra tekrarlanmalıdır. Ekokardiyografi yine normalse 1 yıl sonra tekrarlanmalıdır. Değerlendirmelerden birinde patoloji saptanırsa takipler patolojiye göre tekrar düzenlenmelidir. Komplikasyonsuz hastalarda 5 yılda bir değerlendirme tekrarlanmalıdır. Ekokardiyografi ile koroner arterlerin tamamının görüntülenmesi, bazal genişliklerin ölçülmesi ve takiplerde de tüm koroner arter genişlik ölçümlerinin yapılması önerilmiştir. Koroner arter anevrizması gelişimi ilk hafta içinde genellikle olmaz. Fakat ilk ekokardiyografide bazal koroner arter z skorlarının saptanması hem takip hem prognoz öngörüsü açısından önemli olabilir. Koroner arterlerin iç lümen genişlikleri vücut yüzey alanına göre standardize edilerek z skoruna ulaşılır. Z skoru çeşitli yollarla hesaplanabilir. Çeşitli toplum çalışmaları ile koroner arterlerin iç lümen genişliklerinin z skoru olarak standardizasyonları belirlenmiştir. Amerikan Kalp Birliği 2017 yılında yayınladığı en son kılavuzunda, 2007 yılında geliştirilmiş olan McCrindle z-skoru metodunu kullanmıştır (122). Z skoruna göre KAA tanımlamalarını da bu metot ile tanımlamıştır (3).

1. Tutulum yok: z skoru: <2
2. Dilatasyon: z skoru: ≥ 2 <2,5
3. Küçük anevrizma: z skoru: $\geq 2,5$ <5
4. Orta anevrizma: z skoru: ≥ 5 <10
Koroner arter genişliği <8 mm
5. Büyük (dev) anevrizma: z skoru ≥ 10
Koroner arter genişliği >8 mm

Koroner arter anevrizmalarının z skorlarına göre sınıflandırılması yanında şekline göre sakküler veya fusiform şeklinde de tanımlanması mümkündür.

Hastaların büyük çoğunluğunda hafif dilatasyon saptanmaktadır. Bu oran çeşitli çalışmalarda %30-50 arasında saptanmıştır (123). Genellikle 4-8 hafta içinde gerileme olmaktadır. Fakat bu hafif genişlemenin nedeni KH nedeniyle oluşan inflamatuvar süreçler mi yoksa ateş ve inflamatuvar mediatörler nedeniyle oluşmuş olan hiperdinamik süreçlerin koroner arterlere etkisi mi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ateşin koroner arterlere etkisi ile KH'nin koroner arterlere etkisini ayırt etme yönünde yapılan çalışmalarda, koroner arter genişliği için z skorunun 2,5 ve üstünün anlamlı kabul edilmesinin nedeni KH'ye bağlı etkinin ayırt edilmesinde %98 spesifiteye sahip olmasıdır. Z skorunun 2-2,5 arası olduğu dilatasyon evresi KH'ye bağlı da ateşe bağlı da olabilir, fakat yine de izlenmesi gereken bir durumdur. Ancak z skorunun 2,5'un üzerinde olduğu durumlar KH'ye bağlı anevrizmalar olarak kabul edilerek daha dikkatli olunması gerekmektedir.

Neredeyse tüm morbidite ve mortaliteden sorumlu olan bulgu büyük veya dev KAA'dır. Anevrizmalar tromboz, stenoz, anjina ve miyokardiyal infarkt açısından önemli risk taşımaktadır. Rüptür ise nadir bir komplikasyon olmakla beraber, hemoperikardiyum ve tamponada neden olarak ölümcül seyredebilmektedir. Sistemik arterlerde de anevrizmalar görülebilir, en sık görüldükleri yerler aksiller, popliteal ve iliak arterlerdir.

4.5.6. Kawasaki Hastalığı'nın Klinik Seyri

Kawasaki Hastalığı üç klinik dönemde seyreder. Birinci dönem akut febril dönemdir. Ateş ve diğer KH bulgularının görüldüğü 1-2 hafta süren dönemdir. İkinci faz subakut dönemdir. Subakut dönemde deskuamasyonlar, trombositoz ve KAA gelişimi görülür. Koroner arter anevrizması nedeniyle ani ölümler bu dönemde görülür ve 3 hafta kadar sürer. Üçüncü ve son dönem ise konvelesan dönemdir. Altı ile sekiz hafta süren bu dönemde klinik bulgular geriler ve ESH yüksekliği normale döner.

4.5.7. Kawasaki Hastalığı'nda Laboratuvar Özellikler

Kawasaki Hastalığı için patognonomik olarak kabul edilebilecek bir tetkik yoktur. Bununla birlikte bazı karakteristik laboratuvar özellikleri yıllar içinde belirlenmiştir. Lökosit sayısında nötrofil hâkim yükselme beklenir. Nötrofiller incelendiklerinde de immatür seride artış saptanır. Normositik normokromik özellikte anemi izlenebilir ve anemi inflamasyonun ortadan kalkması ile düzelmeye başlar. Trombosit sayısında hastalığın ikinci haftasında artış, üçüncü haftasında ise zirve saptanır. Ortalama $700000/\text{mm}^3$ 'e yükselir. Normale gelmesi 4-6 hafta sürebilir. Trombositopeni nadir görülen fakat KAA ve IVIG tedavisine direnç açısından risk göstergesi olan önemli bir bulgudur. Trombositopeni hastalığın ilk iki haftası içinde görülür. Akut faz reaktanlarında artış özellikle CRP ve ESH artışları izlenir. C-reaktif protein tedavi sonrasında hızlı düşerken ESH yüksekliği IVIG tedavisinin de etkisiyle haftalarca devam edebilir (124). Bu nedenle inflamasyonun takibi için CRP kullanılır. Hastanın kliniğinin kötüleşmesine karşın ESH'da yükselme olmaması durumunda dissemine intravasküler koagülasyon açısından dikkatli olunması gerekir (91).

Yıllar içinde biriken klinik tecrübe sonucunda, hastalığın 7. günü olmasına karşın ESH, CRP ve trombosit sayısının normal olmasının tanıyı KH'den uzaklaştırdığı sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda düşük BK sayısı ve lenfosit hakimiyeti de KH ile uyumsuzdur.

Pyüri kimi serilerde %80'e varan oranlarda görülmüştür. Fakat KH için tanısal spesifitesi düşüktür (125). Kawasaki Hastalığı'nda görülebilen diğer laboratuvar özellikler ise plazma lipid düzeylerinde bozulma, hipoalbuminemi, hiponatremi, karaciğer enzimlerinde yükseklik, sinovyal sıvıda lökositoz ve beyin omurilik sıvısında (BOS) pleositozudur. Hastalık tanısı koymada N-terminal prohormon brain natri üretik peptit (NT-ProBNP) kullanımı araştırma konusudur. Yapılan meta analizde NT-ProBNP yüksek spesifite ve orta düzey sensitivite ile KH tanısında kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır, fakat tanıda kullanılabilecek kesim değeri için yeni çalışmalar gerekmektedir (126).

4.5.8. Kawasaki Hastalığı'nda Ayırıcı Tanı

Kawasaki Hastalığı ayırıcı tanısında çok sayıda hastalık düşünülebilir. Kawasaki Hastalığı'nda görülen özelliklerin birçok hastalıkta görülebilmesi ve tanı koydurucu kesin tetkik olmaması bunun altında yatan neden olarak görülmektedir. Ancak KH tanı kriterlerinin, komplet de olsa inkomplet de olsa net olması ve bazı klinik özelliklerin KH'de beklenmemesi tanı koymaya yardımcıdır.

Klinik özelliklerden eksüdatif konjonktivit, eksüdatif farenjit, yaygın lenfadenopati, oral ülserler, splenomegali ve büllöz, peteşial veya veziküler döküntüler KH ile uyumlu değildir.

Adenoviral hastalıklarda genellikle farenjit ve konjonktivitinin eksüdatif olması ayırt ettiricidir. Kızıl hastalığının da antibiyotik tedavisine hızlı yanıt vermesi ayırıcıdır. Kızamıkta konjonktivitinin eksüdatif olması, döküntünün saç çizgisi kulak arkasından başlaması, koplik lekelerinin görülmesi ve lökopeni olması KH ile ayırıcı özelliklerdir. Kayalık dağlar ateşi ve leptospiroz hastalıklarında farklı sistemlerin tutulumu, seyahat öyküsü ve şüpheli su tüketimi öyküsü gibi ayırt ettirici özellikler olsa da bu hastalıkların ağır seyretmesi durumu nedeniyle şüphelenilen durumlarda tedaviler kesilmemelidir. Toksik şok sendromlarında görülen renal yetmezlik, koagülopati ve pansitopeni KH’de beklenmez. Kawasaki Hastalığı’na bağlı olan şok kardiyojenik şok özelliği gösterir. Juvenil idiopatik artritte görülebilen diffüz lenfadenopati ve hepatosplenomegali KH’de beklenmez, laboratuvar özellikleri olarak da artmış fibrin yıkım ürünleri, hiperferritinemi ve koagülopati ayırt ettirici olabilir. Ayırıcı tanıda seçici moleküler ve serolojik tetkikler yol gösterici olabilir. Fakat ayırıcı tanıda yer alan özellikle viral etkenlere ait laboratuvar kanıtların KH’yi dışlamayacağı ve eş zamanlı olarak birlikte bulunabilecekleri de unutulmamalıdır.

Kawasaki Hastalığı tanısı düşünüldüğünde özellikle büyük çocuklarda ve adolesanlarda dikkat edilmesi gerekir. Bu hastalar daha geç tanı alma ve bu nedenle daha fazla KAA sonucu ile karşı karşıya kalan bir grup durumundadır (92).

Küçük çocuklarda ateş ve pyüri nedeniyle idrar yolu enfeksiyonu tanısı, sonrasında gelişen döküntülerin antibiyotiğe bağlı alerjik döküntü olarak yorumlanması KH tanısının gecikmesine neden olabilmektedir. Benzer şekilde irritabilite ve BOS örneğinde pleositoz da aseptik menenjit tanısının konulmasına neden olabilmektedir. Kawasaki Hastalığı ayırıcı tanısında öne çıkan hastalıklar Tablo 4.3’te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Kawasaki Hastalığı Ayırıcı Tanısında Öne Çıkan Hastalıklar

Viral Enfeksiyonlar	Adenovirüs
	Enterovirüs
	Kızamık
	Ebstein barr virüs
	Sitomegalovirüs
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Kızıl
	Leptospiroz
	Bakteriyel servikal lenfadenit
	Meningokoksemi
	İdrar yolu enfeksiyonu
Romatolojik Hastalıklar	Juvenil idiyopatik artrit
	Behçet Hastalığı
	Akut romatizmal ateş
Diğer	Toksik şok sendromları
	Serum hastalığı
	Stafilokokal soyulmuş deri sendromu
	Makrofaj aktivasyon sendromu
	Stevens-Johnson sendromu
	Aseptik menenjit

4.6. Tedavi

Kawasaki Hastalığı tedavisinde tanı konduğunda en kısa zaman içinde, en geç 10. güne kadar yüksek doz IVIG tedavisi kullanılmalıdır. İntravenöz immünglobulin 2 g/kg dozunda, tek seferde, 10-12 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde verilmelidir. İntravenöz immünglobulin tedavisine ek olarak asetil salisilik asit tedavisi verilmelidir. Asetil salisilik asit önce antiinflamatuvar dozda başlanır. Orta doz (30-50 mg/kg/g, 4 dozda) veya yüksek dozda (80-100 mg/kg/g, 4 dozda) verilebilir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki merkezler yüksek doz kullanırken, Japonya ve Avrupa merkezleri orta dozu kullanmaktadır. Her iki dozda da benzer etkinlik sağlanabilmektedir (127). Hastanın ateşi kontrol altına alınana kadar antiinflamatuvar dozda tedavi devam edilmelidir, ateş kontrol altına alındıktan 48 saat sonra ve CRP düzeyi normale gerileyince, doz antitrombotik doza (3-5 mg/kg/g) düşülebilir. Eğer KAA yoksa bu dozda 6-8 hafta devam edilir (3).

Koroner arter anevrizması gelişen hastalarda gelişen patolojiye göre devam edilecek tedaviye karar verilir. Asetil salisilik asit antitrombotik dozda devam edilebilir (3-5 mg/kg/g). Ayrıca klopidoğrel, warfarin veya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavileri de kullanılabilir. Asetil salisilik asit kullanımı sırasında antitrombosit etkilerini bozabileceği için özellikle KAA olan hastalarda steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmamalıdır. Koroner arter anevrizması varlığında bu tedavi sürekli olarak devam edilebilir. Uzun dönem asetil salisilik asit kullanan hastalarda viral enfeksiyon döneminde Reye Sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Ancak düşük doz asetil salisilik asitin Reye Sendromu ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Aynı şekilde antitrombotik doz kullanımda influenza aşısı olunması ile ilgili bir engel bulunmamaktadır ve aşının yaşa uygun şekilde uygulanması önerilmektedir. Hasta ile birlikte bakım verenlerin ve aile üyelerinin de aşılınması önerilmektedir. Suçiçeği aşısı için üretici firma aşı sonrasında 6 hafta süreyle asetil salisilik asit alımının kesilmesini önermekle birlikte hastanın risk durumuna göre değerlendirme yapılması gerekmektedir. Tedavinin kesilmesi ya da farklı bir antitrombositik bir ilaca 6 hafta süreyle geçilmesi yöntemleri uygulanabilir (3).

İntravenöz immünglobulin tedavisine bağlı olarak özellikle AB kan grubu olan hastalarda coombs pozitif hemolitik anemi ve aseptik menenjit yan etkileri görülebilir. Tedavi sonrasında canlı aşılar en erken 11 ay sonra yapılmalıdır.

Hastaların %85'inde IVIG sonrasında klinik düzelme beklenir. Hastaların %15'inde IVIG tedavisinin bitiminden 36 saat sonra ateş devam eder. İntravenöz immünglobulin tedavisine dirençli bu hastaların, KAA'na daha yatkın olduğu saptanmıştır. İlk tedaviye dirençli hastalarda ikinci doz IVIG, IVIG ve steroid veya anti tümör nekroz faktörü alfa inhibitörü (infliksimab) tedavileri kullanılabilir. Alternatif olarak kalsinörin aktif T hücre çekirdek faktörü yolağı inhibitörü siklosporin, rekombinant interlökin 1 beta reseptör antagonisti anakinra, deoksiribonükleik asit replikasyon blokörü alkilizan ajan siklofosamid ve plazma değişimi tedavileri de kullanılmaktadır. Dirençli vakalarda kullanılan kurtarıcı tedavilerin kıyaslandığı meta analizde ikinci doz IVIG, kortikosteroid ve infliksimab tedavilerinin etkinlikleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (128).

Hastalığın tedavisinde şu an dirençli vakalarda kullanılmakta olan tedavilerin seçili hastalarda ilk tedavi olarak kullanılarak KAA gelişimini önlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. 1999-2016 yılları arasında değerlendirilmiş olan 3591 vakanın meta analizinde; steroid tedavisinin başlangıç tedavisine eklenmesinin Japonya popülasyonunda KAA'nı azalttığı, fakat Japonya dışı popülasyonda tedavinin beklenen etkiyi yapmadığı ortaya çıkmıştır (129). Başka bir meta analizde başlangıç tedavisi olarak IVIG ve kortikosteroid kullanılan hastalarda KAA gelişiminde belirgin azalma saptanmıştır (OR: 0,32 – %95 güven

aralığı 0,183-0,560). Steroidin dirençli vakalarda kurtarıcı olarak kullanıldığında ise bu etkinin olmadığı saptanmıştır. İlk tanı anında yüksek riskli olarak saptanan hastalarda, ilk tedavi olarak IVIG ve steroidin beraber kullanılmasının KAA'nı azaltmada çok etkili olduğu izlenmiştir (OR: 0,24 – %95 güven aralığı 0,123-0,467). Kortikosteroid kullanımında ateş süresinin belirgin azalmış olduğu saptanmıştır. Steroide bağlı yan etki ise anlamlı seviyede artmamıştır (130). Bir diğer meta analizde de benzer sonuçlar elde edilmiştir, ilk tedavi olarak steroid ve IVIG'in beraber kullanılması durumunda KAA gelişiminde azalma olurken (OR: 0,29 – %95 güven aralığı 0,18-0,46) yan etkilerde artış olmamıştır. Aynı zamanda ateş süresi, laboratuvar bulgularında düzelme ve hastanede yatış süreleri de kısalmıştır (131).

Tedavinin ilk 10 gün içinde uygulanması önerilir. Geç tanı nedeniyle hastalığın 10. günü geçmiş olan hastalarda ise inflamasyonun göstergesi olarak CRP ve ESH yüksekliği varsa ve ek olarak dirençli ateş veya KAA saptanırsa tedavi verilmelidir. Rekürren KH'de de normal tedavi protokolü uygulanmalıdır.

Kawasaki Hastalığı'nda tedavi sonrasında hastaların büyük çoğunluğunda kür sağlanmaktadır. Koroner arter anevrizması riski %5'in altındadır. Hastalığın tekrarlama olasılığı da farklı popülasyonlarda %1-3 arasındadır. Koroner arter anevrizmaları ise büyüklüğüne göre gerileme ihtimaline sahiptir. Dev anevrizmalarda ihtimal daha düşüktür. Hastaların kardiyak tutulumları olmasa bile erişkin yaşta aterosklerotik kalp hastalığı riskleri olası endotelyal disfonksiyon nedeniyle artmıştır. Bu nedenle bu hastalara sigara kullanmama, sağlıklı diyet, egzersiz ve dislipidemi açısından yakın takip gibi önerileri içeren izlem planı yapılmalıdır (3).

4.7. Kawasaki Hastalığı'nda İntravenöz İmmünglobulin Direncini ve Koroner Arter Anevrizması Gelişiminin Öngörülmesi

Kawasaki Hastalığı tedavisinin yüksek doz IVIG ile standardize hale gelmesi sonrasında kardiyak komplikasyonlarda belirgin azalma ortaya çıkmıştır. Bu başarı sonrasında yeni hedefler ortaya çıkmıştır. Yüksek doz IVIG tedavisine yanıt vermeyen vakalarda farklı tedaviler denenmektedir ve tedaviye yanıt vermeyen hastaları önceden öngörerek daha farklı tedavi şekilleri geliştirme çalışmaları sürmektedir. Benzer şekilde KAA geliştiren hastaları geliştirmeyen hastalardan farklarını inceleyerek, farklı tedavi ve izlem protokolleri geliştirilmesi yönünde araştırmalar devam etmektedir. İntravenöz immünglobulin tedavisine direnç ve KAA gelişimi iki ayrı durum şeklinde görünse de kardiyak komplikasyon gelişiminde en önemli risk faktörlerinden birisinin IVIG tedavisine direnç olması nedeniyle bu iki araştırma konusu aslında iç içe geçmişlerdir. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri incelenerek çeşitli öngörü parametreleri öne sürülmüştür.

4.7.1. İntravenöz İmmünglobulin Direnci ve Koroner Arter Anevrizması Gelişiminin Öngörülmesinde Klinik Özellikler

Kawasaki Hastalığı sonucunda KAA gelişimi konusunda önemli bir risk faktörü hastalığın inkomplet KH tipinde olmasıdır (132).

İntravenöz immünglobulin direnci ile IVIG tedavisinin verilme zamanı arasındaki ilişkiye bakıldığında, tedavinin hastalığın 4. günü ve öncesinde verilmiş olmasının IVIG tedavisine dirençli olma arasında ilişki saptanmıştır (133). Bu ilişkinin nedeni olarak hastalığın 4. günden önce tanı alıp tedavisinin başlanacak kadar ağır seyretmesi öne sürülmüştür. Hastalığın en şiddetli olduğu akut fazda iken IVIG tedavisi verilmesi sonucunda tedavi sonrasında da inflamasyonun devam ediyor olması nedeniyle verilen tedavi ateşi kontrol altına almada yeterli olamamaktadır. İntravenöz immünglobulin tedavisinin erken verilmesi farklı nedenlerle dirençli hastalarda daha sık görülmekle beraber, tanının geç konularak tedavinin geç başlanması da başlı başına bir risk faktörüdür (134).

Downie ve ark, IVIG tedavisi öncesindeki ateş trasesinden yola çıkarak IVIG direncini öngörmeye çalışmıştır. Çalışma sonucunda direnç öngörüsü ile ilgili kesin bir veri ortaya çıkmamıştır (135). Mori ve ark ise 10 günden uzun süreyle ateşin yüksek seyrettiği hastalarda koroner tutulumun daha sık olduğunu, olası endotelial disfonksiyonun buna neden olduğunu öne sürmüştür (136). Berenisa ve ark ateş ile beraber diğer vital değerleri de tedaviye direnç öngörüsü için incelemiştir ama öngörü için pratikte kullanılabilecek bilgi bu çalışmada oluşmamıştır (137). Tayland'dan 2018'de bildirilen bir çalışmada 8 gün ve daha fazla süren ateş ile beraber çeşitli laboratuvar parametrelerinin beraber IVIG direnci öngörüsünde kullanılabileceğini öne sürmüştür (138).

Tanı anındaki koroner arter z skorunun büyüklüğü ile KAA gelişimi arasındaki ilişki Friedman ve ark'nın 1979-2014 yılları arasında 2860 KH vakasını inceledikleri çalışmada gösterilmiştir (139). Son ve ark da benzer şekilde KAA gelişimi ile bazal koroner arter z skoru arasındaki ilişkiyi göstermiştir (140). Aksi yönde sonuca varan, tanı anındaki koroner arter bazal z skorunun hastalık sonuçları için yeterli öngörü gücüne sahip olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (141). Chebeir ve ark ise sadece bazal koroner arter genişliğinin yüksek olması değil, diğer ekokardiyografik patolojik bulguların da IVIG tedavisine direnç ve KAA gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (142). Son ve ark KAA gelişimi sonucunu öngörmek için bazal koroner arter z skoruna ek olarak yaşı 6 aydan küçük olması, CRP yüksekliği ve Asya kökenli olmak parametrelerinin beraber kullanılmasını önermiştir (143).

Ram ve ark çalışmalarında uzamış ateş, semptomların yaygınlığı ve pyüri varlığının KAA gelişimi ile ilişkili bulduklarını bildirmiştir (144). Choi ve ark, lenfadenopatinin IVIG direnci için risk faktörü olduğunu saptamıştır (145). Fu ve ark polimorfik ekzantem ve anüs çevresinde değişiklikler belirtilerini IVIG direnci ile ilişkili bulmuştur (146). Hartas ve ark ise artrit gelişimi ile IVIG direnci arasındaki ilişkiyi bildirmiştir (147).

4.7.2. İntravenöz İmmünglobulin Direnci ve Koroner Arter Anevrizması Gelişiminin Öngörülmesinde Laboratuvar Özellikler

Hemoglobin düşüklüğü ile IVIG direnci arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda öne sürülmüştür. Kawasaki Hastalığı sırasında oluşan inflamatuvar süreçler hemoglobin hemostazını da etkilemekte, eritrositlerin erken yıkılmalarına neden olmaktadır (148). Eritrositlerin erken yaşlanması ve inflamasyon nedenleri ile ESH'de yükselme görülmektedir. Hemoglobin düşüklüğü ve ESH yüksekliği ile ilgili Güney Kore ve Çin Kaynaklı iki çalışmada güçlü deliller elde edilmiş olsa da, diğer çalışmalarda bu konuda elde edilen veriler zayıftır (149).

Trombosit düşüklüğü KH'deki inflamatuvar süreçlerin tetikleyicisi olduğu çeşitli yollarla ortaya çıkmaktadır (150). Klinik gözlemlerde ise çok sayıda seri trombosit düşüklüğü ile IVIG direnci arasında bağlantı kurmaktadır. Trombosit sayısının tedavi öncesindeki düşüklüğüne ek olarak tedavi sonrasındaki yüksekliği de tedavi direnci ile ilişkilendirilmiştir (151).

Choi ve ark trombosit sayısının düşüklüğü, total bilirubin (TB) yüksekliği, alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği ve CRP yüksekliği verilerini IVIG direnci ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (145). Fu ve ark, nötrofil yüzdesi, CRP, albümin ve TB ile IVIG direnci arasında ilişki olduğunu öne sürmüştür (146). Yang ve ark, Çin'de 2010-2015 arasında 2102 vakayı inceledikleri çalışmalarında CRP, nötrofil yüzdesi, sodyum (Na), albümin ve TB değerlerinin direnç için öne çıktığını saptamıştır (152). Xie ve ark çalışmalarında; 2010-2014 yılları arasında Çin'de 560 vakayı incelemiş ve BK, nötrofil oranı, hemoglobin, CRP, ESH, albümin, NT-ProBNP, interlökin 6 ve interlökin 10 laboratuvar parametrelerinin öne çıktığını bildirmiştir (153). Yılmaz ve ark ise CRP, BK ve albümin değerlerini öne çıkarmıştır (66).

İntravenöz immünglobülin direnci ile ilişkilendirilen parametreler içinde nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) da bulunmaktadır. Kawamura ve ark NLO için 3,83 ve TLO için 150 kesim değerlerini kombine olarak kullanılmasının IVIG direnci öngörüsünde kullanılmasını önermiştir (154). Türkuçar ve ark NLO için 1,69 kesim değerinin anlamlı olduğu sonucunu bildirmiştir (155). 2020 yılında Wu ve ark NLO ve TLO

ile ilgili yapılmış 7 çalışmayı inceledikleri meta analizi yayınlamıştır ve henüz bu parametreler ile ilgili yeterli veri oluşmadığı sonucuna varmışlardır (156).

Aspartat aminotransferaz (AST)/ALT oranının düşük olması (kesim değeri 1,13) ile KAA gelişimi arasında ilişki olduğu Wang ve ark tarafından bildirilmiştir (157).

N-terminal prohormon brain natri üretik peptit, KH için tanısal değeri için araştırılmakla beraber aynı zamanda KAA gelişimi ve IVIG tedavisine direnç açısından da incelenmektedir (158). Yoshimura ve ark NT-ProBNP için 800 pg/mL kesim değeri alındığında %71 sensitivite %62 spesifite ile, 1300 pg/mL kesim değeri için ise %95 sensitivite %85 spesifite ile kullanılabileceğini öne sürmüştür (159).

Aynı zamanda hastalığın tanısında kullanmak, IVIG direnci ve koroner tutulumu öngörmek için var olan tetkiklerin yeni kullanım alanları ile beraber yeni biyobelirteçler de araştırılmaktadır. Hastalığın tanımlanması üzerinden 50 yıl geçmesine rağmen hiçbir laboratuvar tetkiki henüz yeterli görülememiştir. Okuma ve ark 2016 yılında serum Tenascin-C'nin bu amaçla kullanılabileceğini öne sürmüştür, henüz yeni çalışmalara ihtiyaç duyan bir alan olarak devam etmektedir (160). Tümör nekroz faktörü alfa, interlökin 6, interlökin 10 ve D-Dimer bu amaçla araştırılmaktadır (153, 161).

4.7.3. İntravenöz İmmünglobulin Direnci ve Koroner Arter Anevrizması Gelişiminin Öngörülmesi için Skorlama Sistemleri

İntravenöz immünglobulin direnci ve KAA gelişimini öngörmek için çeşitli parametrelerin birleştirildiği skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Hastalığın tanımlandığı ilk yıllarda kime IVIG tedavisi verilmesi gerektiğini saptamak için kullanılan bu skorlar, günümüzde kimin daha ileri tedavi ihtiyacı olabileceğini öngörmeye çalışmaktadır.

Kobayashi ve ark 2006 yılında önde gelen skorlama sistemlerinden biri olan Kobayashi skorunu öne sürmüşlerdir. Japonya'da 2000-2006 yılları arasında 546 vakanın değerlendirildiği çalışmada IVIG tedavisine dirençli vakaları öngörebilmek için öne sürülen skorlama sisteminde; Na (≤ 133 meq/L ise 2 puan), tedavinin hastalığın kaçınıcı gününde başladığı (≤ 4 . günde tedavi başlanmış ise 2 puan), AST (≥ 100 IU/mL ise 2 puan), nötrofil oranı (≥ 80 ise 2 puan), CRP (≥ 10 mg/dL ise 1 puan), tanı anındaki yaş (≤ 12 ay ise 1 puan), trombosit sayısı ($\leq 300000/\text{mm}^3$ ise 1 puan) değerleri kullanılmıştır. Toplam puanın 4 ve üzerinde olması yüksek risk olarak değerlendirilmiştir (162). Kobayashi skoru farklı çalışmalarda 5 ve üzeri yüksek risk kabul edilerek de kullanılmıştır (163).

Egami ve ark ise 2006 yılında başka bir skorlama sistemi önermişlerdir. 1998-2004 yılları arasında Japonya'da 320 vakanın değerlendirildiği çalışmada IVIG tedavisine direnç öngörüsü için öne sürdükleri parametreler; tanı anındaki yaş (≤ 6 ay ise 1 puan), tedavinin

hastalığın kaçıncı gününde başladığı (≤ 4 gün ise 1 puan), trombosit sayısı ($\leq 300000/\text{mm}^3$ ise 1 puan), CRP (≥ 8 mg/dL ise 1 puan), ALT (≥ 80 IU/L ise 2 puan) olarak belirlenmiştir. Toplam puanın 3 ve üzeri olması ise yüksek risk olarak kabul edilmiştir (164).

Sano ve ark 2007 yılında yayınladıkları çalışmada kendi skorlama sistemlerini önermişlerdir. Japonya’da 1999-2000 yılları arasında izlenmiş 112 vaka sonucunda önerdikleri skorlama sisteminde; CRP (≥ 7 mg/dL ise 1 puan), TB ($\geq 0,9$ mg/dL ise 1 puan) ve AST (≥ 200 IU/L ise 1 puan) parametreleri önerilmiş olup, 2 ve üstü puanı yüksek risk olarak belirlenmiştir (165).

Tremoulet ve ark 2006 yılında San Diego skorlama sistemini önermişlerdir. Çalışmada, hastalığın kaçıncı gününde tedaviye başladığı (≤ 4 gün için 1 puan), gama glutamil transferaz (GGT) (≥ 60 IU/L için 1 puan), hemoglobin (yaşa göre z skoru ≤ -2 ise 1 puan) ve periferik yaymada immatür nötrofil toplam nötrofil oranı ($\geq 0,2$ ise 2 puan) parametreler olarak belirlenmiştir. İki ve üzeri puan yüksek risk olarak saptanmıştır (166).

Lin ve ark Tayvan’da yaptıkları çalışmada, Tayvan’ın Formosa bölgesinden adını almış olan Formosa skorlama sistemini geliştirmiştir. Çalışmada lenfadenopati (varsa 1 puan), nötrofil oranı ($\geq 60\%$ ise 2 puan) ve albümin ($< 3,5$ g/dL ise 1 puan) parametreleri saptanmıştır. Üç ve üzeri puan yüksek risk olarak belirtilmiştir (167).

Harada tarafından 1991 yılında IVIG tedavisinin kimlere verileceğini saptamak için geliştirilmiş olan skorlama sistemi, günümüzde dirençli vakaları saptamak için kullanılmaktadır. Harada skorlama sistemi için; BK ($> 12000/\text{mm}^3$ ise 1 puan), trombosit sayısı ($< 350000/\text{mm}^3$ ise 1 puan), CRP (> 3 mg/dL ise 1 puan), hematokrit ($< 35\%$ ise 1 puan), albümin ($< 3,5$ g/dL ise 1 puan), tanı anındaki yaş (≤ 12 ay ise 1 puan) ve cinsiyet (erkek hastalar için 1 puan) parametreleri kullanılmıştır. Dört ve daha yüksek puan yüksek risk olarak saptanmıştır (168). Kawasaki Hastalığı risk skorlama sistemleri Tablo 4.4’te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Kawasaki Hastalığı Risk Skorlama Sistemleri

Skorlama Sistemi	Parametreler	Puan Değerleri	Yüksek Risk Tanımları	Kaynak
Kobayashi	Na $\leq$ 133 mmol/L	2	$\geq$ 4 puan	(162)
	Tedavi günü $\leq$ 4 gün	2		
	AST $\geq$ 100 IU/L	2		
	Nötrofil oranı $\geq$ %80	2		
	CRP $\geq$ 10 mg/dL	1		
	Yaş $\leq$ 12 ay	1		
	Plt $\leq$ 300000/mm ³	1		
Egami	Yaş $\leq$ 6ay	1	$\geq$ 3 puan	(164)
	Tedavi günü $\leq$ 4 gün	1		
	Plt $\leq$ 300000/mm ³	1		
	CRP $\geq$ 8 mg/dL	1		
	ALT $\geq$ 80 IU/L	2		
Sano	CRP $\geq$ 7 mg/dL	1	$\geq$ 2 puan	(165)
	TB $\geq$ 0,9 mg/dL	1		
	AST $\geq$ 200 IU/L	1		
San Diego	Tedavi günü $\leq$ 4 gün	1	$\geq$ 2 puan	(166)
	GGT $\geq$ 60 IU/L	1		
	zHb $\leq$ -2	1		
	IT oranı $\geq$ 0,2	2		
Formosa	Lenfadenopati	1	$\geq$ 3 puan	(167)
	Nötrofil % $\geq$ 60	2		
	Albümin <3,5 g/dL	1		
Harada	BK >12 000/mm ³	1	$\geq$ 4 puan	(168)
	Trombosit <350000/mm ³	1		
	CRP >3 mg/dL	1		
	Hematokrit <35%	1		
	Albumin <3,5 g/dL	1		
	Yaş $\leq$ 12 ay	1		
	Cinsiyet = Erkek	1		

Skorlama sistemleri farklı popülasyonlarda sıklıkla test edilmiş, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kobayashi skorunun Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir (169, 170). Fakat, Davies ve ark Kobayashi skorunu İngiltere için test etmiş ve skorlama sisteminin kendi popülasyonları için uygun olmadığı sonucuna varmıştır (171). Çin ve İran'da yapılan çalışmalarda skorlama sistemlerinin kısıtlı şekilde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (172, 173). Almanya, İtalya ve Polonya'da ise skorlama sistemlerinin popülasyonlarına uygun olmadığı sonucuna varılmıştır (134, 174, 175). Aydın ve ark skorlama sistemlerini Türkiye için deneyip, popülasyona uygun olmadığı sonucuna varmıştır (176).

4.7.4. İntravenöz İmmünglobulin Direnci ve Koroner Arter Anevrizması Gelişiminin Öngörülmesi İle İlgili Meta Analizler

İntravenöz immünglobulin tedavisine direnci öngörme adına 2002-2017 yılları arasında yapılmış, 28 çalışmanın değerlendirildiği Li ve ark tarafından yapılmış olan meta analizde, IVIG dirençli vakalarda ESH daha yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda IVIG dirençli vakalarda trombosit sayısı ve hemoglobin değerleri de IVIG duyarlı gruba göre daha düşük saptanmıştır (133).

Baek ve ark, 2006-2016 yılları arasında yapılmış 20 çalışmayı IVIG tedavisine direnç açısından değerlendirdiğinde, yüksek TB, BK, proBNP, AST, ALT, CRP ile düşük Na ve albümin IVIG direnci öngörüsü açısından anlamlı bulunmuştur (177).

Zhao ve ark yaptıkları, 2000-2009 yılları arasındaki 20 çalışmayı incelediği meta analizde; KAA gelişimi ile ilgili tespit ettikleri risk faktörleri şunlardır: Yaşın 1 yıl ve altında olması (OR: 1,58 – %95 güven aralığı: 1,23-2,04), erkek cinsiyet (OR: 1,48 – %95 güven aralığı: 1,29-1,71), BK >20000 /mm³ (OR: 1,73 – %95 güven aralığı 1,32-2,26), CRP >100 mg/L (OR: 2,37 – %95 güven aralığı: 1,49–3,77), ateşin 10 günden uzun sürmesi (OR: 3,23 – %95 güven aralığı: 2,08-5,02) ve IVIG tedavisinin 10. günden sonra verilmesi (OR: 2,5 – %95 güven aralığı: 1,98-3,16) (178).

Yan ve ark da yaptıkları meta analiz sonucunda KAA gelişimi için risk faktörlerini belirlemiştir. Erkek cinsiyet (OR: 1,75 – %95 güven aralığı: 1,59-1,92), IVIG direnci (OR: 3,43 – %95 güven aralığı: 2,07-5,67), IVIG tedavisinin 10. günden sonra verilmiş olması (OR: 3,65 – %95 güven aralığı: 2,23-5,97) ve CRP yüksekliği (OR: 1,02 – %95 güven aralığı: 1,01-1,02) KAA gelişimi için risk faktörleri olarak saptanmıştır (179).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada Ocak 1994-Aralık 2019 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı servisinde KH tanısı ile yatan 81 hasta incelenmiştir. Hastaların verileri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Başhekimliği'nden alınan izin ile, geriye yönelik olarak arşiv dosyaları ve hastane bilgi sistemi üzerinden elde edilmiştir. İncelenen parametreler Ek-1'de gösterilmiş olan hasta tarama formuna kaydedilmiştir.

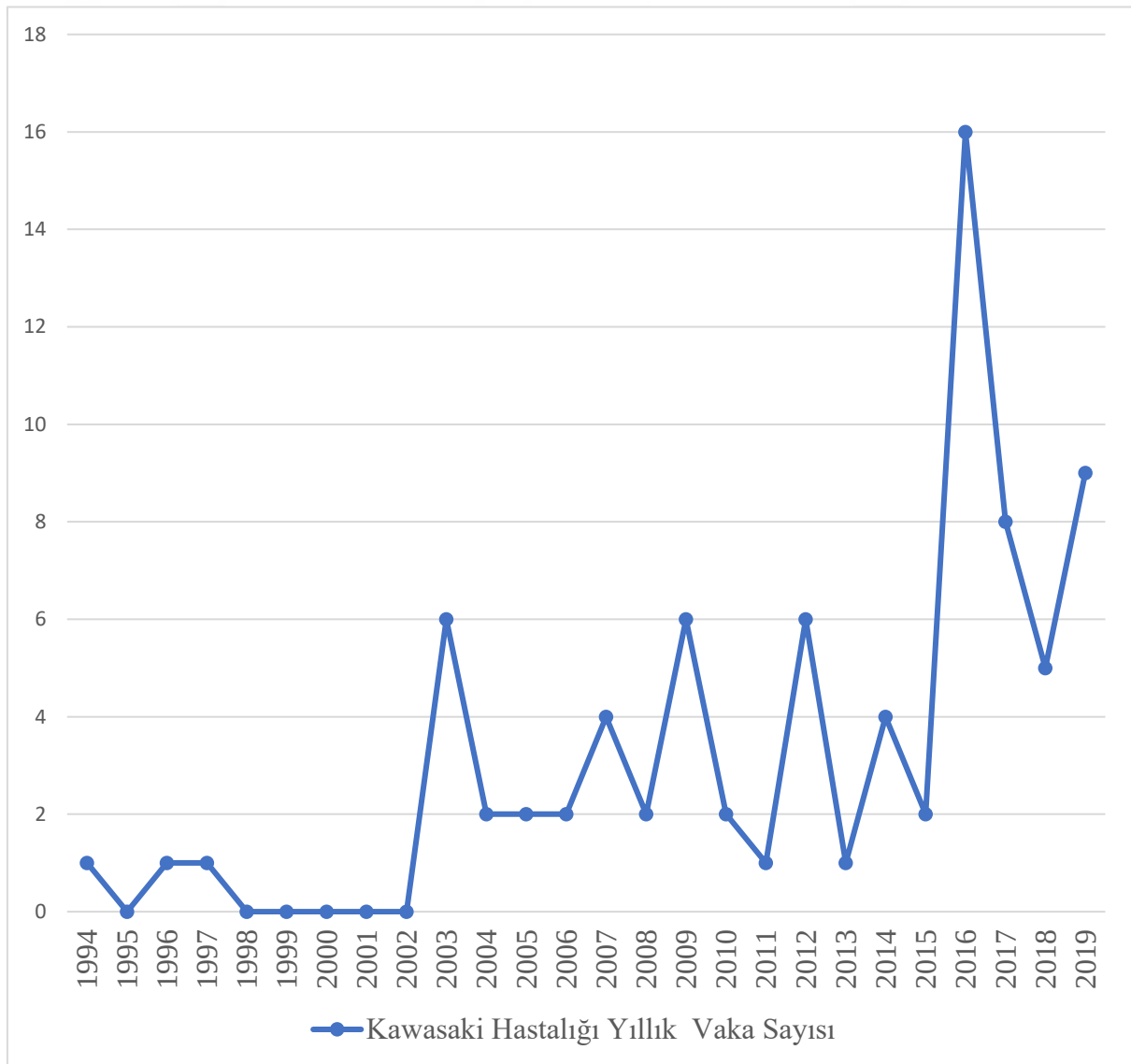
Çalışmaya başlamadan önce 13.05.2019 tarihinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul'undan onay alınmıştır (Karar Numarası: 09-692-19). Çalışma Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne uygun olarak planlanmış ve yürütülmüştür.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için “IBM Statistical Package for Social Sciences–SPSS 22” programı kullanılmıştır. Elde edilen değişkenler görsel olarak histogram ile ve analitik olarak Shapiro-Wilks ve Lilliefors testleri ile normal dağılıma uygunluk açısından değerlendirilmiştir. Bulguların yorumlanmasında sayı, yüzde, ortalama, ortanca, en büyük, en küçük, standart sapma gibi merkezi eğilim ve yayılma ölçütleri, veri tipine ve dağılım özelliklerine göre seçilerek kullanılmıştır. Değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında veri tipi ve dağılım özelliklerine göre Ki-kare, Fisher kesin, Pearson, McNemar, Student t, Wilcoxon ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Risk etkeni olarak incelenen parametreler odds oranı hesaplanarak değerlendirilmiştir. İncelenen skrolama sistemleri çapraz tablolar üzerinden duyarlılık, hassasiyet, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplamaları yapılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

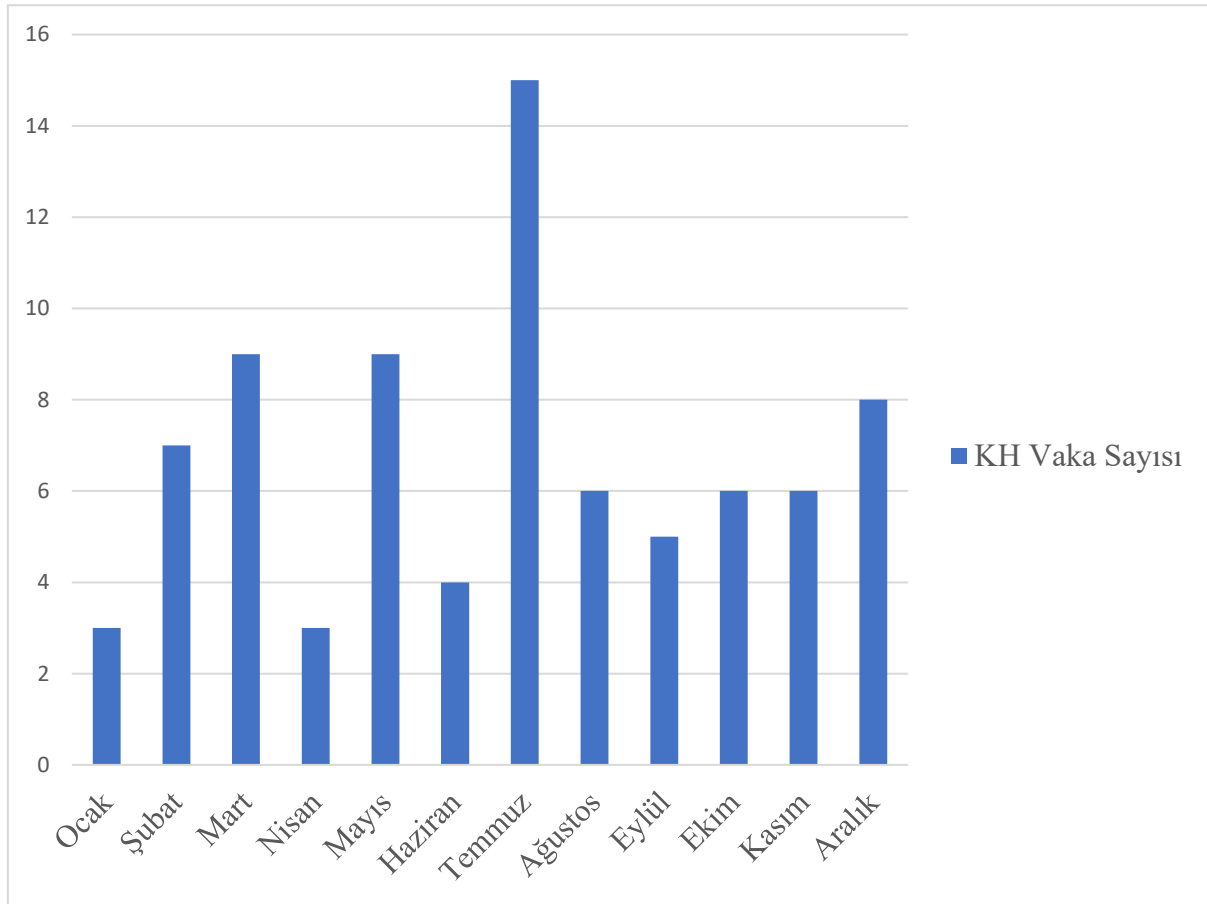
6.1. Epidemiyolojik Bulgular

Ocak 1994-Aralık 2019 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda 82 KH tanısı alan çocuk hasta izlenmiştir. Bir hasta dış merkezde tanı alması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırma süresince yılda ortalama $3,11 \pm 3,70$ vaka izlenmiştir. İlk 10 yılı kapsayan Ocak 1994 Aralık 2003 arasında toplam 9 vaka bulunmaktadır. İkinci 10 yılda, Ocak 2004-Aralık 2013 arasında toplam 28 hasta izlenmiştir. Son 6 yılı kapsayan Ocak 2014-Aralık 2019 arasında ise toplam 44 hasta takip edilmiştir. En fazla vaka görülen yıl, 16 vaka ile 2016 yılı olarak izlenmiştir. Vaka sayılarının yıllar içindeki seyri Şekil 6.1'de gösterilmiştir.



Şekil 6.1. Kawasaki Hastalığı Vaka Sayılarının Yıllara Göre Dağılımı

Hastaların 21'i (%25,9) ilkbaharda, 25'i (%30,9) yazın, 17'si (%21) sonbaharda ve 18'i (%22,2) kışın tanı almıştır. En fazla hasta görülen mevsim vakaların %30,9'unun görüldüğü yaz mevsimi olmuştur. Yaz mevsimini, %25,9 ile ilkbahar ve %22,2 ile kış izlemektedir. En az hasta görülen mevsim vakaların %21'inin görüldüğü sonbahar mevsimi olmuştur. Yaz ve ilkbahar mevsimlerinde vakalar daha fazla saptanmıştır, fakat belirgin mevsimsel örüntü izlenmemiştir. En çok hasta görülen aylar, 15 hasta (%18,5) ile Temmuz ve 9'ar hasta (%11,1) ile Mart ve Mayıs olarak izlenmiştir. En az vaka görülen aylar ise 3'er vakanın (%3,7) görüldüğü Ocak ve Nisan ayları olarak saptanmıştır. Vakaların aylara göre dağılımı Şekil 6.2'de gösterilmiştir.

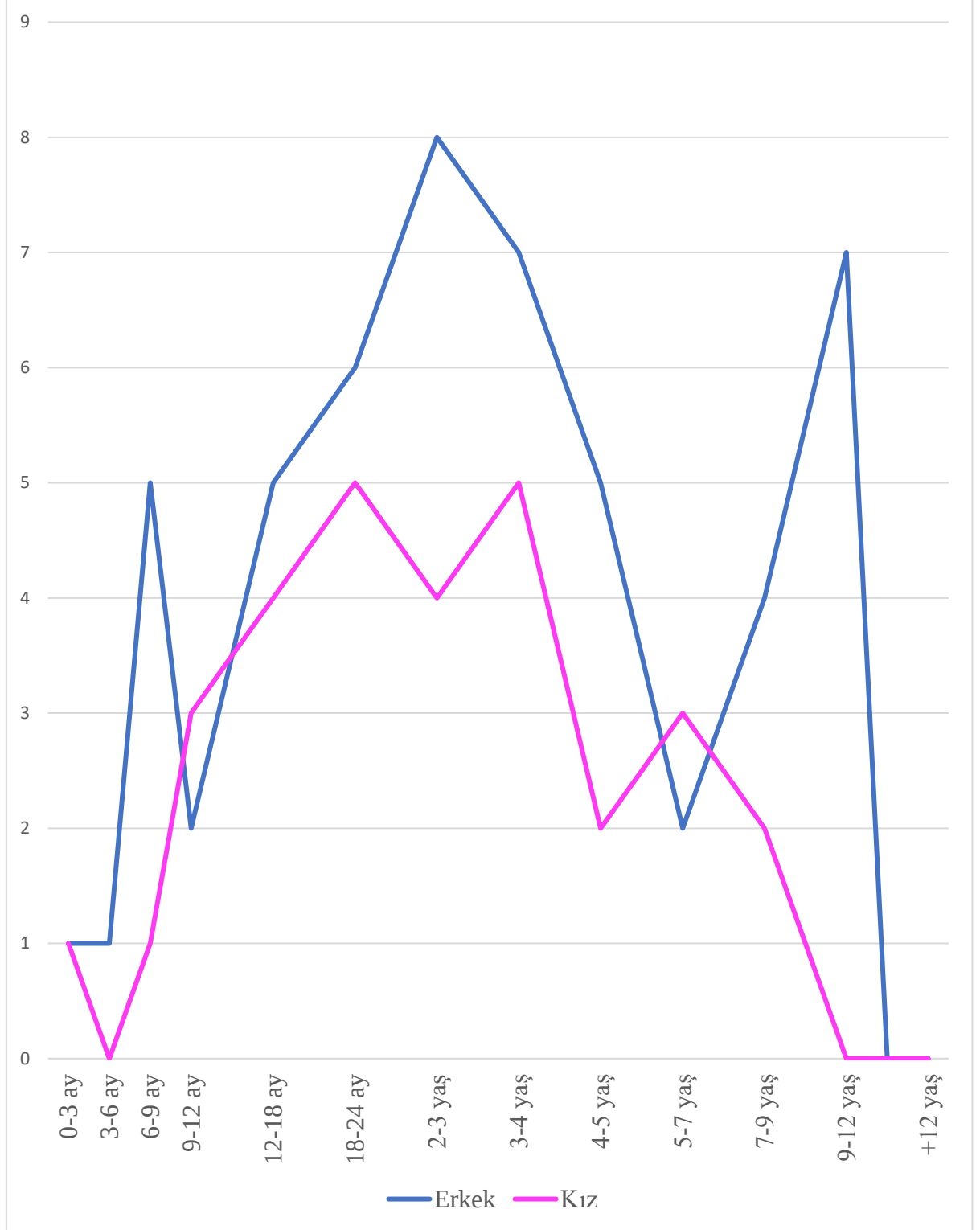


Şekil 6.2. Kawasaki Hastalığı Vakalarının Aylara Göre Dağılımı

Hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında %63'ünün erkek ve %37'sinin kız olduğu tespit edilmiştir. Elli bir erkek ve 30 kız hastanın incelendiği çalışmamızda erkek kız oranı 1,7'dir.

Çalışmada incelenen hastaların ortanca ve ortalama yaşları sırasıyla 31 ay (1,5 ay-12 yıl) ve $41,7 \pm 34,6$ ay olarak saptanmıştır. Kız hastalarda ortanca tanı yaşı 30,7 ay (1,5 ay-8 yıl) iken, erkek hastalarda ortanca yaş 31,3 ay (2,5 ay-12 yıl) olarak izlenmiştir ($p > 0,05$). Kız hastalarda

ortalama tanı yaşı $25 \pm 2,08$ ay iken, erkeklerde $45,7 \pm 3,25$ ay olarak tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Hastaların 63'ü (%77,8) 5 yaşından küçük ve 18'i (%22,2) 5 yaşından büyüktür. Kızların %83,3'ünün ve erkeklerin %74,5'inin 5 yaşından küçük olduğu izlenmiştir. Hastaların yaşlara göre dağılımı Şekil 6.3'te gösterilmiştir.



Şekil 6.3. Kawasaki Hastalığı Vakalarının Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımı

6.2. Klinik Bulgular

Vakaların tamamında ateş izlendi. Vakaların %86,4'ünde (n: 70) hastalığın ilk belirtisi olarak ateş saptandı. Vakaların %13,6'sında (n: 11) ise ilk bulgu ateş değildi. İlk belirtinin ateş olmadığı hastalarda ilk ortaya çıkan belirtiler boyunda şişlik (%36), öksürük (%18), burun akıntısı (%18), döküntü (%18) ve baş ağrısıydı (%9).

Hastalarımızın 8'i (%9) KH tanısını ateş 5 günü tamamlamadan aldı ve tedavileri başlandı. Çalışmaya alınan hastaların tanı anında ortanca ateş gün sayısı 6 (3-25 gün) idi. Hastaların tedavi sonrası ateşin devam ettiği günler dahil olmak üzere ortanca ateşlerinin süresi ise 7 gün (4-25 gün) olarak saptandı.

Tanı kriterlerinden, “dudaklarda eritem ve çatlak, çilek dili veya orofaringeal mukozalarda eritem” hastaların %90,1'inde (n: 73), “bilateral eksüdasız bulbar konjonktivit” %86,4'ünde (n: 70), “makülopapüler döküntü, diffüz eritrodermi veya eritema multiforme benzeri döküntü” %81,5'inde (n: 66), “genellikle tek taraflı, süpüratif olmayan ve en az 1,5 cm boyutunda servikal lenfadenopati” %69,1'inde (n: 56) ve “el ayaklarda eritem ve ödem” %61,7'sinde (n: 50) izlendi. Tanı kriterleri arasından hastalarımızda en sık izlediğimiz oral değişiklikler olarak saptandı. El ayak değişiklikleri ise en nadir görülen tanı kriteriydi.

Tanı kriteri olmayan fakat KH'da sık görülen klinik bulgular açısından vakalar değerlendirildiğinde en sık karaciğer (KC) enzimlerinde yükseklik (%42), steril pyüri (%37), kusma (%32,1) ve kasıklarda deskuamasyon ve raş (%32,1) saptandı. Kawasaki Hastalığı'na eşlik edebilen bulgulardan pankreatit, anterior üveit ve sensörinöral işitme kaybına hastalarımızda rastlanmadı. Klinik özellikler Tablo 6.1'de ayrıntılı gösterilmiştir. Vakaların laboratuvar özellikleri ise Tablo 6.2'de verilmiştir.

Tablo 6.1. Kawasaki Hastalığı Tanısı ile İzlenen Hastaların Klinik Özellikleri

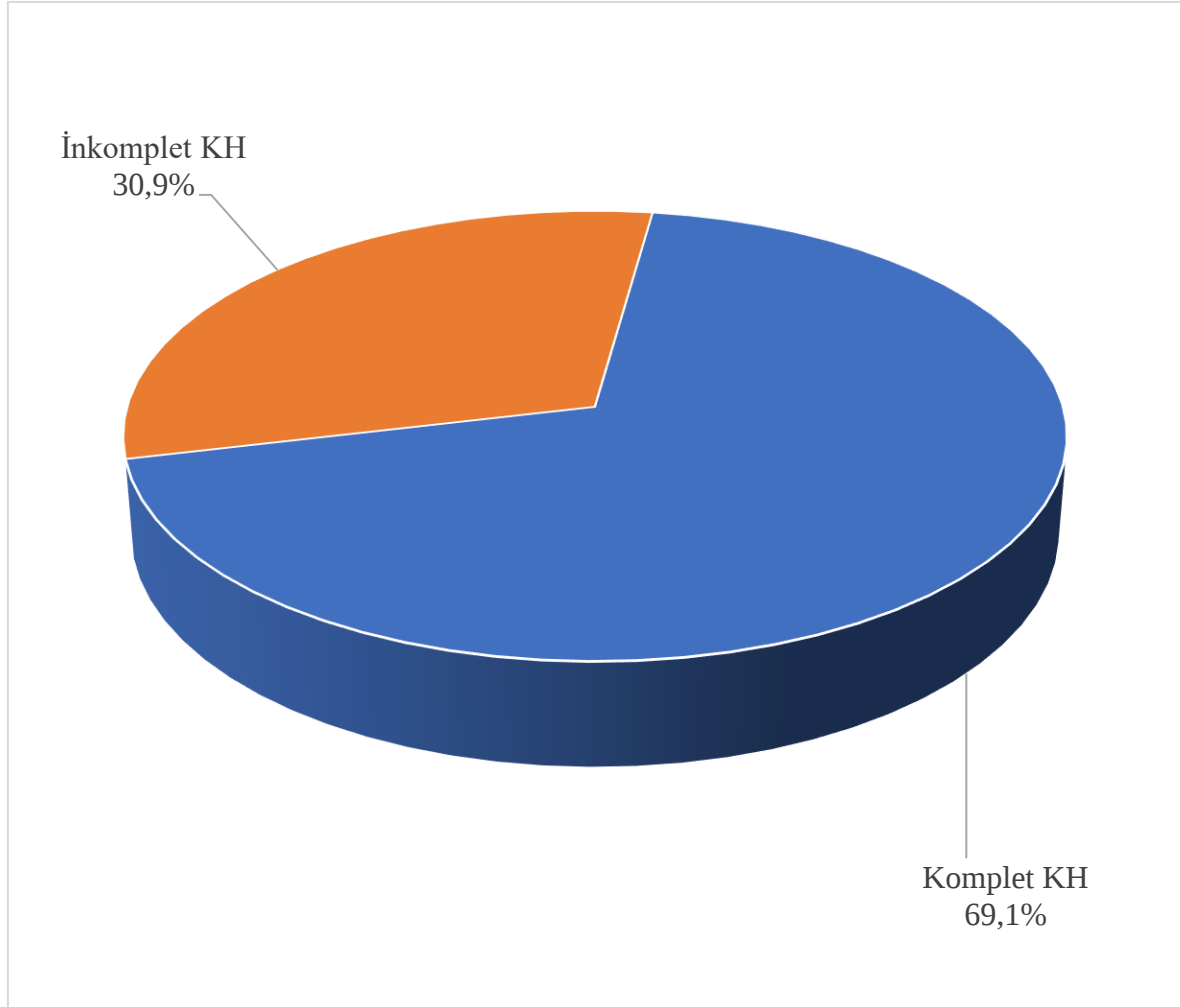
	Klinik Özellik	n (%)
KH tanı kriteri olan klinik özellikler	Dudaklarda eritem ve çatlak, çilek dili veya orofaringeal mukozalarda eritem	73 (90,1)
	Bilateral eksüdasız bulbar konjonktivit	70 (86,4)
	Makülopapüler döküntü, diffüz eritrodermi veya eritema multiforme benzeri döküntü	66 (81,5)
	Genellikle tek taraflı, süpüratif olmayan ve en az 1,5cm boyutunda servikal lenfadenopati	56 (69,1)
	El ayaklarda eritem ve ödem	50 (61,7)
	Karaciğer enzimlerinde yükseklik	34 (42)
KH tanı kriteri olmayan klinik özellikler	Steril pyüri	30 (37)
	Kasıklarda deskuamasyon ve raş	26 (32,1)
	Kusma	26 (32,1)
	Şiddetli irritabilite	17 (21)
	İshal	15 (18,5)
	BCG aşısı yerinde eritem veya endürasyon	14 (17,3)
	Karın ağrısı	12 (14,8)
	Sarılık	7 (8,6)
	Akciğer grafisinde patoloji	6 (7,4)
	Artralji	5 (6,2)
	Safra kesesinde hidrops	3 (3,7)
	Aseptik menenjit	3 (3,7)
	Artrit	2 (2,5)
	Retrofaringeal flegmon	2 (2,5)
	Hepatit	1 (1,2)
	Fasiyal sinir paralizi	1 (1,2)
	Hidrosel	1 (1,2)

Tablo 6.2. Kawasaki Hastalığı Tanısı ile İzlenen Hastaların Laboratuvar Özellikleri

Laboratuvar Parametresi	Ortalama (±SD)	Ortanca (Aralık)
Hb (g/dL)	10,1 (1,37)	10,4 (6,6-20)
Htk (%)	30,6 (6,83)	30,4 (20-76,7)
BK (/mm³)	17410 (6930)	16390 (4300-35900)
TNS (/mm³)	11910 (5920)	10770 (990-29880)
TNS (%)	66,56 (17,43)	69,25 (12,6-93,6)
TLS (/mm³)	4000 (3080)	3310 (60-14250)
TLS (%)	22,98 (15,43)	19,95 (0,5-76)
Plt (/mm³)	371000 (163139)	360000 (58000-1118000)
Zirve Plt (/mm³)	647000 (197530)	651000 (183000-1126000)
CRP (mg/L)	137 (89,27)	130 (6-438)
ESH (mm/s)	83,46 (36,61)	82 (9-150)
ALT (U/L)	107,34 (165,31)	53,5 (5-1094)
AST (U/L)	87,24 (150,579)	40,50 (8-1127)
GGT (U/L)	101,21 (100,119)	74 (5-383)
ALP (U/L)	249,46 (155,84)	196 (92-811)
TB (mg/dL)	1,09 (1,78)	0,49 (0,04-8,91)
DB (mg/dL)	0,61 (1,29)	0,14 (0,01-6,97)
BUN (mg/dL)	9,71 (6,04)	8 (2-29)
Kreatinin (mg/dL)	0,34 (0,16)	0,30 (0,13-1,36)
Ürik asit (mg/dL)	3,46 (1,69)	3 (1-9,5)
Na (mmol/L)	135,2 (3,1)	136 (127-141)
K (mmol/L)	4,4 (0,58)	4,39 (3,2-5,9)
Cl (mmol/L)	102,1 (3,45)	102 (95-111)
Ca (mg/dL)	9,1 (0,7)	9,2 (6,3-10,6)
P (mg/dL)	4,04 (1,10)	3,9 (1,66-8,8)
Mg (mg/dL)	2,05 (0,27)	2,1(1,07-2,6)
Albümin (g/L)	3,1 (0,57)	3,1 (1,2-4,6)
NT- Pro BNP (pg/ml)	42,8 (47,6)	21 (3,05-118,5)
HDL (mg/dL)	22 (9,66)	17,6 (15-39,2)
LDL (mg/dL)	96,3 (28,28)	102,7 (58-131)
VLDL (mg/dL)	35,8 (22)	30,5 (12-74)
T Kol (mg/dL)	151,8 (40,05)	159 (107-207)
Tg (mg/dL)	180,7 (110,1)	154,5 (62-371)

6.3. Tanı, Tedavi ve Prognoz İlişkili Bulgular

Vakaların %69,1'i (n: 56) komplet ve %30,9'u (n: 25) inkomplet KH tanısı almıştır. Komplet ve inkomplet oranları Şekil 6.4'te gösterilmiştir.

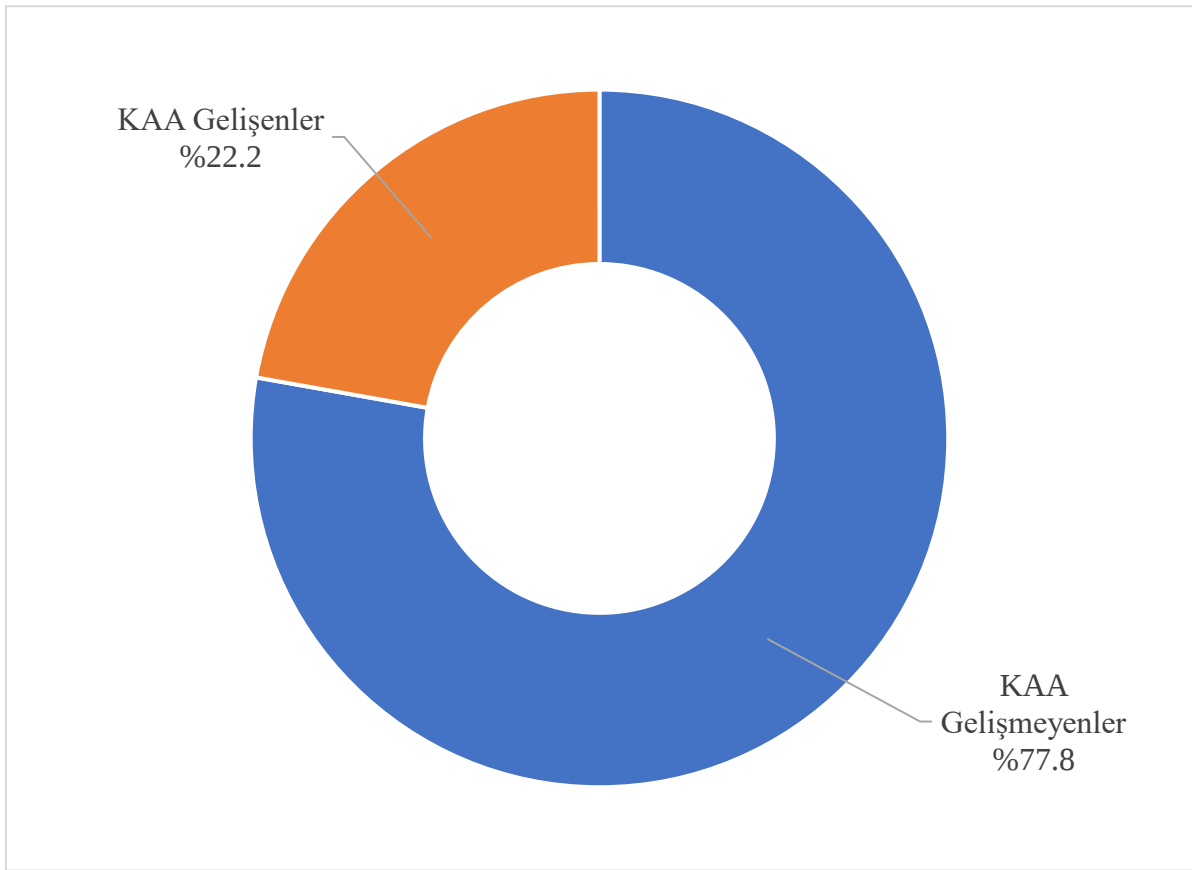


Şekil 6.4. Komplet ve İnkomples Kawasaki Hastalığı Oranları

İncelenen vakaların ortanca olarak hastalığın 6,5'inci gününde tanı aldıkları görüldü. En kısa tanı alma süresi 3 gün iken en uzun tanı alma süresinin 25 gün olduğu tespit edildi. Tanı alma süresi genel dağılıma göre çok uzun olan 23'üncü ve 25'inci günlerde tanı alan iki vaka çıkarıldığında ise vakaların tanı alma günlerinin 3 ile 13 gün arasında seyrettiği ve vakaların %61,1'inin (n: 44) 5-7 gün arasında tanı aldığı izlendi.

Vakaların %12,3'ünün (n: 10) lenf nodu tutulumu öncelikli KH olduğu görülmüştür.

İzlenen hastalar KAA gelişimi açısından incelendiğinde vakaların %22,2'sinde (n: 18) KAA geliştiği ve %77,8'inde (n: 63) ise gelişmediği saptanmıştır. Koroner arter anevrizması gelişme oranı Şekil 6.5'te gösterilmiştir.



Şekil 6.5. Koroner Arter Anevrizması Gelişen ve Gelişmeyen Vaka Oranları

Koroner arter anevrizması gelişen hastalardan; 6'sında 1 adet, 5'inde 2 adet, 2'sinde 3 adet ve 2'sinde 4 adet anevrizma saptanmıştır. Ortanca anevrizma sayısının 2 olduğu görülmüştür. Gelişen KAA'larının %38,9'u (n: 7) sol ana koroner arterde, %33,3'ü (n: 6) sol ön inen koroner arterde ve %27,8'i (n: 5) ise sağ koroner arterde olduğu izlenmiştir. Koroner arter anevrizmalarının özelliklerine bakıldığında ise 5'inin sakküler, 4'ünün ise fusiform özellikte olduğu ve diğer anevrizmaların bu açıdan özelliğinin belirtilmediği görülmüştür. Anevrizmalar boyutları açısından değerlendirildiğinde en küçük anevrizmanın 2 mm ve en büyük anevrizmanın ise 9 mm olduğu görülmüştür. Hastaların anevrizma boyutlarının z skorları incelendiğinde en küçük 2,77, en büyük 23,03 ve ortanca 6 olarak tespit edilmiştir.

Koroner arter anevrizması gelişen vakaların Aralık 2019'a kadar olan takiplerinde anevrizmada gerileme oranı %72,2 (n: 13)'dir. İki vakada ise (%11,1) anevrizma boyutlarında henüz gerileme olmamıştır. Diğer vakaların takip bilgilerine ulaşamamıştır.

Koroner arter anevrizması dışındaki kardiyak komplikasyonlar da dahil edildiğinde, vakaların %71,6'sının (n: 58) herhangi bir kardiyak komplikasyon izlenmeden kür ile taburcu edildiği tespit edilmiştir. Hastaların %28,4'ünde (n: 23) taburculukta KH'ye bağlı kardiyak komplikasyon gelişimi bulunmakta olduğu görülmüştür. Hastalarda KAA dışı kardiyak bulgulardan en sık kapak patolojileri (%16) izlenmiştir. Saptanan kapak patolojilerinin %84'ü

minimal mitral yetmezliktir. Hastaların hiçbirinde miyokard enfarktüsü, KH şok sendromu, sistemik arter anevrizması, periferik gangren veya makrofaj aktivasyon sendromu izlenmemiştir. Koroner arter anevrizması haricindeki kardiyak komplikasyonlar Tablo 6.3'te özetlenmiştir.

Tablo 6.3. Koroner Arter Anevrizması Dışındaki Kardiyak Komplikasyon Oranları

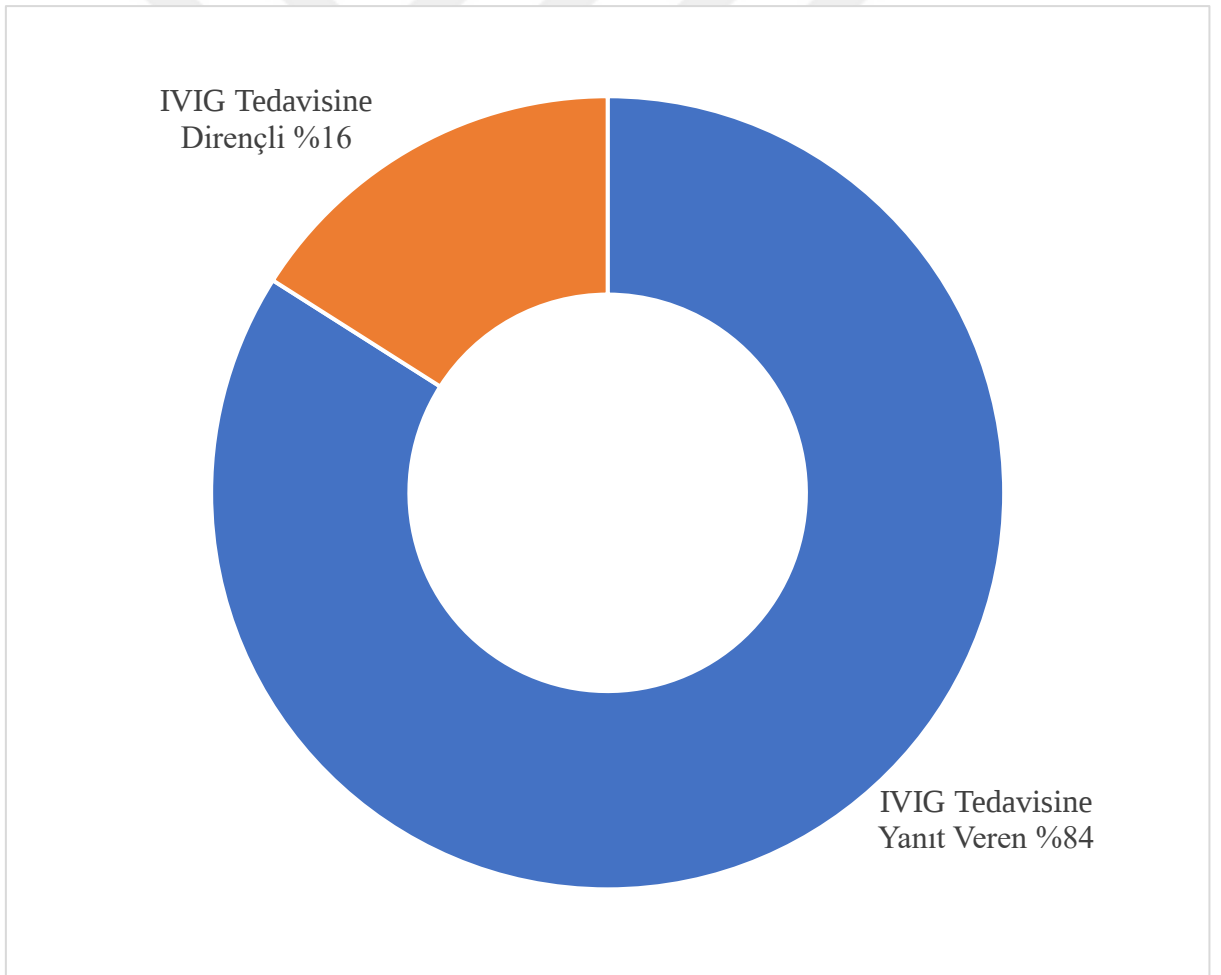
Kardiyak Komplikasyonlar	n (%)
Kapak patolojisi	13 (16)
Perikardiyal efüzyon	6 (7,4)
Stenotik lezyon	2 (2,5)
Sol ventrikül disfonksiyonu	2 (2,5)
Perikardit	2 (2,5)
Miyokardit	2 (2,5)
Aort kökü dilatasyonu	1 (1,2)

Hastaların %50,6'sından (n: 41) etiyolojik inceleme için solunum yolu örneği alındığı tespit edilmiştir. Alınan örneklerden PZR ile solunum yolu viral etkenleri saptanmasına yönelik olarak solunum yolu viral paneli (SYVP) çalışılmıştır. Yıllara göre SYVP'nin çalışılma sıklığında dramatik artış izlenmiştir; 2013 yılı öncesinde tanı almış 37 hastanın sadece 1'inden örnek alınmış iken, 2013 sonrasında tanı almış olan 44 hastanın ise %90,9'undan (n: 40) örnek alınmıştır. Örnek alınıp SYVP çalışılan hastaların %36,5'inde (n: 15) etken saptanmıştır. Dört hastada rinovirus, 4 hastada respiratuvar sinsityal virüs, 3 hastada adenovirüs, 2 hastada koronavirüs (insan koronavirüs 63 ve koronavirüs 229E) ve 2 hastada metapnömovirüs saptanmıştır. Etken saptanan hastalar arasından en sık görülen etkenler %18'inde (n: 4) görülmüş olan rinovirüs ve aynı oranda görülmüş olan respiratuvar sinsityal virüs olarak saptanmıştır. Solunum yolundan alınan örnekler açısından komplet ve inkomplet KH grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tipik KH vakalarında; 2 hastada metapnömovirüs, 2 hastada koronavirüs, 2 hastada respiratuvar sinsityal virüs, 2 hastada adenovirüs ve 1 hastada ise rinovirüs saptanmıştır. Atipik KH vakalarında ise 3 hastada rinovirüs, 2 hastada respiratuvar sinsityal virüs ve 1 hastada adenovirüs saptanmıştır.

Vakalara en yaygın olarak uygulanan tedavi hastaların %81,4'üne (n: 66) verilen yüksek doz IVIG (2 g/kg) ve yüksek doz asetil salisilik asit (80-100 mg/kg/g) tedavileri olmuştur. Vakaların %13,5'ine (n: 11) yüksek doz IVIG ve orta doz asetil salisilik asit (30-50 mg/kg/g) tedavileri verilmiştir. Üç hastaya tek başına yüksek doz IVIG tedavisi verilmiştir. Bir hasta tedavisiz izlenmiştir. İnkomplet KH tanısı ile izlenen bu vakada IVIG tedavisinin başlangıcında

ilaca bağılı anafłaksi görölmesi nedeniyle tedavi kesilmiştir. İzleminde klinik bulgularında kendiliğinden gerileme olması ve EKO'sunun normal olması nedenleriyle farklı bir tedavi verilmemiştir. Hastaların 3'ünde tedaviye bağılı yan etki gelişmiştir. Birinde hafif alerjik reaksiyon, birinde anafłaksi ve birinde hemolitik anemi gelişmiştir. Vakaların %95,1'i (n: 77) antiagregan dozda asetil salisilik asit tedavisi ile taburcu edilmiştir ve %4,9'unda (n: 4) ise taburculukta herhangi bir tedavi verilmemiştir.

Vakaların %84'ü (n: 68) yüksek doz IVIG tedavisine yanıt vermiştir. Hastaların %16'sında (n: 13) ise yüksek doz IVIG tedavisi sonrasında ateş devam etmiştir ve hastalar dirençli olarak kabul edilmiştir. Tedaviye duyarlı ve dirençli vaka oranları Şekil 6.6'da gösterilmiştir. Dirençli vakaların tamamına ikinci kez yüksek doz IVIG tedavisi verilmiş ve tümünde ikinci doz IVIG sonrası tedaviye yanıt gözlenmiştir. Hastalarımızdan steroid, infliksimab, siklosporin, anakinra veya siklofosfamid tedavilerini birincil veya dirençli vaka tedavisi olarak alan olmamıştır.



Şekil 6.6. İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Veren ve Dirençli Olan Vaka Oranları

Vakaların hastanede ortalama yatış süresi 5 gündür. En kısa yatış süresin 3 gün ve en uzun yatış süresinin ise 16 gün olduğu izlenmiştir.

Kawasaki Hastalığı ile izlenen hastalardan ölen vaka olmamıştır.

6.4. Alt Grupların İncelenmesi

6.4.1. Yaş ve Cinsiyet Açısından Vakaların İncelenmesi

Vakaların yaşlarına göre incelenmesi, incelenen grupların tanı anındaki yaşlarının değerlendirilmesi ve vakaların kendi içinde yaş özelliklerine göre gruplandırılması şeklinde yapılabilir. Hastalık 5 yaş altında daha sık görülmesi, farklı çalışmalarda yaş ile ilgili öne çıkan kesim değeri olarak 5 yaşın kullanılması nedenleriyle vakaların incelenmesinde kesim değeri olarak 5 yaş kullanılmıştır.

Tanı anındaki yaş değerlerine göre vakalar incelendiğinde, komplet KH tanısı alan vakalarda ortalama yaş 3,27 (0,55-12 yıl), inkomplet KH tanısı alanlarda ise 1,58 (0,13-8,23 yıl) olarak izlenmiştir. İnkomples KH hastalarının tanı anındaki yaşlarının komplet KH olan hastalara göre küçük olması istatistiksel olarak anlamlı seviyededir ($p=0,007$). İntravenöz immünglobülin tedavisine yanıt, KAA gelişimi ve lenf nodu tutulumu öncelikli hastalık açılarından yapılan incelemelerde yaşa göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yaş özelliklerine göre hastalık alt gruplarının incelenmesi Tablo 6.4'te özetlenmiştir.

Tablo 6.4. Hastalık Alt Gruplarının Tanı Anındaki Yaş Özellikleri

	Ortalama yaş (yıl)	p değeri
Komplet KH	3,27	0,007
İnkomples KH	1,58	
Lenf nodu tutulumu öncelikli KH	3,47	>0,05
Lenf nodu tutulumu öncelikli olmayan KH	2,48	
IVIG'e yanıt veren	2,67	>0,05
IVIG'e dirençli	3,2	
KAA gelişen	2,67	>0,05
KAA gelişmeyen	2,61	

Komplet ve inkomplet KH oranları açısından yaş ve cinsiyete göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Beş yaş altı hastalarda inkomplet KH görülme sıklığı 5 yaş üstü hastalara göre daha yüksektir, fakat aradaki fark istatistiksel anlamlı

seviyede değildir. Benzer şekilde kızlarda erkeklere göre inkomplet KH görülme sıklığı daha fazladır fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildir. Yaş grupları ve cinsiyete göre komplet ve inkomplet KH dağılımları Tablo 6.5’te gösterilmiştir.

Tablo 6.5. Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Komplet ve İnkompset Kawasaki Hastalığı Oranları

	Komplet KH	İnkompset KH	p değeri
	n (%)	n (%)	
5 yaş altı	41 (65,1)	22 (34,9)	>0,05
5 yaş üstü	15 (83,3)	3 (16,7)	
Kız	18 (60)	12 (40)	>0,05
Erkek	38 (74,5)	13 (25,5)	

Tanı kriteri olan klinik özellikler, yaş ve cinsiyete göre incelendiğinde 5 yaş altı ve 5 yaş üstü yaş grupları için istatistiksel anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Cinsiyete göre incelemede ise sadece servikal lenfadenopati iki grup için farklılık göstermiştir ve erkeklerde daha sık görülmüştür (erkeklerde %78,4 ve kızlarda %53,3, $p=0,018$). Tanı kriteri olan klinik özelliklerin yaş ve cinsiyete göre incelenmesi Tablo 6.6’da özetlenmiştir.

Tablo 6.6. Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Kawasaki Hastalığı Tanı Kriteri Olan Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

	5 yaş altı	5 yaş üstü	p	Kız	Erkek	p
	n (%)	n (%)	değeri	n (%)	n (%)	değeri
Oral değişiklikler	55 (87,3)	18 (100)	>0,05	25 (83,3)	48 (94,1)	>0,05
Konjonktivit	53 (84,1)	17 (94,4)	>0,05	23 (76,7)	47 (92,2)	>0,05
Döküntü	51 (81)	15 (83,3)	>0,05	25 (83,3)	41 (80,4)	>0,05
El ayak değişiklikleri	37 (58,7)	13 (72,2)	>0,05	19 (63,3)	31 (60,8)	>0,05
Servikal lenfadenopati	44 (69,8)	12 (66,7)	>0,05	16 (53,3)	40 (78,4)	0,018

Tanı kriteri olmayan klinik bulgulardan şiddetli irritabilite (5 yaş altında %29,3 ve 5 yaş üstünde %0, $p=0,017$) ve BCG aşı yerinde eritem ve endürasyon (5 yaş altında %24,1 ve 5 yaş üstünde %0, $p=0,022$) bulguları 5 yaş altı grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık görülmüştür. Karın ağrısı (5 yaş üstünde %37,5 ve 5 yaş altında %10,3, $p=0,017$) ve akciğer grafisinde patoloji (5 yaş üstünde %25 ve 5 yaş altında %3,4, $p=0,018$) bulguları 5 yaş üstü hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha sık görülmüştür. Cinsiyet alt gruplarına bakıldığında ise kızlarda aseptik menenjitin (kızlarda %11,1 ve erkeklerde %0, $p=0,045$) daha

sık görülmesi haricinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tanı kriteri olmayan klinik özelliklerin yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 6.7’de özetlenmiştir.

Tablo 6.7. Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Kawasaki Hastalığı Tanı Kriteri Olmayan Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

	5 yaş altı n (%)	5 yaş üstü n (%)	p değeri	Kız n (%)	Erkek n (%)	p değeri
Artrit	2 (3,4)	0 (0)	>0,05	2 (7,4)	0 (0)	>0,05
Artralji	4 (6,9)	1 (6,3)	>0,05	2 (7,4)	3 (6,4)	>0,05
İshal	14 (24,1)	1 (6,3)	>0,05	7 (25,9)	8 (17)	>0,05
Kusma	20 (34,5)	6 (37,5)	>0,05	8 (29,6)	18 (38,3)	>0,05
Karın ağrısı	6 (10,3)	6 (37,5)	0,017	2 (7,4)	10 (21,3)	>0,05
Hepatit	0 (0)	1 (6,3)	>0,05	0 (0)	1 (2,1)	>0,05
Sarılık	4 (6,9)	3 (18,8)	>0,05	2 (7,4)	5 (10,6)	>0,05
Safra kesesinde hidrops	2 (3,4)	1 (6,3)	>0,05	1 (3,7)	2 (4,3)	>0,05
KC enzim yüksekliği	27 (46,6)	7 (43,8)	>0,05	11 (40,7)	23 (48,9)	>0,05
Şiddetli iritabilite	17 (29,3)	0 (0)	0,016	7 (25,9)	10 (21,3)	>0,05
Aseptik menenjit	3 (5,2)	0 (0)	>0,05	3 (11,1)	%0 (0)	0,045
Fasiyal sinir paralizisi	1 (1,7)	0 (0)	>0,05	1 (3,7)	%0 (0)	>0,05
Hidrosel	0 (0)	1 (6,3)	>0,05	-	-	-
Steril pyüri	23 (39,7)	7 (43,8)	>0,05	12 (44,4)	18 (38,3)	>0,05
Kasıklarda döküntü	19 (32,8)	7 (43,8)	>0,05	6 (22,2)	20 (42,6)	>0,05
Retrofaringeal flegmon	1 (1,7)	1 (6,3)	>0,05	0 (0)	2 (4,3)	>0,05
BCG aşı yeri bulguları	14 (24,1)	0 (0)	0,022	5 (18,5)	9 (19,1)	>0,05
AC grafisinde patoloji	2 (3,4)	4 (25)	0,018	2 (7,4)	4 (8,5)	>0,05

İntravenöz immünglobülin tedavisine direnç açısından yaş ve cinsiyete göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede fark saptanmamıştır. Tedaviye yanıt özellikleri Tablo 6.8’de gösterilmiştir.

Tablo 6.8. Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Özellikleri

	IVIG tedavisine yanıt veren hastalar n (%)	IVIG tedavisine dirençli hastalar n (%)	p değeri
5 yaş altı	48 (84,2)	9 (15,8)	>0,05
5 yaş üstü	12 (75)	4 (25)	
Kız	20 (76,9)	6 (23,1)	>0,05
Erkek	40 (85,1)	7 (14,9)	

Koroner arter anevrizması gelişimi açısından yaş ve cinsiyet alt grupları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Koroner anevrizması gelişimi özellikleri Tablo 6.9’da özetlenmiştir.

Tablo 6.9. Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Koroner Arter Anevrizması Gelişim Özellikleri

	KAA gelişmeyen hastalar n (%)	KAA gelişen hastalar n (%)	p değeri
5 yaş altı	44 (69,8)	19 (30,2)	>0,05
5 yaş üstü	14 (77,8)	4 (22,2)	
Kız	20 (66,7)	10 (33,3)	>0,05
Erkek	38 (74,5)	13 (25,5)	

Koroner arter anevrizması dışındaki kardiyak bulgular yaş ve cinsiyet alt gruplarına göre incelenmiştir. Yaş grupları karşılaştırıldığında kapak patolojilerinin 5 yaş üstü grupta sık görülmesi (5 yaş üstünde %37,2 ve 5 yaş altında %12,1, $p=0,028$) dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Cinsiyet için KAA dışındaki kardiyak bulgulara fark saptanmamıştır. Yaş ve cinsiyete göre KAA dışı kardiyak özellikler Tablo 6.10’da özetlenmiştir.

Tablo 6.10. Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Koroner Arter Anevrizması Dışındaki Kardiyak Tutulum Özellikleri

	5 yaş altı n (%)	5 yaş üstü n (%)	p değeri	Kız n (%)	Erkek n (%)	p değeri
Stenotik lezyon	2 (3,4)	%0 (0)	>0,05	0 (0)	2 (4,3)	>0,05
Sol ventrikül disfonksiyonu	2 (3,4)	%0 (0)	>0,05	1 (3,7)	1 (2,1)	>0,05
Perikardiyal effüzyon	6 (10,3)	%0 (0)	>0,05	2 (7,4)	4 (8,5)	>0,05
Perikardit	2 (3,4)	%0 (0)	>0,05	1 (3,7)	1 (2,1)	>0,05
Miyokardit	2 (3,4)	%0 (0)	>0,05	2 (7,4)	0 (0)	>0,05
Kapak patolojisi	7 (12,1)	6 (%37,2)	0,028	5 (18,5)	8 (17)	>0,05
Aort kökü dilatasyonu	1 (1,7)	%0 (0)	>0,05	1 (3,7)	0 (0)	>0,05

Beş yaş altı vakaların ortanca hastanede yatış süresi 5 gündür. Beş yaş üstü vakaların ise 6 gündür. Gruplar arasındaki fark anlamlı seviyede değildir ($p>0,05$). Kız KH hastalarının hastanede yatış süresi ortancası 6 gün, erkek hastaların 5 gündür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yaş gruplarına ve cinsiyete göre laboratuvar parametreleri karşılaştırılmıştır. Beş yaş altı KH vakalarında, TLS (5 yaş altı $3430/\text{mm}^3$ ve 5 yaş üstü $1350/\text{mm}^3$, $p=0,008$), TLS yüzdesi (5 yaş altı %23,5 ve 5 yaş üstü %9,6, $p=0,001$) ve albümin seviyesi (5 yaş altı 3,1 g/L ve 5 yaş üstü 2,8 g/L, $p=0,023$) ölçümleri 5 yaş üstü gruba göre yüksek saptanmıştır. Kreatinin (5 yaş üstü 13,1 mg/dL ve 5 yaş altı 8,6 mg/dL, $p=0,018$) ve BUN (5 yaş üstü 0,42 mg/dL ve 5 yaş altı 0,31 mg/dL, $p=0,017$) değerleri ise 5 yaş üstü grupta, 5 yaş altı gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Kız hastalardaki ortalama Cl değerinin (kızlarda 103,4 mmol/L ve erkeklerde 101,3 mmol/L, $p=0,03$) yüksekliği dışında cinsiyetler arasında laboratuvar parametreleri arasında fark saptanmamıştır. Yaş ve cinsiyete göre laboratuvar özellikleri Tablo 6.11’de özetlenmiştir.

Tablo 6.11. Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Laboratuvar Özellikleri

	5 yaş altı	5 yaş üstü	p değeri	Kız	Erkek	p değeri
Hb (g/dL)	*10	*10,4	>0,05	*9,7	*10,3	>0,05
Htk (%)	30,4	30,7	>0,05	30,4	30,7	>0,05
BK (/mm ³)	17560	13930	>0,05	16520	16350	>0,05
TNS (/mm ³)	10770	10870	>0,05	10450	11290	>0,05
TNS (%)	*64	75,7	>0,05	*67,1	*66,2	>0,05
TLS (/mm ³)	3430	1350	0,008	3450	3300	>0,05
TLS (%)	23,5	9,6	0,001	22,3	19,9	>0,05
Plt (/mm ³)	372000	307000	>0,05	355500	360000	>0,05
Zirve Plt (/mm ³)	655000	580000	>0,05	606000	661000	>0,05
CRP (mg/L)	*136,5	*138,7	>0,05	*140,3	*135	>0,05
ESH (mm/s)	*84,4	*80,1	>0,05	*91,9	*78,3	>0,05
ALT (U/L)	*111,3	*92,8	>0,05	*101,8	*110,4	>0,05
AST (U/L)	39,5	44,5	>0,05	38	44	>0,05
GGT (U/L)	*98,8	*109,5	>0,05	*95,1	*104,5	>0,05
ALP (U/L)	*239,9	*282,2	>0,05	*217,2	*266,9	>0,05
TB (mg/dL)	*1,08	*1,11	>0,05	*0,9	*1,1	>0,05
DB (mg/dL)	0,13	0,22	>0,05	0,14	0,16	>0,05
BUN (mg/dL)	*8,6	*13,1	0,018	*9,9	*9,6	>0,05
Kreatinin (mg/dL)	*0,31	*0,42	0,017	*0,33	*0,34	>0,05
Ürik asit (mg/dL)	*3,56	*3,10	>0,05	3	3,1	>0,05
Na (mmol/L)	*135,3	*135	>0,05	*135,1	*135,3	>0,05
K (mmol/L)	4,4	3,8	>0,05	*4,4	*4,3	>0,05
Cl (mmol/L)	*102,3	*101,6	>0,05	*103,4	*101,3	0,030
Ca (mg/dL)	9,2	8,9	>0,05	9,3	9,1	>0,05
P (mg/dL)	*4,08	*1,14	>0,05	*4,2	*3,9	>0,05
Mg (mg/dL)	*2,06	*2,01	>0,05	*2,1	*2	>0,05
Albümin (g/L)	*3,1	*2,8	0,023	*3,2	*3	>0,05
NT- Pro BNP (pg/ml)	*43,5	*19,3	>0,05	*37,3	*37,5	>0,05
HDL (mg/dL)	18,4	17,2	>0,05	18,4	17,2	>0,05
LDL (mg/dL)	*107	*85,6	>0,05	*85,6	*107	>0,05
VLDL (mg/dL)	23,5	32	>0,05	29	30,5	>0,05
T Kol (mg/dL)	*157,2	*146,5	>0,05	*145,7	*158	>0,05
Tg (mg/dL)	119	116	>0,05	146	154,5	>0,05

* işareti takip eden değerin ortalama değer olduğunu göstermektedir, sadece sayısal değer olanlar ortanca olarak belirtilmiştir.

6.4.2. Komplet ve İnkompset Kawasaki Hastalığı Vakalarının Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin İncelenmesi

Komplet ve inkompset KH hastaları, KH tanı kriteri olan klinik özellikleri açısından değerlendirilmiştir. “Beş günden veya daha uzun süren ateş” tanı için gerekliliği sebebiyle beklenildiği üzere (tanı kriterlerini sağlaması nedeniyle ateşin dördüncü gününde tanı alan 1 hasta hariç) tüm hastalarda mevcuttur. “Dudaklarda eritem, çatlak, çilek dili ve orofaringeal mukozalarda eritem” komplet KH tanısı alan tüm hastalarda mevcutken, inkompset KH vakalarının %68’inde mevcuttur ($p<0,001$). “Bilateral eksüdasız bulbar konjonktivit” komplet KH hastalarının %98,2’sinde ve inkompset KH hastalarının %60’ında izlenmiştir ($p<0,001$). “Makülopapüler döküntü, diffüz eritrodermi veya eritema multiforme benzeri döküntü” ise komplet KH ile izlenen vakaların %89,3’ünde, inkompset KH vakalarının ise %64’ünde saptanmıştır ($p=0,007$). “El ve ayaklarda eritem ve ödem” bulgusu, komplet KH grubunda %78,6 oranında görülmüşken, inkompset KH grubunda %24 oranında görülmüştür ($p<0,001$). “Servikal lenfadenopati” ise komplet KH vakalarında %80,4 oranında, inkompset KH vakalarında ise %44 oranında görülmüştür ($p=0,001$). Komplet ve inkompset KH vakalarının tanı kriteri olan klinik bulgular açısından değerlendirilmesi Tablo 6.12’de özetlenmiştir.

Tablo 6.12 Komplet ve İnkompset Kawasaki Hastalığı Gruplarında Tanı Kriteri Olan Klinik Özellikler

Klinik Özellikler	Komplet KH n (%)	İnkompset KH n (%)	p değeri
Ateş	55 (98,2)	25 (100)	-
Oral değişiklikler	56(100)	17 (68)	<0,001
Konjonktivit	55 (98,2)	15 (60)	<0,001
Döküntü	50 (89,3)	16 (64)	0,007
El ayak değişiklikleri	44 (78,6)	6 (24)	<0,001
Servikal lenfadenopati	45 (80,4)	11 (44)	0,001

Komplet ve inkompset KH gruplarını tanı kriteri dışında olan klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde, ishal inkompset KH ile izlenen vakalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık görülmüştür; inkompset KH vakalarında %34,8 ve komplet KH vakalarında %13,7 sıklığında görülmüştür ($p=0,037$). Diğer klinik bulgularda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Komplet ve inkompset KH vakalarında tanı kriteri olmayan özellikleri Tablo 6.13’te gösterilmiştir.

Tablo 6.13. Komplet ve İnkomplet Kawasaki Hastalığı Gruplarında Tanı Kriteri Olmayan Klinik Özellikler

Klinik Özellikler	Komplet KH n (%)	İnkomplet KH n (%)	p değeri
Artrit	2 (3,9)	0 (0)	>0,05
Artralji	4 (7,8)	1 (4,3)	>0,05
İshal	7 (13,7)	8 (34,8)	0,037
Kusma	18 (35,3)	8 (34,8)	>0,05
Karın ağrısı	9 (17,6)	3 (13)	>0,05
Hepatit	1 (2)	0 (0)	>0,05
Sarılık	5 (9,8)	2 (8,7)	>0,05
Safra kesesinde hidrops	1 (2)	2 (8,7)	>0,05
Karaciğer enzim yüksekliği	25 (49)	9 (39,1)	>0,05
Şiddetli irritabilite	10 (19,6)	7 (30,4)	>0,05
Aseptik menenjit	1 (2)	2 (8,7)	>0,05
Fasiyal sinir paralizi	0 (0)	1 (4,3)	>0,05
Hidrosel	1 (2)	0 (0)	>0,05
Steril pyüri	23 (45,1)	7 (30,4)	>0,05
Kasıklarda deskuamasyon veya raş	20 (36,2)	6 (26,1)	>0,05
Retrofaringeal flegmon	2 (3,9)	0 (0)	>0,05
BCG aşı yerinde eritem veya endürasyon	11 (21,6)	3 (13)	>0,05
Akciğer grafisinde patoloji	5 (9,8)	1 (4,3)	>0,05

Komplet ve inkomplet KH vakaları IVIG yanıtı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Komplet ve inkomplet vakalar yaş ve cinsiyete göre alt gruplara ayrılarak IVIG yanıtı açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı seviyede fark tespit edilmemiştir. Komplet ve inkomplet KH vakalarının yaş ve cinsiyet gruplarına ayrılarak IVIG yanıtı açısından incelenme verileri Tablo 6.14’de özetlenmiştir.

Tablo 6.14. Komplet ve İnkomplet Kawasaki Hastalığı Vakalarında, Yaş ve Cinsiyet Alt Gruplarına Göre İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Özellikleri

		IVIG Tedavisine Yanıt Veren n (%)	IVIG Tedavisine Dirençli n (%)	p değeri
Komplet KH		44 (86,3)	7 (13,7)	>0,05
İnkomplet KH		16 (72,7)	6 (27,3)	
5 yaş altı	Komplet KH	34 (89,5)	4 (10,5)	>0,05
	İnkomplet KH	14 (73,7)	5 (26,3)	
5 yaş üstü	Komplet KH	10 (76,9)	3 (23,1)	>0,05
	İnkomplet KH	2 (66,7)	1 (33,3)	
Kız	Komplet KH	13 (81,3)	3 (18,8)	>0,05
	İnkomplet KH	7 (70)	3 (30)	
Erkek	Komplet KH	31 (88,6)	4 (11,4)	>0,05
	İnkomplet KH	9 (75)	3 (25)	

Komplet ve inkomplet KH grupları arasında KAA gelişimi açısından farklılık saptanmamıştır. Hastalar yaş alt gruplarına ayrılarak incelendiklerinde, 5 yaş altı vakalarda, komplet KH grubunda KAA gelişme oranı %14,6 iken inkomplet KH grubunda KAA gelişme oranı %36,4 olarak izlenmiştir. Beş yaş altında inkomplet KH grubunda KAA gelişme oranı komplet KH grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı seviyededir ($p=0,048$). Beş yaş üzeri vakalarda ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Cinsiyet alt grupları incelendiğinde de anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. Komplet ve inkomplet KH vakalarının, toplu olarak, yaş alt gruplarına ayrılarak ve cinsiyet gruplarına ayrılarak KAA gelişimi açısından incelenme verileri Tablo 6.15'te özetlenmiştir.

Tablo 6.15. Komplet ve İnkomplet Kawasaki Hastalığı Vakalarında, Yaş ve Cinsiyet Alt Gruplarına Göre Koroner Arter Anevrizması Gelişimi Özellikleri

		KAA gelişmeyen n (%)	KAA gelişen n (%)	p değeri
	Komplet KH	46 (82,1)	10 (17,9)	>0,05
	İnkomplet KH	17 (68)	8 (32)	
5 yaş altı	Komplet KH	35 (85,4)	6 (14,6)	0,048
	İnkomplet KH	14 (63,6)	8 (36,4)	
5 yaş üstü	Komplet KH	11 (73,3)	4 (26,7)	>0,05
	İnkomplet KH	3 (100)	0 (0)	
Kız	Komplet KH	15 (83,3)	3 (16,7)	>0,05
	İnkomplet KH	9 (75)	3 (25)	
Erkek	Komplet KH	31 (81,6)	7 (18,4)	>0,05
	İnkomplet KH	8 (61,5)	5 (38,5)	

Komplet ve inkomplet KH vakaları KAA dışındaki kardiyak olaylar açısından karşılaştırıldığında, stenotik lezyon (komplet KH vakalarında %3,9 ve inkomplet KH vakalarında %0) ve kapak patolojileri (komplet KH vakalarında %19,6 ve inkomplet KH vakalarında %13) komplet KH vakalarında daha sık; sol ventrikül disfonksiyonu (komplet KH vakalarında %2 ve inkomplet KH vakalarında %4,3), perikardiyal efüzyon (komplet KH vakalarında %5,9 ve inkomplet KH vakalarında %13), perikardit (komplet KH vakalarında %0 inkomplet KH vakalarında %8,7), myokardit (komplet KH vakalarında %2 ve inkomplet KH vakalarında %4,3) ve aort kökü dilatasyonu (komplet KH vakalarında %0 inkomplet KH vakalarında %4,3) inkomplet KH vakalarında daha sık görülmüştür. İki grup arası farklılıklardan hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Laboratuvar parametreleri açısından komplet ve inkomplet KH vakaları karşılaştırılmıştır. İnkomplet KH vakalarında hemoglobin daha düşük olarak saptanmıştır (inkomplet KH vakalarında ortalama Hb 9,6±1,62 g/dL ve komplet KH vakalarında ortalama Hb 10,3±1,20 g/dL, p=0,043). İnkomplet KH grubunda ALT değeri komplet KH grubuna göre daha düşük olarak izlenmiştir (inkomplet KH vakalarında ortalama ALT 31 U/L ve komplet KH vakalarında ortalama ALT 61 U/L, p=0,037). Direkt bilirübin değeri de inkomplet KH'de daha düşük olarak saptanmıştır (inkomplet KH grubunda ortalama DB 0,11 mg/dL ve komplet KH grubunda 0,20 mg/dL, p=0,049). Kalsiyum ve fosfor değerleri, inkomplet KH vakalarında daha

yüksek saptanmıştır (inkomplet KH vakalarında ortanca Ca 9,4 mg/dL ve komplet KH vakalarında 9,2 mg/dL; $p=0,043$; inkomplet KH grubunda ortalama P $4,47\pm1,45$ mg/dL ve komplet KH grubunda $3,83\pm0,82$ mg/dL, $p=0,026$). Komplet ve inkomplet KH vakalarının laboratuvar özellikleri Tablo 6.16’da gösterilmiştir.

Tablo 6.16. Komplet ve İnkomples Kawasaki Hastalığı Vakalarında Laboratuvar Özellikler

Laboratuvar parametreleri	Komplet KH	İnkomples KH	p değeri
Hb (g/dL)	*10,3	*9,6	0,043
Htk (%)	30,5	30,2	>0,05
BK (/mm ³)	1570	1780	>0,05
TNS (/mm ³)	1136	10390	>0,05
TNS (%)	*69,2	*60,7	>0,05
TLS (/mm ³)	3130	4200	>0,05
TLS (%)	18	24	>0,05
Plt (/mm ³)	357500	372000	>0,05
Zirve Plt (/mm ³)	653000	626000	>0,05
CRP (mg/L)	*134	*143,5	>0,05
ESH (mm/s)	*84,1	*82	>0,05
ALT (U/L)	61	31	0,037
AST (U/L)	44	37	>0,05
GGT (U/L)	*112,4	*76,7	>0,05
ALP (U/L)	*255,4	*236	>0,05
TB (mg/dL)	*1,15	*0,94	>0,05
DB (mg/dL)	0,20	0,11	0,049
BUN (mg/dL)	*10,5	*7,7	>0,05
Kreatinin (mg/dL)	*0,34	*0,33	>0,05
Ürik asit (mg/dL)	*3,49	*3,41	>0,05
Na (mmol/L)	*135,1	*135,4	>0,05
K (mmol/L)	*4,3	*4,5	>0,05
Cl (mmol/L)	*102,5	*101,1	>0,05
Ca (mg/dL)	9,2	9,4	0,043
P (mg/dL)	*3,83	*4,47	0,026
Mg (mg/dL)	*2,02	*2,12	>0,05
Albümin (g/L)	*3,1	*3,1	>0,05
NT- Pro BNP (pg/ml)	*35,6	*40,5	>0,05
HDL (mg/dL)	18	15,4	>0,05
LDL (mg/dL)	*101,4	*60	>0,05
VLDL (mg/dL)	30	33	>0,05
T Kol (mg/dL)	*158,1	*108	>0,05
Tg (mg/dL)	152	165	>0,05

* işareti takip eden değerin ortalama değeri olduğunu göstermektedir, sadece sayısal değeri olanlar ortanca olarak belirtilmiştir.

Komplet KH tanılı vakaların ortalama hastane yatış süreleri 5 gün (3-16 gün), inkomplet KH vakalarının ise 7 gün (3-14 gün) olarak izlenmiştir. Grupların hastane yatış süreleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildir ($p>0,05$).

İnkomplet KH tanısı alan hastalar, tanıyı EKO ile almış olanlar ve inkomplet KH tanısı konulmasında EKO'nun rol oynamadığı hastalar olarak 2 gruba ayrılarak incelenmiştir. Ekokardiyografi ile inkomplet KH tanısı alan hastaların %75'i (n: 6) IVIG tedavisine yanıt veren ve %25'i (n: 2) IVIG tedavisine dirençli olarak izlenmiştir. İnkomplet KH tanısının konulmasında EKO bulgularının rol oynamadığı hastalarda ise IVIG tedavisine yanıt verme oranı %76,4 (n: 13) ve IVIG tedavisine direnç oranı %23,6 (n: 4) olarak görülmüştür. İntravenöz immünglobülin tedavisine direnç açısından gruplar arasında fark bulunmamaktadır. İnkomplet KH tanısı alırken EKO'nun rol oynamadığı hastalarda tedavi süreci sonunda KAA gelişim oranı %18,8 (n: 3)'dir. İlk EKO'su normal olan ve tanıyı diğer klinik özellikleri ile alan bu hastaların %81,2'sinde (n: 13) KAA gelişimi izlenmemiştir.

6.4.3. Lenf Nodu Tutulumu Öncelikli Vakaların İncelenmesi

Lenf nodu tutulumu öncelikli vakaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde, tanı kriteri olan ve olmayan klinik özellikler açısından steril pyüri haricinde diğer vakalardan farklılık göstermedikleri tespit edilmiştir. Steril pyüri, lenf nodu tutulumu öncelikli KH vakalarında %10 oranında, diğer KH vakalarında ise %45,3 oranında görülmüştür ($p=0,033$). İncelenen klinik özellikler Tablo 6.17'de özetlenmiştir.

Tablo 6.17. Lenf Nodu Tutulumu Öncelikli Vakaların Klinik Özellikleri

Klinik Özellikler	Lenf nodu tutulumu öncelikli n (%)	Lenf nodu tutulumu öncelikli olmayan n (%)	p değeri
Oral değişiklikler	10 (100)	57 (89,1)	>0,05
Konjonktivit	9 (90)	54 (84,4)	>0,05
Döküntü	8 (80)	53 (82,8)	>0,05
El ayak değişiklikleri	7 (70)	39 (60,9)	>0,05
Artrit	0 (0)	2 (3,1)	>0,05
Artralji	1 (10)	4 (6,3)	>0,05
İshal	0 (0)	15 (23,4)	>0,05
Kusma	3 (30)	23 (35,9)	>0,05
Karın ağrısı	2 (20)	10 (15,6)	>0,05
Hepatit	0 (0)	1 (1,6)	>0,05
Sarılık	0 (0)	7 (10,9)	>0,05
Safra kesesinde hidrops	1 (10)	2 (3,1)	>0,05
KC enzim yüksekliği	4 (40)	30 (46,9)	>0,05
Şiddetli irritabilite	3 (30)	14 (21,9)	>0,05
Aseptik menenjit	0 (0)	3 (4,7)	>0,05
Fasiyal sinir paralizi	0 (0)	1 (1,6)	>0,05
Hidrosel	1 (10)	0 (0)	>0,05
Steril pyüri	1 (10)	29 (45,3)	0,033
Kasıklarda deskuamasyon raş	3 (30)	23 (35,9)	>0,05
Retrofaringeal flegmon	1 (10)	1 (1,6)	>0,05
BCG aşı yeri bulguları	1 (10)	13 (20,3)	>0,05
Akciğer grafisinde patoloji	0 (0)	6 (9,4)	>0,05

Lenf nodu tutulumu öncelikli KH hastalarının %80'i (n: 8) komplet KH ve %20'si (n: 2) inkomplet KH tanısı almıştır. Bu oranlar diğer hastalarda komplet KH %67,2 ve inkomplet KH %32,8 şeklindedir. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktur ($p>0,05$).

Lenf nodu tutulumu öncelikli KH hastaları IVIG yanıtları açısından değerlendirilmiştir. Lenf nodu tutulumu öncelikli KH hastalarının %90'mın (n: 9) IVIG tedavisine yanıt veren olduğu görülmüştür ve bu oran diğer hastalar için %79,7'dir. Lenf nodu tutulumu öncelikli olan ve olmayan gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı seviyede bulunmamıştır ($p>0,05$).

Lenf nodu tutulumu öncelikli KH hastalarında KAA gelişme oranı %30 olarak görülmüştür. Bu oran diğer hastalarda %26,6'dır. Lenf nodu tutulumu öncelikli olan ve olmayan gruplar arası fark anlamlı seviyede bulunmamıştır ($p>0,05$).

Lenf nodu öncelikli hastaların tanı alma günü ortancası 6,5 gün (4-10 gün), diğer hastaların ise 6 gün (1-25 gün) olarak tespit edilmiştir. Lenf nodu öncelikli KH vakalarının ortanca hastane yatış süreleri 5 gün (3-10 gün) ve diğer KH vakalarının ise 6 gün (3-16 gün) olarak saptanmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

6.4.4. İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Veren ve Dirençli Vakaların İncelenmesi

İntravenöz immünglobülin tedavisine yanıt veren vakalar ile dirençli vakalar KAA gelişimi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). İntravenöz immünglobülin tedavisine yanıt veren vakalar yaş ve cinsiyet alt gruplarına ayrılarak KAA gelişimi açısından incelendiğinde de benzer şekilde gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). İntravenöz immünglobülin tedavisine yanıt veren ve dirençli vakaların, yaş ve cinsiyet alt grupları ile birlikte, KAA gelişimi açısından değerlendirme verileri Tablo 6.18'de özetlenmiştir.

Tablo 6.18. İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Veren ve Dirençli Kawasaki Hastalığı Vakalarında, Yaş ve Cinsiyet Alt Gruplarına Göre Koroner Arter Anevrizması Gelişim Özellikleri

		KAA gelişmeyen n (%)	KAA gelişen n (%)	p değeri
IVIG'e yanıt veren		45 (75)	15 (25)	>0,05
IVIG'e dirençli		8 (61,5)	5 (38,5)	
5 yaş altı	IVIG'e yanıt veren	35 (72,9)	13 (27,1)	>0,05
	IVIG'e dirençli	4 (44,4)	5 (55,6)	
5 yaş üstü	IVIG'e yanıt veren	10 (83,3)	2 (16,7)	>0,05
	IVIG'e dirençli	4 (100)	0 (0)	
Kız	IVIG'e yanıt veren	13 (65)	7 (35)	>0,05
	IVIG'e dirençli	3 (50)	3 (50)	
Erkek	IVIG'e yanıt veren	32 (80)	8 (20)	>0,05
	IVIG'e dirençli	5 (71,4)	2 (28,6)	

İntravenöz immünglobülin tedavisine yanıt veren ve dirençli vakaların klinik özellikleri incelenmiştir. Tanı kriteri olarak kabul edilen kriterler açısından vakalar değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak, el ve ayak değişiklikleri ve servikal lenfadenopati bulguları IVIG’e yanıtli hastalarda belirgin derecede daha sık görülmüştür. El ve ayak değişiklikleri IVIG’e yanıt veren vakalarda %66,7 oranında görülürken IVIG’e dirençli vakalarda %38,5 oranında görülmüştür ($p=0,058$). Servikal lenfadenopati ise IVIG’e yanıt veren vakalarda %73,3 oranında görülürken IVIG’e dirençli vakalarda %46,2 oranında görülmüştür ($p=0,056$). İncelenen klinik özelliklere ait veriler Tablo 6.19’da özetlenmiştir.

Tablo 6.19. İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Veren ve Dirençli Vakalarda Kawasaki Hastalığı Tanı Kriteri Olan Klinik Özellikler

	IVIG’e yanıt veren vakalar n (%)	IVIG’e dirençli vakalar n (%)	p değeri
Oral değişiklikler	54 (90)	13 (100)	$>0,05$
Konjonktivit	50 (83,3)	12 (92,3)	$>0,05$
Döküntü	48 (80)	12 (92,3)	$>0,05$
El ayak değişiklikleri	40 (66,7)	5 (38,5)	$>0,05$
Servikal lenfadenopati	44 (73,3)	6 (46,2)	$>0,05$

İntravenöz immünglobülin tedavisine yanıt veren ve dirençli vaka grupları tanı kriterleri dışındaki klinik bulgular açısından incelendiğinde karaciğer enzimlerinde yükseklik, IVIG tedavisine yanıt verenlerin %40’ında saptanırken, IVIG tedavisine dirençlilerin ise %76,9’unda izlenmiştir. Karaciğer enzimlerinde yükseklik IVIG’e dirençlilerde IVIG’e yanıt verenlere göre istatistiksel olarak da anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,016$). Diğer klinik özellikler açısından gruplar arası izlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildir. İntravenöz immünglobülin tedavisine yanıt göre ayrılan vakaların KH tanı kriteri olmayan klinik özellikler açısından değerlendirilmesi Tablo 6.20’de belirtilmiştir.

Tablo 6.20. İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Veren ve Dirençli Vakalarda Kawasaki Hastalığı Tanı Kriteri Olmayan Klinik Özellikler

	IVIG'e yanıt veren vakalar n (%)	IVIG'e dirençli vakalar n (%)	p değeri
Artrit	2 (3,3)	0 (0)	>0,05
Artralji	5 (8,3)	0 (0)	>0,05
İshal	9 (15)	5 (38,5)	>0,05
Kusma	21 (35)	4 (30,8)	>0,05
Karın ağrısı	9 (15)	2 (15,4)	>0,05
Hepatit	1 (1,7)	0 (0)	>0,05
Sarılık	4 (6,7)	3 (23,1)	>0,05
Safra kesesinde hidrops	2 (3,3)	1 (7,7)	>0,05
KC enzim yüksekliği	24 (40)	10 (76,9)	0,016
Şiddetli irritabilite	12 (20)	5 (38,5)	>0,05
Aseptik menenjit	2 (3,3)	1 (7,7)	>0,05
Fasiyal sinir paralizi	1 (1,7)	0 (0)	>0,05
Hidrosel	1 (1,7)	0 (0)	>0,05
Steril pyüri	23 (38,3)	7 (53,8)	>0,05
Kasıklarda döküntü	20 (33,3)	6 (46,2)	>0,05
Retrofaringeal flegmon	2 (3,3)	0 (0)	>0,05
BCG aşı yeri bulguları	12 (20)	2 (15,4)	>0,05
AC grafisinde patoloji	4 (6,7)	2 (15,4)	>0,05

İntravenöz immünglobülin tedavisine yanıt veren ve dirençli vakalarda KAA dışı kardiyak patolojiler değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Kardiyak tutulum özellikleri Tablo 6.21'de özetlenmiştir.

Tablo 6.21. İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Veren ve Dirençli Vakalarda Koroner Arter Anevrizması Dışındaki Kardiyak Tutulum Özellikleri

	IVIG'e yanıt veren vakalar n (%)	IVIG'e dirençli vakalar n (%)	p değeri
Stenotik lezyon	2 (3,3)	0 (0)	>0,05
Sol ventrikül disfonksiyonu	1 (1,7)	1 (7,7)	>0,05
Perikardiyal effüzyon	6 (10)	0 (0)	>0,05
Perikardit	1 (1,7)	1 (7,7)	>0,05
Miyokardit	2 (3,3)	0 (0)	>0,05
Kapak patolojisi	10 (16,7)	3 (23,1)	>0,05
Aort kökü dilatasyonu	0 (0)	1 (7,7)	>0,05

İntravenöz immünglobülin tedavisine yanıt veren ve dirençli vaka grupları laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. İntravenöz immünglobülin tedavisine dirençli vakalarda GGT, TB ve DB değerleri duyarlı vakalara göre anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır. Dirençli vakalarda GGT ortanca değeri 110 U/L iken duyarlı vakalarda 52 U/L olarak izlenmiştir (p=0,028). Total bilirubin dirençli vakalarda ortanca 0,61 mg/dL iken duyarlı vakalarda 0,44 mg/dL olarak saptanmıştır (p=0,038). Direkt bilirubin ortanca değerleri ise dirençli vakalarda 0,38 mg/dL, duyarlı vakalarda 0,14 mg/dL olarak izlenmiştir (p=0,044). Diğer parametrelerde gruplar arasında saptanan farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İntravenöz immünglobülin tedavisine yanıtı göre karşılaştırılmış olan laboratuvar özellikleri Tablo 6.22'de belirtilmiştir.

Tablo 6.22. İntravenöz İmmünglobülin Tedavisine Yanıt Veren ve Dirençli Vakalarda Laboratuvar Özellikleri

	IVIG'e yanıt veren	IVIG'e dirençli	p değeri
Hb (g/dL)	10,1	9,7	>0,05
Htk (%)	30,5	30	>0,05
BK (/mm ³)	16370	17600	>0,05
TNS (/mm ³)	10550	11290	>0,05
TNS (%)	*65,3	*71,4	>0,05
TLS (/mm ³)	3310	2610	>0,05
TLS (%)	21,2	13,1	>0,05
Plt (/mm ³)	385500	295000	>0,05
Zirve Plt (/mm ³)	651000	678000	>0,05
CRP (mg/L)	136,2	127	>0,05
ESH (mm/s)	*83,2	*77	>0,05
ALT (U/L)	*93,8	*177	>0,05
AST (U/L)	40	45	>0,05
GGT (U/L)	53	110	0,028
ALP (U/L)	*234,6	*319,2	>0,05
TB (mg/dL)	0,44	0,61	0,038
DB (mg/dL)	0,14	0,38	0,044
BUN (mg/dL)	8	7,7	>0,05
Kreatinin (mg/dL)	*0,34	*0,32	>0,05
Ürik asit (mg/dL)	*3,54	*3,12	>0,05
Na (mmol/L)	*135,5	*133,9	>0,05
K (mmol/L)	*4,4	*4,2	>0,05
Cl (mmol/L)	*102,2	*101,7	>0,05
Ca (mg/dL)	9,2	9,2	>0,05
P (mg/dL)	*4	*4,1	>0,05
Mg (mg/dL)	*2	*2	>0,05
Albümin (g/L)	*3,1	*2,8	>0,05
NT- Pro BNP (pg/ml)	*32,2	*53,1	>0,05
HDL (mg/dL)	18	17,2	>0,05
LDL (mg/dL)	*92,4	*102,6	>0,05
VLDL (mg/dL)	30	65	>0,05
T Kol (mg/dL)	*139,4	*172,6	>0,05
Tg (mg/dL)	152	326	>0,05

* işareti takip eden değerin ortalama değeri olduğunu göstermektedir, sadece sayısal değer olanlar ortanca olarak belirtilmiştir.

İntravenöz immünglobülin tedavisine yanıt veren ve dirençli vakaların hastane yatış süreleri kıyaslandığında, tedaviye yanıt veren vakaların hastane yatış ortancalarının 5 gün (3-12 gün) ve dirençli vakaların 8 gün (6-16 gün) olduğu görülmüştür. İntravenöz immünglobülin tedavisine dirençli vakalar hastanede tedaviye yanıt veren vakalara göre daha uzun yatmaktadır. Gruplar arası fark istatistiksel olarak da anlamlı seviyededir ($p<0,001$).

6.4.5. Koroner Arter Anevrizması Gelişimi Olan ve Olmayan Vakaların İncelenmesi

Çalışmamıza dahil edilmiş olan hastalar, KAA gelişenler ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Tanı kriteri olan klinik özellikler açısından karşılaştırılan gruplarda, “makülopapüler döküntü, diffüz eritrodermi veya eritema multiforme benzeri döküntü” belirtisi, KAA gelişen hastalarda %60,9 oranında, KAA gelişmeyen hastalarda ise %89,7 oranında izlenmiştir. Bu bulgunun görülme sıklığı arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlıdır ve döküntü KAA gelişmeyenlerde daha sık oranda izlenmiştir ($p=0,03$). Diğer tanı kriteri olan klinik özellikler için gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Koroner arter anevrizması gelişimi olan ve olmayan vakaların KH tanı kriteri olan klinik özellikler açısından incelenmesi Tablo 6.23’te gösterilmiştir.

Tablo 6.23. Koroner Arter Anevrizması Gelişimi Olan ve Olmayan Vakalarda Kawasaki Hastalığı Tanı Kriteri Olan Özelliklerin Karşılaştırılması

	KAA gelişmeyenler n (%)	KAA gelişenler n (%)	p değeri
Oral değişiklikler	54 (93,1)	19 (82,6)	>0,05
Konjonktivit	50 (86,2)	20 (87)	>0,05
Döküntü	52 (89,7)	14 (60,9)	0,003
El ayak değişiklikleri	39 (67,2)	11 (47,8)	>0,05
Servikal lenfadenopati	40 (69)	16 (69,6)	>0,05

Koroner arter anevrizması gelişimi olan ve olmayan hastalar tanı kriteri olmayan klinik bulgular açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. İlgili özellikler Tablo 6.24’te özetlenmiştir.

Tablo 6.24. Koroner Arter Anevrizması Gelişimi Olan ve Olmayan Vakalarda Kawasaki Hastalığı Tanı Kriteri Olmayan Özelliklerin Karşılaştırılması

	KAA gelişmeyenler	KAA gelişenler	p
	n (%)	n (%)	değeri
Artrit	2 (3,7)	0 (0)	>0,05
Artralji	3 (5,6)	2 (10)	>0,05
İshal	10 (18,5)	5 (25)	>0,05
Kusma	18 (33,3)	8 (40)	>0,05
Karın ağrısı	9 (16,7)	3 (15)	>0,05
Hepatit	1 (1,9)	0 (0)	>0,05
Sarılık	6 (11,1)	1 (5)	>0,05
Safra kesesinde hidrops	2 (3,7)	1 (5)	>0,05
KC enzim yüksekliği	26 (48,1)	8 (40)	>0,05
Şiddetli irritabilite	10 (18,5)	7 (35)	>0,05
Aseptik menenjit	1 (1,9)	2 (10)	>0,05
Fasiyal sinir paralizi	0 (0)	1 (5)	>0,05
Hidrosel	1 (1,9)	0 (0)	>0,05
Steril pyüri	24 (44,4)	6 (30)	>0,05
Kasıklarda döküntü	19 (35,2)	7 (35)	>0,05
Retrofaringeal flegmon	1 (1,9)	1 (5)	>0,05
BCG aşı yeri bulguları	12 (22,2)	2 (10)	>0,05
AC grafisinde patoloji	5 (9,3)	1 (5)	>0,05

Koroner arter anevrizması gelişimi olan ve olmayan hasta grupları KAA dışı kardiyak bulgular açısından değerlendirilmiştir. Kapak patolojileri KAA gelişen hastalarda %35 oranında ve KAA gelişmeyenlerde %11,1 oranında görülmüştür. Kapak patolojileri KAA gelişen grupta istatistiksel olarak da anlamlı şekilde KAA gelişmeyen gruba göre daha sıktır ($p=0,034$). Diğer kardiyak özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Koroner arter anevrizması dışındaki kardiyak tutulum özellikleri Tablo 6.25'te gösterilmiştir.

Tablo 6.25. Koroner Arter Anevrizması Gelişimi Olan ve Olmayan Vakalarda Koroner Arter Anevrizması Dışındaki Kardiyak Tutulum Özellikleri

	KAA gelişmeyenler	KAA gelişenler	p
	n (%)	n (%)	değeri
Stenotik lezyon	0 (0)	2 (10)	>0,05
Sol ventrikül disfonksiyonu	1 (1,9)	1 (5)	>0,05
Perikardiyal effüzyon	4 (7,4)	2 (10)	>0,05
Perikardit	1 (1,9)	1 (5)	>0,05
Miyokardit	0 (0)	2 (10)	>0,05
Kapak patolojileri	6 (11,1)	7 (35)	0,034
Aort kökü dilatasyonu	0 (0)	1 (5)	>0,05

Koroner arter anevrizması gelişimi olan ve olmayan vakalar laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılarak incelenmişlerdir. Eritrosit sedimentasyon hızı, KAA gelişenlerde anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. Koroner arter anevrizması gelişimi olan grupta ortalama ESR $99,1 \pm 38,4$ mm/s iken KAA gelişmeyen grupta $79,2 \pm 35,2$ mm/s olarak izlenmiştir ($p=0,045$). Ürik asit, VLDL ve Tg değerleri, KAA gelişen grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak da anlamlı olacak seviyede daha düşük izlenmiştir. Ürik asit, KAA gelişen grupta ortalama $2,35$ mg/dL iken KAA gelişmeyen grupta $3,2$ mg/dL olarak izlenmiştir ($p=0,002$). Koroner arter anevrizması gelişimi olanlarda VLDL ortalama değeri 25 mg/dL, olmayan grupta ise 65 mg/dL ($p=0,025$) ve Tg ise KAA gelişenlerde ortalama 127 mg/dL, olmayanlarda 326 mg/dL ($p=0,025$) olarak izlenmiştir. Diğer laboratuvar parametrelerinde ise gruplar arasında fark saptanmamıştır. Karşılaştırılan özellikler Tablo 6.26'da belirtilmiştir

Tablo 6.26. Koroner Arter Anevrizması Gelişimi Olan ve Olmayan Vakalarda Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	KAA gelişen	KAA gelişmeyen	p değeri
Hb (g/dL)	*9,6	*10,2	>0,05
Htk (%)	30	30,5	>0,05
BK (/mm ³)	18500	15800	>0,05
TNS (/mm ³)	11950	10450	>0,05
TNS (%)	*69,6	*65,7	>0,05
TLS (/mm ³)	3450	3240	>0,05
TLS (%)	14,9	22,3	>0,05
Plt (/mm ³)	398000	345000	>0,05
Zirve Plt (/mm ³)	710000	632000	>0,05
CRP (mg/L)	*153,8	*132,2	>0,05
ESH (mm/s)	*99,1	*79,2	0,045
ALT (U/L)	*52,2	*121,3	>0,05
AST (U/L)	28	44	>0,05
GGT (U/L)	*97,2	*102,1	>0,05
ALP (U/L)	*273,3	*244,1	>0,05
TB (mg/dL)	*1,12	*1,08	>0,05
DB (mg/dL)	0,13	0,16	>0,05
BUN (mg/dL)	*7,3	*10,3	>0,05
Kreatinin (mg/dL)	*0,29	*0,35	>0,05
Ürik asit (mg/dL)	2,35	3,2	0,002
Na (mmol/L)	*135	*135,3	>0,05
K (mmol/L)	*4,6	*4,3	>0,05
Cl (mmol/L)	*101,3	*102,3	>0,05
Ca (mg/dL)	9,25	9,2	>0,05
P (mg/dL)	*4,5	*3,9	>0,05
Mg (mg/dL)	*2	*2	>0,05
Albümin (g/L)	*2,9	*3,1	>0,05
NT- Pro BNP (pg/ml)	7	103,3	>0,05
HDL (mg/dL)	18	16,5	>0,05
LDL (mg/dL)	*95,8	*97	>0,05
VLDL (mg/dL)	25	65	0,025
T Kol (mg/dL)	*140	*171,6	>0,05
Tg (mg/dL)	127	326	0,025

* işareti takip eden değerin ortalama değer olduğunu göstermektedir, sadece sayısal değer olanlar ortanca olarak belirtilmiştir.

Koroner arter anevrizması gelişimi olan hastalar ile olmayan hastaların hastane yatış süreleri incelenmiştir. Koroner arter anevrizması gelişimi olan hastaların ortalama hastane yatış süreleri 7 gün (3-14 gün) iken KAA gelişmeyen hastaların ortalama yatış süreleri 5 gün (3-16 gün) olarak saptanmıştır. Koroner arter anevrizması gelişimi olanların hastane yatış süreleri daha uzun olmakla beraber gruplar arası fark anlamlı seviyede değildi ($p>0,05$).

6.5. Risk Faktörlerinin İncelenmesi

İzlenen vakalara tanı anında yapılan EKO değerlendirmelerinin sonuçları IVIG tedavisine direnç açısından değerlendirilmiştir. İlk EKO'da KAA saptanması IVIG tedavisine dirençli vakaların %15,4'ünde ve IVIG tedavisine yanıt veren vakaların %15'inde izlenmiştir. İlk EKO'da KAA saptanmasına göre IVIG tedavisine yanıt açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Aspartat aminotransferazın alanin aminotransferaza oranının düşüklüğü, IVIG tedavisine direnç ve KAA gelişimi açılarından değerlendirilmiştir. İntravenöz immünglobülin tedavisine yanıt veren hastalarda ortalama AST/ALT 0,93, dirençli hastalarda ise 0,61 olarak izlenmiştir. Gruplar arası fark anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$). Koroner arter anevrizması gelişimi olan vakalarda ortalama AST/ALT değeri 1,12 iken olmayanlarda 0,85 olarak saptanmıştır ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı seviyede bulunmamıştır ($p>0,05$).

Nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı ve trombosit sayısının lenfosit sayısına oranı risk açısından değerlendirildiğinde, IVIG tedavisine dirençli vakalarda NLO ortancası 5,09 ve tedaviye yanıt veren vakalarda 3,26 ($p>0,05$) olarak izlenmiştir. Koroner arter anevrizması gelişimi olanlarda ise NLO ortancası 5,30 iken olmayanlarda 3,1 olarak ($p>0,05$) olarak izlenmiştir. Nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı değerinin hem IVIG tedavisine dirençli grupta hem de KAA gelişen grupta daha yüksek bulunmuştur, fakat gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı seviyede saptanmamıştır. Trombosit sayısının lenfosit sayısına oranı ise IVIG tedavisine dirençli vakalarda ortalama olarak 118,6 ve tedaviye yanıt veren vakalarda 118,5 olarak izlenmiştir ($p>0,05$). Koroner arter anevrizması gelişimi olanlarda ortalama TLO 176,7 ve olmayanlarda 115,8 olarak saptanmıştır. KAA gelişenlerde TLO daha yüksek saptanmıştır, fakat aradaki fark anlamlı seviyede bulunmamıştır ($p>0,05$).

İntravenöz immünglobülin direnci izlenen ve KAA gelişen vakalar tedaviye başlama günleri açısından incelenmiştir. İntravenöz immünglobülin tedavisine dirençli vakaların ortalama tedaviye başlama günleri hastalığın 6. günü iken, tedaviye yanıt veren vakaların ise 7. gün olarak izlenmiştir. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Koroner arter anevrizması gelişimi olan vakaların ortalama tedaviye başlama günleri 8. gün, KAA gelişmeyenlerin ise 6. gün olarak tespit edilmiştir. Koroner arter anevrizması olan grupta

tedaviye başlama günü belirgin daha geç olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0,056).

Tedavinin dördüncü ve daha erken günlerde yapılmış olması durumu risk açısından incelenmiştir. Tedavinin hastalığın dördüncü ve daha erken günlerde yapılmış olan vakaların %50'sinde IVIG tedavisine direnç saptanmıştır. Dördüncü günden sonra tedaviye başlanan vakalarda ise direnç oranı %12,7 olarak izlenmiştir. Erken tedavi alan grupta direnç oranı diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksektir (p=0,013). Aynı parametre KAA gelişim açısından incelendiğinde erken tedavi alanlarda %20 oranında KAA gelişimi izlenmişken, tedaviye dördüncü günden sonra başlananlarda %20,3 olarak izlenmiştir (p>0,05).

İntravenöz immünglobülin tedavisinin onuncu günden sonra verilmesi, tedaviye direnç ve KAA gelişimi riski açısından incelenmiştir. Tedavisi onuncu günden sonra verilen hastaların %20'sinde IVIG tedavisine direnç saptanmıştır. Bu oran tedavisi onuncu gün ve daha öncesinde verilen hastalarda %17,8 olarak tespit edilmiştir. Tedavinin onuncu günden sonra verildiği hastaların %80'inde KAA gelişimi izlenmiştir ve bu oran tedavinin daha erken verildiği grupta %15,9 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı seviyededir (p=0,005) ve tedavinin onuncu günden sonra verilmesi KAA gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır (OR: 5,018 – %95 güven aralığı: 2,500-10,074 – p=0,001). Tedaviye başlama günü ile IVIG tedavisine direnç ve KAA gelişimi açısından risk incelemesi Tablo 6.27'de özetlenmiştir.

Tablo 6.27. Tedaviye Başlama Günü ile İntravenöz İmmünglobülin Direnci ve Koroner Arter Anevrizması Gelişimi Arasındaki İlişkisi

	Tedaviye Başlama Günü > 10	Tedaviye Başlama Günü ≤ 10	p değeri	OR (%95 Güven Aralığı); p değeri	Tedaviye Başlama Günü ≤ 4	Tedaviye Başlama Günü > 4	p değeri	OR (%95 Güven Aralığı); p değeri
IVIG'e dirençli n (%)	1 (20)	12 (17,6)	>0,05	1,133 (0,182 – 7,042)	5 (50)	8 (12,7)	0,013	3,938 (1,607 – 9,649)
IVIG'e yanıt veren n (%)	4 (80)	56 (82,4)			5 (50)	55 (87,3)		
KAA gelişen n (%)	4 (80)	11 (15,9)	0,005	5,018 (2,500 – 10,074)	2 (20)	13 (20,3)	>0,05	0,985 (0,260 – 3,727)
KAA gelişmeyen n (%)	1 (20)	58 (84,1)			8 (80)	51 (79,7)		

Toplam ateş süresinin 10 günden fazla olması KAA gelişim riski açısından incelenmiştir. Ateşi 10 günden uzun süren vaka grubunda KAA gelişimi %63,6 oranında tespit edilmiştir. Ateşi 10 gün ve daha kısa sürenlerde KAA gelişim oranı %14,5 olarak izlenmiştir. Gruplar arası fark KAA gelişimi için de anlamlı seviyededir ($p=0,001$) ve ateşin 10 günden uzun sürmesi KAA gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır (OR: 4,391 – %95 güven aralığı: 2,123-9,081 – $p=0,006$).

Tanı anında hastanın yaşının 6 ay ve altında olması ya da 12 ay ve altında olmasının IVIG direnci ve KAA gelişimi açısından risk faktörü olup olmadığı çalışmamızda yer alan hastalarda incelenmiştir. Altı ay ve altı vaka grubunda IVIG tedavisine direnç %33,3 oranında izlenmiştir. Altı ay üstü grupta ise bu oran %17,1 olarak saptanmıştır ($p>0,05$). Altı ay ve altında olmak IVIG direnci için risk olarak saptanmamıştır. Altı ay ve altı hastaların %100'ünde KAA geliştiği ve 6 ay üstü hastalarda ise bu oranın %19,2 olduğu görülmüştür. Altı ay ve altı grupta KAA gelişme oranı anlamlı seviyede yüksektir ($p=0,010$) ve 6 ay ve altı yaş grubunda olmak KAA gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır (OR: 5,200 – %95 güven aralığı: 3,300-8,195 – $p=0,001$). On iki ay ve altı vakalarda IVIG direnci %14,3 oranında, 12 ay üstü vakalarda ise %18,6 oranında görülmüştür ve gruplar arası fark anlamlı seviyede olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). On iki ay ve altı vakalarda KAA gelişme oranı %35,7 ve 12 ay üstü vakalarda ise %19,4 olarak saptanmıştır. On iki ay ve altında KAA gelişme oranı daha fazla olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildir ($p>0,05$) ve 12 ay ve altı olmak KAA gelişimi için risk olarak saptanmamıştır. Altı ay ve 12 ay için IVIG tedavisine direnç ve KAA gelişim ilişkileri Tablo 6.28'de özetlenmiştir.

Tablo 6.28. Tanı Yaşı 6 Ay Altı ve 12 Ay Altı Olması İle İntravenöz İmmünglobülin Direnci ve Koroner Arter Anevrizması Gelişimi İlişkisi

	6 Ay ve Altı	6 Ay Üstü	p değeri	OR (%95 Güven Aralığı)	12 Ay ve Altı	12 Ay Üstü	p değeri	OR (%95 Güven Aralığı); p değeri
IVIG'e dirençli n (%)	1 (33,3)	12 (17,1)	>0,05	0,433 (0,042-4,429)	5 (14,3)	11 (18,6)	>0,05	1,3 (0,33-5,124)
IVIG'e yanıt veren n (%)	2 (66,7)	58 (82,9)			12 (85,7)	48 (81,4)		
KAA gelişen n (%)	3 (100)	15 (19,2)	,010	5,2 (3,3-8,195)	5 (35,7)	13 (19,4)	>0,05	1,944 (0,745-5,076)
KAA gelişmeyen n (%)	0 (0)	63 (80,8)			9 (64,3)	54 (80,6)		

6.6. Skorlama Sistemlerinin İncelenmesi

İntravenöz immünglobülin direnci ve KAA gelişimini öngörmek için geliştirilmiş olan skorlama sistemleri vakalarımız verileriyle test edilmiştir. Kobayashi skorlama sistemi kesim değeri olarak 4 ve 5'in kabul edilmesi şekillerinde iki ayrı şekilde de değerlendirilmiştir. Egami, Sano, Formosa ve Harada skorlama sistemleri incelenen diğer sistemlerdir.

İntravenöz immünglobülin direnci açısından skorlama sistemleri incelendiğinde, 4 ve 5 kesim değerli Kobayashi, Egami ve Sano skorlama sistemlerinde yüksek risk olarak saptanan hastalarda IVIG direnci gelişimi açısından riskin artmış olduğu izlenmiştir (Kobayashi 4 için OR: 3,709 – %95 güven aralığı: 1,356-10,075 – p=0,006; Kobayashi 5 için OR: 2,885 – %95 güven aralığı: 1,124-7,406 – p=0,031; Egami için OR: 4,156 – %95 güven aralığı: 1,625-10,628 – p=0,002; Sano için OR: 3,865, %95 güven aralığı: 1,515 – 9,856– p=0,004).

Skorlama sistemleri arasından IVIG dirençli açısından özgüllükleri daha yüksek olarak saptanmış olan; 4 ve 5 kesim değerli Kobayashi, Egami ve Sano skorlama sistemlerinin özgüllükleri sırasıyla %76,7, %86,7, %85 ve %83,9 olarak tespit edilmiştir. Özgüllüğü yüksek olan bu testlerin duyarlılıkları ise %38,5 ve %61,5 aralığında saptanmıştır. Formosa ve Harada skorlama sistemlerinin ise özgüllükleri %13,8 ve %36,2 olarak saptanmıştır, fakat bu testlerin özgüllüklerindeki düşüklüğe karşın duyarlılıkları sırası ile %76,9 ve %84,6 olarak tespit edilmiştir.

Tüm skorlama sistemlerinin IVIG direnci için negatif prediktif değerleri 80 üzerinde olmasına karşın pozitif prediktif değerleri %18-43,8 aralığında izlenmiştir. Dört ve 5 kesim değerli Kobayashi, Egami, Sano, Formosa ve Harada skorlama sistemlerin negatif prediktif değerleri sırasıyla %90,2, %86,7, %89,5, %88,7, %87,5 ve %80 olarak tespit edilmiştir.

Skorlama sistemlerinin IVIG direnci ile ilişkili özellikleri Tablo 6.29'da gösterilmiştir.

Tablo 6.29. Skrolama Sistemlerinin İntrevenöz İmmünglobülin Tedavisine Direnç İle İlişkili Özellikleri

Skrolama Sistemi	OR (%95 Güven Aralığı)	p değeri	Duyarlılık %	Özgüllük %	Pozitif Prediktif Değer %	Negatif Prediktif Değer %
Kobayashi 4	3,709 (1,365 – 10,075)	0,006	61,5	76,7	36,4	90,2
Kobayashi 5	2,885 (1,124 – 7,406)	0,032	38,5	86,7	38,5	86,7
Egami	4,156 (1,625 – 10,628)	0,002	53,8	85	43,8	89,5
Sano	3,865 (1,515 – 9,856)	0,004	53,8	83,9	43,8	88,7
Formosa	1,702 (0,516 – 5,611)	>0,05	76,9	36,2	21,3	87,5
Harada	0,902 (0,234 – 3,478)	>0,05	84,6	13,8	18	80

Koroner arter anevrizması gelişimi açısından skrolama sistemleri incelenmiştir. Testlerin yüksek riskli olarak saptadıkları hastaların KAA gelişimi açısından risk analizleri yapıldığında hiçbir testin anlamlı düzeyde yüksek risk saptayamadığı tespit edilmiştir. Dört kesim değerli Kobayashi, 5 kesimli Kobayashi, Egami, Sano, Formosa ve Harada için özgüllük değerleri sırasıyla; %69,5, %81,4, %76,3, %76,8, %35,7 ve %15,5 olarak saptanmıştır. Vakalarımızda özgüllüğü en yüksek olarak saptanan test 5 kesim değerli Kobayashi olmuştur. Duyarlılığı en yüksek saptanan ise %92,9 ile Harada olmuştur. Diğer testlerden Formosa'nın duyarlılığı %64,3 olarak saptanmış ve diğerlerinin ise en yüksek %26,7 oldukları tespit edilmiştir. Testlerin negatif prediktif değerleri %77,6 ile 90 arasında izlenmiştir. Buna karşın pozitif prediktif değerlerin en yüksekliğinin %21 olduğu görülmüştür. Skrolama sistemlerinin KAA gelişimi ile ilişkili özellikleri Tablo 6.30'da özetlenmiştir.

Tablo 6.30. Skarlama Sistemlerinin Koroner Arter Anevrizması Gelişimi İle İlişkili Özellikleri

Skarlama Sistemi	OR (%95 Güven Aralığı)	p değeri	Duyarlılık %	Özgüllük %	Pozitif Prediktif Değer %	Negatif Prediktif Değer %
Kobayashi 4	0,860 (0,307 – 2,408)	>0,05	26,7	69,5	18,2	78,8
Kobayashi 5	0,722 (0,185 – 2,821)	>0,05	13,3	81,4	15,4	78,7
Egami	0,558 (0,140 – 2,221)	>0,05	13,3	76,3	12,5	77,6
Sano	0,920 (0,292 – 2,902)	>0,05	21,4	76,8	18,8	79,6
Formosa	0,957 (0,359 – 2,550)	>0,05	64,3	35,7	19,1	80
Harada	2,097 (0,307 – 14,319)	>0,05	92,9	15,5	21	90

7. TARTIŞMA

Kawasaki Hastalığı, 1967 yılında “Akut Febril Mukokutanöz Lenf Nodu Sendromu” adıyla Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından Japonya’da tanımlanmış olan, çoğunlukla 5 yaş altı çocuklarda görülen, akut başlangıçlı, kendini sınırlayan ve nedeni bilinmeyen ateşli bir hastalıktır (1, 2). Kardiyak etkileriyle önemli morbidite ve mortalite nedeni olan hastalık gelişmiş ülkelerde kazanılmış kalp hastalığının en sık nedenidir (3, 4).

Kawasaki Hastalığı ile ilgili yapılan uzun süreli ve geniş vaka serileri hastalık hakkındaki bilgi birikiminin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Ülkemizden de KH ile ilgili çok sayıda yayınlanmış vaka serisi bulunmaktadır. Kawasaki Hastalığı vaka serilerinden Uysal ve ark’nın Uludağ Üniversitesi’nden bildirdikleri 16 yıllık ve Özdemir ve ark’nın Ankara Üniversitesi’nden bildirdikleri 15 yıllık araştırmalar ülkemizden yayınlanmış en uzun süreyi inceleyen çalışmalardır (56, 57). Yılmaz ve ark’nın Dr. Behçet Uz Hastanesi’nden bildirdikleri 120 vakalık ve Aydın ve ark’nın Hacettepe Üniversitesi’nden bildirdikleri 100 vakalık çalışmalar en fazla hasta sayısını içeren vaka serileri olarak öne çıkmaktadır (66, 68). Çalışmamızda Ocak 1994 ile Aralık 2019 tarihleri arasındaki 81 hasta incelenmiştir. Araştırmamız 25 yıllık süresi ile ülkemizden bildirilen en uzun süreyi içeren çalışma olma özelliğindedir. Aynı zamanda 81 hastanın incelendiği serimiz ülkemizde yapılmış en fazla hastanın değerlendirildiği çalışmalardan biridir. Gelişmiş ülkelere bakıldığında ise neredeyse hepsinde KH’nin ulusal düzeyde sürekli olarak takip edildiği görülmektedir. Yıllık ulusal insidans ve hastalık hakkında daha ayrıntılı incelemeler bu sayede yapılabilmektedir. Ülkemizde yayınlanan seriler birçok hastanede hastalığa ait verilerin uzun süredir izlendiğini ve kaydedildiğini ortaya koymaktadır. Bu verilerin ulusal düzeyde birleştirilmesi ve sürekli olarak takip edilmesi ülkemizdeki hastalık durumunu anlamayı ve takip etmeyi sağlayacaktır. Aynı zamanda hastalık ile ilgili özelliklerin incelendiği çalışmaları da güçlendirecektir.

Kawasaki Hastalığı’nın indisansının yıllar içindeki seyri incelendiğinde hastalık tanınırlığı ve vaka takip sistemlerinin oturma dönemlerinde artış beklendiği görülmektedir. Bu aşamalar tamamlandıktan sonraki vaka insidanslarında ise farklı seyirler ortaya çıkmaktadır. Japonya ve Güney Kore verilerinde 2000 yılı sonrasında insidansla izlenen artış Amerika Birleşik Devletleri, Çin ve Avustralya’da görülmemektedir (4, 25, 29-34, 39-41, 49-52, 69). Çalışmamızda insidans oranı belirlenmemiştir. Vaka sayıları incelendiğinde 2002 yılı sonrasında vaka sayılarında artış izlenmiştir. Bu artışın nedeni olarak hastalık insidansının ülkemizdeki artışından ziyade hastalık tanınırlığının ülkemizdeki artışı, sevk edilen hastalarda artış, kayıt sistemlerindeki gelişmeler ve EKO imkanının yaygınlaşması ön planda

düşünülmektedir. Vaka serimizde 2016 yılında izlenen diğer yıllar ile uyumsuz artışın nedeni bilinmemektedir. Ülkemizdeki diğer vaka serilerinde 2016 yılında benzer artış bildirilmemiştir.

Kawasaki Hastalığı için kuzey yarım kürenin tropikal olmayan bölgelerinde mevsimsel döngüsü olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya koyulmuştur (76). Kış ve ilkbahar başlangıcında vakalarda artış saptanmıştır. Ülkemizden bildirilen serilerde de benzer özelliğin varlığı bazı çalışmalarda saptanmıştır (57, 64, 68). Bizim çalışmamızda ise en çok vakanın görüldüğü mevsim yaz olarak tespit edilmiştir. En fazla vakanın görüldüğü ay ise Temmuz olarak saptanmıştır. Çalışmamızda literatür verilene benzer mevsimsel örüntü saptanmamıştır. Kış döneminde benzer bulgularda sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonlarının düşünülmesi, yaz döneminde benzer enfeksiyonların daha az olması nedeniyle ayırıcı tanıda KH açısından daha dikkatli davranılması, hastalığın daha çok görüldüğü 5 yaş altı çocukların yaz döneminde de kreşlere devam etmesi ve bulaşıcı hastalıklara maruz kalmaya devam etmelerinin ve çalışmanın tek merkezdeki verileri incelemesinin kısıtlılığının bu farklılığın nedenleri olabileceği düşünülmüştür. Fakat yine de tam olarak anlaşılamamış olan bu durum için daha geniş, çok merkezli veya ulusal çalışmalar ülkemizdeki mevsimsel örüntü açısından aydınlatıcı olacaktır.

Kawasaki Hastalığı ile ilgili ulusal epidemiyolojik veriler ve daha kısıtlı serilerde genel olarak hastalığın erkeklerde kızlara göre 1,5-1,7 kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir (3). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer şekilde erkek kız hasta oranı 1,4-1,88 olarak izlenmiştir (56, 57, 66-68). Çalışmamızda da literatür verileri ile benzer şekilde erkek kız hasta oranı 1,7 olarak tespit edilmiştir.

Kawasaki Hastalığı sıklıkla 5 yaş altında görülmektedir. Kawasaki Hastalığı tanısı alan vakaların %76'sının 5 yaş altında olduğu saptanmıştır (3). Literatürde bildirilen hastalardaki ortalama yaşı 27-45 ay aralığında olduğu izlenmiştir (34, 41, 75). Türkiye'den yayınlanan serilerde de benzer şekilde vakaların çoğunluğunun 5 yaş altında olduğu ve ortalama tanı yaşının 24-38 ay aralığında olduğu belirtilmiştir (56, 57, 66-68). Çalışmamızda incelenen hastaların %77,8'inin 5 yaş altında olduğu tespit edilmiştir. Ortanca tanı yaşı 31 ay (1,5 ay-12 yıl) olarak saptanmıştır. Çalışmamızın bu sonuçları literatür verileri ile benzerlik göstermektedir.

Kawasaki Hastalığı'nın daha sık görüldüğü yaş ve cinsiyet özelliklerinden ayrı olarak farklı yaş gruplarına ve cinsiyete göre hastalık özellikleri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Hastalık daha sık erkek çocuklarda görülmektedir. Aynı zamanda bazı araştırmacılar erkek hastaların prognozlarının daha kötü olabileceği yönünde veriler yayınlamıştır ve erkek olmayı risk faktörü olarak değerlendirmiştir (168). Meta analizlerde de erkek cinsiyet KAA gelişimi açısından risk faktörü olarak saptanmıştır (178, 179). Çalışmamızda cinsiyetler karşılaştırıldığında komplet ve inkomplet KH tanısı alma, IVIG'e direnç ve KAA gelişimi açılarından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda cinsiyetler arasında

kızlarda aseptik menenjitin (kızlarda %11,1 ve erkeklerde %0, $p<0,05$) daha sık görülmesi ve kız hastalardaki ortalama Cl değerin (kızlarda 103,4 mmol/L ve erkeklerde 101,3 mmol/L, $p=0,03$) yüksekliği dışında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatür bilgileri yaş açısından değerlendirildiğinde yaşın daha küçük olmasının prognoz açısından olumsuz bir etken olduğu öne sürülmüştür ve metaanalizlerde de bu hipotezler desteklenmiştir (162, 164, 168, 178, 179). Çalışmamızda incelenen vakalar değerlendirildiğinde inkomplet KH vakalarının komplet KH vakalarından yaşça daha küçük olduğu (inkomplet KH tanısı alanlarda ortalama yaş 1,58 (0,13-8,23 yıl), komplet KH tanısı alan vakalarda ortalama yaş 3,27 (0,55-12 yıl) ve $p=0,007$) tespit edilmiştir. İntravenöz immünglobüline direnç ve KAA gelişimi açısından ise yaş açısından çalışmamızdaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İncelediğimiz hastalar 5 yaş altı ve üstü ayrılarak değerlendirildiğinde de komplet ve inkomplet KH tanısı alma, IVIG'e direnç ve KAA gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde yaş ile ilgili olarak öne çıkan diğer özellikler de 6 ay ve altında olmak ve 12 ay ve altında olmaktır (178, 179). Çalışmamızda incelenen hastalar 6 ay ve 12 ay altında olma özelliklerine göre IVIG direnci ve KAA gelişimi açısından değerlendirildiğinde, 6 ay ve altı olmak ile KAA gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Altı ay ve altı grupta KAA gelişme oranı anlamlı seviyede yüksektir ($p=0,01$) ve 6 ay ve altı yaş grubunda olmak KAA gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır (OR: 5,200 – %95 güven aralığı: 3,300-8,195 – $p=0,001$). Altı ay altında olmak ile IVIG direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede ilişki saptanmamıştır. On iki ay ve altında olmak ise ne IVIG direnci ile ne de KAA gelişimi ile ilişkili saptanmamıştır.

Kawasaki Hastalığı çoğunlukla 5 yaş altında görülmekle birlikte her yaşta görülmektedir. Literatürde bildirilmiş en geç hasta 12 günlüktür (180). Çalışmamızda ise en küçük hasta 45 günlük bir hastaydı. Ateş nedeniyle yatırılan hastanın takibinde inkomplet KH tanısı aldığı saptandı. Vakanın IVIG tedavisine dirençli olduğu ve 2. doz IVIG sonrasında ise hastalık kontrol altına alındığı görüldü. En küçük hasta olarak tespit edilen bu vakada 4 adet KAA geliştiği ve takiplerde tüm anevrizmalarda gerileme olduğu tespit edildi.

Kawasaki Hastalığı'nda ateş dışında en sık görüldüğü bilinen tanı kriteri olan klinik özellikler vakaların %90'ından fazlasında görülen oral değişiklikler ve konjonktivit bulgularıdır (3). Çalışmamızda tanı kriterleri arasından hastalarımızda en sık izlediğimiz klinik özellikler oral değişiklikler olarak saptandı. Oral değişiklikleri konjonktivit ve döküntü izlediği tespit edildi. El ayak değişiklikleri ise vakalarımızda en nadir görülen tanı kriteriydi. Servikal lenfadenopati ise %30 oranında en az görülen tanı kriteri olma bilgisi literatürde yer almaktayken çalışmamızda servikal lenfadenopati vakalarımızın %69,1'inde görülmüştür (3).

Tanı kriteri olan klinik özelliklerin görülme sıklığı genel olarak literatür ile benzer özellik göstermesine karşın hastalarımızda servikal lenfadenopati literatüre göre belirgin daha yüksek oranda izlenmiştir. Servikal lenfadenopatinin çalışmamızda daha sık görülmesinin nedeni olarak hastalık tanı kriterlerinde yer alması nedeniyle, daha küçük veya bilateral lenfadenopati mevcudiyeti durumlarında da hastalık tanı kriterinin mevcut olduğu yönünde yorum yapılmış olabileceği yönünde yanlışlık olabileceği düşünülmüştür.

Kawasaki Hastalığı'nda tüm hastalarda ateş görülmektedir. Hastalarımızın da tamamında ateş görülmüştür. Ateş süresi gerekliliğinin hastalığın mevcut tanımlanmasında 5 gün veya daha uzun süren ateş şeklinde belirlenmiş olmasıyla birlikte diğer tanı kriterlerinin olması durumunda 5 günden önce tanının konularak tedavinin başlanabileceği alt bilgisi de bulunmaktadır (3). Çalışmamızda izlenen hastalardan 1'inde ateş 5 gün olmadan KH tanısı konularak tedavi başlanmıştır. Kawasaki Hastalığı'nda ateş başlamadan önceki 10 gün içinde sıklıkla farklı klinik bulguların saptandığı çalışmalarda saptanmıştır (110). Bizim araştırmamızda vakaların %13,6'sında ateş öncesinde farklı klinik bulgular izlenmiştir. Bu hastalarda ilk ortaya çıkan belirtiler, boyunda şişlik (%36), öksürük (%18), burun akıntısı (%18), döküntü (%18) ve baş ağrısı (%9) olarak tespit edilmiştir.

Kawasaki Hastalığı tanı kriterleri içinde yer almamakla birlikte hastalarda görülebilen klinik özellikler literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında, en sık görülen klinik özelliklerden, %50-80 oranında görülen steril pyürinin vakalarımızda sadece %37 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (108). Benzer şekilde sık görülen BCG aşı yeri bulguları %35 oranında görülmesine karşın vakalarımızda %17,3 oranında izlenmiştir (107). Çalışmamızda incelenen hastalarda en sık tespit edilen tanı kriteri dışı klinik özellikler ise KC enzimlerinde yükseklik ve steril pyüri olmuştur. Artritin literatürde %5 oranında görüldüğü bildirilmiştir (109). Hastalarımızda %2,5 oranında görülmüştür. Literatürde de nadir görüldüğü bildirilmiş olan pankreatit, sensörinöral işitme kaybı, üveit ve makrofaj aktivasyon sendromu vakalarımızda hiç görülmemiştir.

Kawasaki Hastalığı'nda tanıyı koymada patognomonik özellikte laboratuvar tetkikleri olmasa da tanıyı destekleyen, ayırıcı tanıda faydalı olan ve inkomplet KH tanısı koymada kullanılan özellikler bulunmaktadır. Kawasaki Hastalığı'nda nötrofil hakimiyetinde BK yükselmesi beklenir. Nötrofiller incelendiğinde de immatür hücrelerde artış beklenir. Çalışmamızda incelenen vakalarda BK ortalama değeri $16390/\text{mm}^3$ ($4300-35900/\text{mm}^3$) ve ortalama nötrofil oranı ise $66,56 \pm 17,43$ olarak saptanmıştır. Vakalarımızda BK yüksekliği görülmekle beraber nötrofil hakimiyeti daha belirgin şekilde öne çıkmıştır. Vakaların periferik yayma inceleme sonuçlarına ulaşılamaması nedeniyle nötrofillerdeki immatür hücre oranı ile ilgili yorum yapılamamaktadır. Trombosit sayısında ise KH seyri sırasında ikinci haftada artış ve üçüncü haftada zirve beklenmektedir. Çalışmamızda incelenen hastalarda tedavi öncesi

trombosit ortanca değeri $360000/\text{mm}^3$ (58000-1118000) iken zirve trombosit ortanca değeri $651000/\text{mm}^3$ (183000-1126000) olarak tespit edilmiştir. Vakalarımızda hastalık bilgisine benzer şekilde trombosit sayısında yükselme görülmüştür. Kawasaki Hastalığı'nda CRP ve ESH parametrelerinde yükselme hem tanıyı destekleme hem de inkomplet KH tanısını koymada yardımcı özelliklerdir. Hastalarımızda da CRP ve ESH'de yükseklik izlenmiştir, ortalama CRP $137\pm89,27$ mg/L ve ortalama ESH $83,46\pm36,61$ mm/s olarak tespit edilmiştir. Kawasaki Hastalığı'nda görülebilen diğer laboratuvar özellikler arasında hipoalbuminemi, hiponatremi ve KC enzimlerinde yüksekliktir. Çalışmamızda KC enzimlerinde yükseklik önemli oranda görülmüştür ve tanı kriteri olmayan klinik özellikler arasında en sık görülen özellik olmuştur. İnkomples KH tanısı konulmasında da rol oynayan ALT'nin vakalarımızdaki ortalaması $107,34\pm165,31$ U/L olarak saptanmıştır. Hipoalbuminemi ve hiponatremi hastalarımızda nadir görülen bulgular olarak tespit edilmiştir. Albüminin 3 g/dL ve altında olması inkomplet KH tanısında yardımcı olabilmekteyken vakalarımızın ortalama albümin değeri $3,1\pm0,57$ g/dL olarak izlenmiştir. Karaciğer enzim yüksekliğine benzer şekilde Hb düşüklüğü de KH'da görülen bir bulgudur. Hastalarımızın Hb ortalaması $10,1\pm1,37$ g/dL olarak izlenmiştir. Çalışmamızda az sayıda hastanın plazma lipid düzeyleri ve NT- Pro BNP tetkik edilmiş olması nedeniyle bu konuda incelememiz kısıtlılık göstermektedir. Bu hastaların plazma lipid düzeylerinde ve NT- Pro BNP parametrelerinde belirgin yükseklik izlenmemiştir. N-terminal prohormon brain natri üretik peptitin tanısal yönde kullanımı yönünde var olan çalışmalar nedeniyle daha sonra takip edilecek hastalarda rutin olarak tetkikin alınması vakalarımızda ilerleyen çalışmalarda bu hipotezin test edilmesi konusunda yardımcı olacaktır.

Kawasaki Hastalığı tanı kriterlerinin tamamının karşılandığı durumda komplet ve karşılanmayarak destekleyici verilerle tanı aldığı durumda inkomplet KH adını almaktadır. Çalışmamızda %69,1'lik oran ile vakaların çoğunun komplet KH olduğu saptanmıştır. İnkomples KH'ı ise vakaların %30,9'unu oluşturmaktadır. Literatürde de inkomplet KH oranlarının çalışmamıza benzer şekilde %20-30 aralığında olduğu görülmektedir (5, 17, 52).

İnkomples KH tanısı destekleyici klinik özellikler ile konulmaktadır. Çalışmamızda incelenen inkomplet KH vakalarında en sık görülen destekleyici klinik özellikler ishal, kusma, karaciğer enzimlerinde yükseklik, şiddetli irritabilite, steril pyüri ve kasıklarda deskuamasyon olmuştur. Hastalarımızda sık görülen bu bulgulardan sadece karaciğer enzimlerinde yükseklik yaklaşım algoritmalarında kendine yer bulmuş bir özelliktir (3). İlerleyen zamanlarda daha geniş çalışmalar ile inkomplet KH tanısı koymada yardımcı olabilecek ek klinik özelliklerin algoritmalara eklenebileceği düşünülmektedir.

İnkomples KH tanı ile izlenen hastalarda KAA gelişimi daha sık izlenmektedir (132). Çalışmamızda incelenen hastalarda komplet ve inkomplet KH vakaları arasında KAA gelişimi

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda 5 yaş altı hastalarda inkomplet KH vakalarında KAA gelişimi komplet KH vakalarına göre daha sık izlenmiştir (5 yaş altı inkomplet KH vakalarında %36,4 oranında KAA gelişimi izlenirken komplet KH vakalarında %14,6 oranında izlenmiştir ve $p<0,05$). Beş yaş üstü hastalarda ve cinsiyete göre incelenen vakalarda ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde mevcut olan bilgiyi çalışmamızdaki 5 yaş altı hastaların sonuçları destekler nitelikte bulunmuştur. İntravenöz immünglobülin tedavisine direnç açısından incelendiğinde ise vakalarımızda komplet ve inkomplet KH vakaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Kawasaki Hastalığı'nda koroner arter tutulumu hem morbidite ve mortaliteden sorumludur hem de hastalık için tanısal özellik taşımaktadır. Koroner arter anevrizması gelişim oranı IVIG tedavisi öncesinde %23 iken, tedaviye yüksek doz IVIG eklenmesi sonrasında %4 oranına gerilemiştir (121). Güncel verilere bakıldığında KAA gelişme oranları ile ilgili %2,7-16,7 aralığında farklı ulusal veriler bulunmaktadır (5, 16, 23, 25, 52). Türkiye'den bildirilen serilerde ise Aydın ve ark %31, Topçu ve ark %26,5, Uysal ve ark %38,6 ve Yılmaz ve ark %29 KAA gelişim oranları saptamışlardır (57, 66-68). Çalışmamızda ise izlenen hastaların %22,2'sinde KAA geliştiği görülmüştür. Vakalarımızda KAA gelişim oranı literatür verilerine göre değerlendirildiğinde uluslararası verilere göre yüksek, Türkiye'den bildirilen serilere göre ise daha düşük bulunmuştur. Çalışmadaki vakalar (tanı alma süresi genel dağılıma göre çok uzun olan, dış merkezden gelen, 23'üncü ve 25'inci günlerde tanı alan iki vaka çıkarılarak) incelendiğinde, ortalanca tanın gününün 6 (3-13) olduğu vakaların %61,1'inin 5-7 gün arasında tanı aldığı izlendi. Çalışmada izlenen hastaların tamamının tedavisi tanı gününde yapılmıştır. Tanı veya tedavide gecikme saptanmamıştır. İzlenen vakaların tümünde uluslararası standart protokol olan tedavi uygulanmıştır. Vakalarımızda görülen komplet KH oranında da literatüre göre yükseklik mevcut değildir. Ülkemizden yayınlanan vakaların kısıtlı seriler şeklinde olması bu bilginin yorumlanması konusunda kısıtlılık oluşturmaktadır. Hastalığın temel mortalite ve morbidite nedeni olan KAA gelişimi ile ilgili daha sağlıklı yorumlar yapılabilmesi için daha geniş ve ulusal çapta verileri içeren prospektif çalışmalar daha faydalı olacaktır.

Kawasaki Hastalığı'nda KAA gelişimi prognozu belirleyen en önemli durumdur. Çeşitli çalışmalarda KAA gelişen hastalar bu nedenle incelenmekte ve KAA geliştiren hastalar tanı anında öngörülmeyle çalışılmaktadır. Bu hastalar erken ve doğru öngörülebilirse farklı tedavi yöntemlerinin ilk tedavi olarak kullanılabileceği ve hastalık prognozunda iyileşme olabileceği düşünülmektedir. Literatür verileri incelendiğinde KAA gelişimi olan vakalarda klinik özellik olarak öne çıkan risk faktörü mevcut değildir. Bizim çalışmamızda klinik özellikler arasından "makülopapüler döküntü, diffüz eritrodermi veya eritema multiforme benzeri döküntü" belirtisi, KAA gelişen hastalarda daha az sıklıkta görülmüştür (KAA gelişimi olanlarda %60,9

oranında ve KAA gelişmeyen hastalarda ise %89,7 oranında izlenmiştir, $p<0,05$). Diğer tanı kriteri olan klinik özellikler veya tanı kriteri olmayan fakat KH'da görülebilen klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda incelenen hastalarda kapak patolojileri KAA gelişen hastalarda %35 oranında ve KAA gelişmeyenlerde %11,1 oranında görülmüştür ve kapak patolojileri KAA gelişen grupta istatistiksel olarak da anlamlı şekilde KAA gelişmeyen gruba göre daha sıktır ($p<0,05$). Belirtilen klinik özelliklerin KAA gelişimini öngörmeye yardımcı parametreler olarak kullanılabilmeleri yönünde yeni çalışmalar faydalı olacaktır. Koroner arter anevrizması gelişmesi için risk faktörlerinde laboratuvar özellikler öne çıkmaktadır. Beyaz küre ve CRP yükseklikleri meta analizlerde KAA gelişimi ile ilgili öne çıkan laboratuvar özellikler olarak belirtilmişlerdir (178, 179). Çalışmamızda KAA gelişimi olan hastalar incelendiğinde BK ve CRP'nin KAA gelişimi olan hastalarda KAA gelişimi olmayan hastalara göre daha yüksek olsa da gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı seviyede olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda incelenen laboratuvar parametreleri arasında ESH, KAA gelişenlerde anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. Koroner arter anevrizması gelişimi olan grupta ortalama ESH $99,1\pm38,4$ mm/s iken KAA gelişmeyen grupta $79,2\pm35,2$ mm/s olarak izlenmiştir ($p<0,05$). Literatürde KH'da ESH yüksekliği ile KAA gelişimi arasında belirgin ilişki öne çıkmamaktadır, zayıf ilişkiler bildirilse de geniş serilerden elde edilecek yeni veriler ile desteklenerek incelenmesi uygun olacaktır (149).

Kawasaki Hastalığı'nda kalp tutulumu tüm bölgelerde olabilir. Endokardiyal tutulumun bir şekli kapak patolojileridir. Kapak patolojilerinden en sık mitral kapak tutulumu görülmektedir. Vakaların %23 kadarında beklenmektedir (116). Çalışmamızda kapak patolojisi vakaların %13'ünde saptanmıştır. Hastalarımızda da literatüre benzer şekilde en sık mitral kapak tutulumu (kapak tutulumu olanların %84'ü) olduğu tespit edilmiştir. Aort kökünde dilatasyon şeklinde aort kapağı etkilenmesi vakaların %1 kadarında izlendiği literatürde bildirilmiştir (116, 119). Çalışmamızda aort kökü dilatasyonu vakaların %1,2'sinde saptanmıştır. Koroner hastalığında nadir görülen miyokard enfarktüsü ve KH şok sendromu hiçbir hastada olmadığı tespit edilmiştir. Kawasaki Hastalığı'nda perikardiyal tutulum hafif perikardiyal sıvıdan ciddi perikardite kadar değişebilmektedir ve sıklıkla hafif perikardiyal effüzyon şeklinde olmaktadır (3). Çalışmamızda izlenen hastaların da %10'unda perikardiyal tutulum görülmekle birlikte çoğu perikardiyal efüzyon şeklindedir (vakaların %8'i).

Çalışmamızda hastaların %50,6'sından etiyolojik inceleme için solunum yolu örneği alındığı tespit edilmiştir. Örnek alınma sıklığının bu seviyede kalması tetkikin kullanıma girmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. 2013 yılı öncesinde tanı almış 37 hastanın sadece 1'inden örnek alınmış iken, 2013 sonrasında tanı almış olan 44 hastanın ise %90,9'undan örnek

alınmış olması bu düşüncüyü desteklemektedir. Hastalığın etiyolojisinde enfeksiyöz etkenlerin rol oynayabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda örnek alınıp SYVP çalışılan hastaların %36,5'inde etken saptanmakla birlikte etiyoloji ile ilgili yorum yapmak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kawasaki Hastalığı tedavisinde kullanılan temel tedavi yüksek doz IVIG'dir. Çalışmamızda izlenen hastaların tamamına yüksek doz IVIG tedavisi verilmiştir. Sadece 1 hastada tedavi başlangıcında IVIG nedeni anaflaksi gelişmesi nedeniyle tedavi kesilmiştir. İntravenöz immünglobülinin hemolitik anemi, alerjik reaksiyon ve aseptik menenjit gibi yan etkileri olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda tedavi uygulanan vakalarda 1 hastada hafif alerjik reaksiyon, 1 hastada anaflaksi ve 1 hastada hemolitik anemi geliştiği görülmüştür. İntravenöz immünglobülin tedavisi sonrası hastalığın kontrol altına alınamadığı dirençli vakalarda ikinci doz IVIG, steroid, infliksimab, siklosporin, anakinra veya siklofosfamid tedavileri kullanılabilmektedir. Çalışmamızda izlenen IVIG'e dirençli hastaların tamamı ikinci doz IVIG'e yanıt vermiştir ve diğer tedaviler uygulanmamıştır.

Kawasaki Hastalığı'nda hastaların %85'inde IVIG sonrasında klinik düzelme beklenir. Hastaların %15'inde IVIG tedavisinin bitiminden 36 saat sonra ateş devam eder ve IVIG'e dirençli olarak tanımlanan bu hastalarda dirençli vaka tedavisi uygulanır (3). Çalışmamızda incelenen hastaların %84'ünde IVIG tedavisi sonrasında hastalık kontrol altına alınmıştır. Vakalarımızın %16'sının ise yüksek doz IVIG'e dirençli olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda incelenen hastalarda görülen IVIG tedavisine direnç oranı literatür bilgisi ile uyumludur.

Kawasaki Hastaları'nda IVIG tedavisinin kullanılmaya başlanması ile KAA görülme oranlarında önemli azalma olmuştur (80, 81). Tedavi sonrasında da IVIG tedavisine dirençli hastalar, hastalığın en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan KAA gelişimi açısından risk taşımaktadırlar (3, 132). Bu nedenle IVIG tedavisine dirençli olan hastaların incelenmesi ve bu hastaların öngörülmesi önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. İntravenöz immünglobülin direnci ile KAA gelişimi arasındaki bu önemli ilişki çalışmamızda incelenen hastalarda araştırıldığında, IVIG'e dirençli hastalarda KAA gelişimi daha yüksek oranda olsa da (IVIG'e dirençlilerde KAA gelişim oranı %38,5 iken IVIG'e yanıt verenlerde %25) gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Çalışmamızda incelenen hastalar yaş ve cinsiyet alt gruplarına ayrılarak IVIG direnci ile KAA gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Hastalarımızda IVIG'e direnç ile KAA gelişimi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede olmayışının nedeni olarak vaka sayısının kısıtlılığı düşünülmektedir. Daha geniş çalışmalarda literatürle uyumlu olan verinin istatistiksel olarak da anlamlı şekilde desteklenebilme ihtimali mevcuttur.

İntravenöz immünglobülin tedavisine dirençli hastaların incelendiği çalışmalarda çeşitli klinik ve laboratuvar özellikler risk faktörü olarak ortaya sürülmüştür. Lenfadenopati, polimorfik ekzantem, anüs çevresindeki değişiklikler ve artrit öne sürülen bazı klinik özelliklerdir (145-147). Çalışmamızda incelenen hastalardan IVIG'e dirençli hastaların klinik özellikleri incelendiğinde tanı kriteri olan özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan olmamıştır. İntravenöz immünglobülin tedavisine duyarlı ve dirençli vaka grupları tanı kriterleri dışındaki klinik bulgular açısından incelendiğinde karaciğer enzimlerinde yükseklik IVIG tedavisine dirençli vakalarda daha sık saptanmıştır (IVIG tedavisine duyarlıların %40'ında saptanırken, IVIG tedavisine dirençlilerin ise %76,9'unda izlenmiştir, $p<0,05$) Diğer klinik özellikler açısından gruplar arası izlenen farklar istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildir.

İntravenöz immünglobüline dirençli hastalarda literatürde risk faktörü olarak saptanan laboratuvar özelliklerden BK yüksekliği, nötrofil oranı yüksekliği, Hb düşüklüğü, trombosit sayısının tedavi öncesi düşüklüğü ve zirve trombosit sayısının yüksekliği önde gelen hematolojik parametreleri oluşturmaktadır (148, 149, 151). İntravenöz immünglobülin direnci ile ilişkili diğer laboratuvar özellikler; ESH, TB, ALP, LDH ve CRP yüksekliği; albümin ve Na albümin düşüklüğüdür (66, 145, 146, 152, 153). İntravenöz immünglobülin direnci risk faktörleri ile ilgili meta analizlerden birinde ESH yüksekliği, Hb düşüklüğü ve tedavi öncesi trombosit düşüklüğü öne çıkmıştır (133). Bir diğer meta analizde ise; yüksek TB, BK, proBNP, AST, ALT, CRP ile düşük Na ve albümin IVIG direnci öngörüsü açısından anlamlı bulunmuştur (177). Çalışmamızda incelenen IVIG'e dirençli hastaların laboratuvar özelliklerine bakıldığında IVIG tedavisine dirençli vakalarda GGT, TB ve DB değerleri duyarlı vakalara göre anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (dirençli vakalarda GGT ortalama değeri 110 U/L iken duyarlı vakalarda 52 U/L olarak izlenmiştir ($p<0,05$), TB dirençli vakalarda ortalama 0,61 mg/dL iken duyarlı vakalarda 0,44 mg/dL olarak saptanmıştır ($p<0,05$), DB ortalama değerleri ise dirençli vakalarda 0,38 mg/dL, duyarlı vakalarda 0,14 mg/dL olarak izlenmiştir ($p<0,05$)). Diğer parametrelerde gruplar arasında saptanan farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde öne çıkan laboratuvar parametrelerine daha yakından bakıldığında IVIG dirençli hastalarda IVIG duyarlı hastalara göre Hb düşüklüğü, BK yüksekliği, nötrofil oranı yüksekliği, tedavi öncesi trombosit düşüklüğü, zirve trombosit sayısı yüksekliği, ALT yüksekliği ve albümin düşüklüğü görülmekle birlikte bu parametreler için yapılan istatistiksel incelemeler farklılığın anlamlı seviyede olmadığını göstermiştir. C-reaktif protein ve ESH ise literatür bilgisi ile uyumsuz olarak IVIG duyarlı vakalarda dirençli vakalara göre daha yüksek saptanmıştır fakat farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Literatürde öne çıkan AST, Na, LDH ve ALP incelendiğinde de anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamız literatür

verilerinden TB ile ilgili bilgiyi desteklemekle beraber, KC enzimlerini ayrı ayrı değerlendirmek yerine KC enzimlerinde yükseklik olmasının IVIG'e dirençli hastalar açısından risk faktörü olduğu bilgisini ek olarak öne sürmektedir. İlerleyen zamanlarda yeni çalışmalarla KC enzim yüksekliği ile IVIG direnci ilişkisinin test edilmesi faydalı olacağı düşünülmektedir.

Kawasaki Hastalığı ile ilgili çalışmalarda IVIG direnci ve KAA gelişimi açısından risk faktörleri olarak incelenen parametreler arasında AST/ALT oranı, NLO ve TLO da bulunmaktadır. Hem gruplar arası farklılıkların incelendiği hem de çeşitli kesim değerlerinin araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır (154, 155). Mevcut çalışmaların derlendiği meta analizde ise henüz bu parametreler ile ilgili yeterli veri olmadığı ve mevcut sonuçların bu parametrelerin kullanımını kesin olarak desteklemediği sonucuna ulaşılmıştır (156). Çalışmamızda da bu parametreler incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ve önerilen kesim değerlerinin hastalarımızda kullanıma uygun olmadığı görülmüştür.

Bazı KH vakaları sadece ateş ve lenfadenopati bulguları ile başvurarak ayırıcı tanıda zorluk, tanı gecikmesi ve tedavi gecikmesi zorluklarıyla sıklıkla karşılaşmaktadır. Lenf nodu öncelikli KH olarak tanımlandırılan bu hasta grubu sıklıkla daha kötü hastalık sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda izlenen vakaların %12'sinin lenf nodu tutulumu öncelikli KH olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda tespit edilen lenf nodu tutulumu öncelikli vakalarda inkomplet hastalık görülme sıklığı, IVIG tedavisine direnç sıklığı, KAA gelişim sıklığı, hastane yatış süresi, tanı yaşı ve diğer klinik özellikler açısından diğer hastalar ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamız bulguları bu hasta grubunun kötü prognozla ilişkili olmadığı ve diğer hastalardan farklı olmadığı yönünde sonuçlanmıştır.

Kawasaki Hastalığı tedavisinin standardize edilmesi sonrasında ölen hasta sayılarında belirgin azalma izlenmiştir. Güncel ulusal verilerde ve serilerde ölen hasta sayıları çok az olarak belirtilmektedir (20, 52, 84). Türkiye'den bildirilen önde gelen serilerde de kaybedilen vaka bildirilmemiştir (57, 66, 67, 86). Bizim incelememizde de KH ile izlenen hastalardan ölen olmamıştır.

Kawasaki Hastalığı tedavisinde yüksek doz IVIG ile yakalanan başarı sonrasında yeni hedefler ortaya çıkmıştır. İntravenöz immünglobülin tedavisine dirençli hastaları ve KAA geliştiren hastalar incelenerek bu hastaları önceden tespit edebilmek için risk faktörleri saptanmaya çalışılmaktadır. Bu hastaların erken öngörülmesi ile farklı tedavilerin daha erken kullanılabileceği ve hastalığa ait mortalite ve morbiditenin azaltılması amaçlanmaktadır.

Hastalığın tedavisinin başlandığı günün, hastalığın dördüncü günü ve öncesi olması ve onuncu günü ve sonrası olması risk faktörü olarak incelenmiştir. İntravenöz immünglobulinin hastalığın dördüncü günü ve öncesinde verilmiş olmasının IVIG tedavisine dirençli olma arasında ilişki saptanmıştır (133). Çalışmamızda incelenen hastalarda da tedavinin hastalığın

dördüncü gününden önce verilen hastalarda IVIG direnci istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranda izlenmiştir (Erken tedavi alanlarda IVIG direnci %50 oranında, diğer hastalarda %12,7 oranında, $p<0,05$) (OR: 3,938- %95 güven aralığı: 1,607-9,649 – $p<0,05$). Bu ilişkinin nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da literatürde, hastalığın dördüncü günden önce tanı alıp tedavisinin başlanacak kadar ağır seyretmesi, inflamasyonun tedavi sonrasında da devam ediyor olması nedenleri öne sürülmüştür (133). Çalışmamızda izlenen hastalardaki veriler literatür bilgilerini destekler niteliktedir. Tedavinin hastalığın dördüncü gününden önce verilmiş olması ile KAA gelişimi arasında hastalarımızda ilişki saptanmamıştır. İntravenöz immünglobülin tedavisinin hastalığın onuncu gününden sonra verilmesi özelliği incelendiğinde ise IVIG direnci açısından fark saptanmazken, KAA gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Tedavisini onuncu günden sonra alan hastaların %80'inde KAA gelişimi izlenmiş, diğer hastaların ise %15,9'unda KAA gelişimi izlenmiştir ($p<0,01$). Tedavinin onuncu günden sonra verilmesi KAA gelişimi açısından risk faktörü olarak saptanmıştır (OR: 5,018 – %95 güven aralığı: 2,500-10,074 – $p=0,001$). Çalışmamızda saptanan bu veri literatür bilgileri ile benzer niteliktedir (134).

İntravenöz immünglobulin direnci ve KAA gelişimini öngörmek için çeşitli parametrelerin birleştirildiği skorum sistemi geliştirilmiştir. Hastalığın tanımlandığı ilk yıllarda kime IVIG tedavisi verilmesi gerektiğini saptamak için kullanılan bu skorum sistemleri, günümüzde kimin daha ileri tedavi ihtiyacı olabileceğini öngörmeye çalışmaktadır. Günümüzde önde gelen skorum sistemleri Kobayashi, Egami, Sano, Formosa ve Harada skorum sistemleridir (162-165, 167, 168). Skorum sistemleri geliştirilmeleri sonrasında dünyanın çeşitli ülkelerinde test edilerek farklı popülasyonlara uyumları incelenmiştir. Kobayashi skorumunun Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş çalışmalarda etkinliği gösterilirken İngiliz popülasyonu için uygun olmadığı sonucuna varmıştır (169-171). Avrupa kaynaklı çalışmalarda ise skorum sistemlerinin popülasyonlarına uygun olmadığı sonucuna varılmıştır (134, 174, 175). Türkiye'den ise Aydın ve ark Kobayashi, Harada, Formosa ve Egami skorum sistemlerini incelemiş, kendi popülasyonlarında kullanıma uygun olmadığı sonucuna varmıştır (176). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda da Kobayashi (4 ve 5 kesim değerleri ile), Egami, Sano, Formosa ve Harada skorum sistemleri incelenmiştir. Skorum sistemleri hem tarama testi olarak hem de risk faktörü olarak yorumlanma açılarından incelenmiştir. İntravenöz immünglobülin direnci açısından bakıldığında, skorum sistemlerinden Kobayashi, Egami ve Sano skorum sistemlerine göre yüksek riskli olarak belirlenmiş olmanın IVIG direnci açısından yüksek riskli olduğu saptanmıştır (IVIG direnci açısından; Kobayashi 4 için OR: 3,709 – %95 güven aralığı: 1,356-10,075 – $p<0,01$; Kobayashi 5 için OR: 2,885 – %95 güven aralığı: 1,124-7,406 – $p<0,05$; Egami için OR: 4,156 – %95

güven aralığı: 1,625-10,628 – $p<0,01$; Sano için OR: 3,865, %95 güven aralığı: 1,515 – 9,856– $p<0,01$). Testlerin IVIG direnci açısından özgüllüklerine bakıldığında Kobayashi, Egami ve Sano testlerinin %76,7-%86,7 aralığında yüksek özgüllüklerinin olduğu tespit edilmiştir. Fakat özgüllükleri daha yüksek olan bu testlerin duyarlılıklarının %38,5-%61,5 aralığında olduğu saptanmıştır. Özgüllükleri %13,8-%36,2 olan Formosa ve Harada skorlama sistemlerinin ise duyarlılıkları %76,9-%84,6 olarak izlenmiştir. İntravenöz immünglobülin tedavisine direnç açısından tüm skorlama sistemlerinin negatif prediktif değerleri %80-%90,2 aralığında olsa da pozitif prediktif değerleri %18-%43,8 aralığında saptanmıştır. Kobayashi, Egami ve Sano skorlama sistemlerinin hastalar için IVIG direncini öngörmek için risk faktörü olarak kullanılabilecekleri saptanmıştır. Koroner arter anevrizması gelişimi açısından skorlama testleri incelendiğinde ise testlerden hiçbirinin risk faktörü olarak kullanılmaya uygun olmadığı saptanmıştır. Skorlama testlerinin KAA gelişimi açısından özgüllüklerine bakıldığında, Kobayashi, Egami ve Sano testlerinin %69,5-%81,4 aralığında olan özgüllükleri olduğu izlenmiştir, fakat bu testlerin duyarlılıkları %13,3-%26,7 aralığındadır. Özgüllükleri düşük olan Formosa ve Harada skorlama sistemlerinin ise duyarlılıkları %64,3 ve %92,9 olarak izlenmiştir. Skorlama sistemlerinin KAA gelişimi açısından negatif prediktif değerleri %77,6-%90 aralığında, pozitif prediktif değerleri ise %12,5-%21 aralığında saptanmıştır. Skorlama sistemleri KAA gelişimi açısından risk faktörü olarak da popülasyonumuzda kullanıma uygun olmadığı saptanmıştır. Skorlama sistemlerinin IVIG direncini ve KAA gelişimini öngörmek açılarından tek başlarına tarama testi olarak kullanılıp kullanılamayacakları konusunda karar vermek için gelecekte daha geniş seriler ile tekrar değerlendirilmeleri uygun olacaktır.

Özetle çalışmamız 25 yıllık süre ve 81 hasta ile ülkemizden bildirilmiş olan en uzun süreli ve en geniş çalışmalardan biridir. Çalışmamızda 1,7 olan erkek kız oranı ve vakaların %76'sının 5 yaş altı olması şeklinde literatür ile benzer özellikte olan KH'nin ülkemizdeki epidemiyolojik özellikleri ortaya konulmakla beraber, yazın daha fazla vakanın görüldüğü mevsimsel örüntü özelliği ile ulusal çalışmalar ile dikkatle irdelenmesi gereken verileri de açığa çıkarmıştır. Kawasaki Hastalığı'nın en önemli sonucu olan KAA gelişimi çalışmamızda %22,2 oranında bulunmuş ve Türkiye'den daha önce yayınlanmış olan oranlara göre daha düşük olsa da dünya verilerine göre yüksek olduğu görülmüştür. Bu veri hastalığın tanı ve tedavisinde alınan yola rağmen KH'ye artan dikkatle yaklaşmanın önemini ortaya koymuştur. Daha geniş çalışmalarda bu oranın yüksekliğinin nedenlerinin araştırılması faydalı olacaktır. Koroner arter anevrizması gelişimini öngörmek açısından incelenen parametrelerden; 5 yaş altı vakalarda inkomplet hastalık, KAA dışı kardiyak bulgunun olması, ESH yüksekliği, tedavinin hastalığın onuncu gününden sonra verilmesi, ateşin 10 günden uzun sürmesi, tanı anında 6 ay ve altında olmak vakalarımızda anlamlı olarak saptanmıştır. Koroner arter anevrizması gelişimi açısından daha

riskli olan KH vakalarının saptanarak farklı tedavi yöntemlerinin birincil tedavi olarak kullanılması dünyada öne çıkmakta olan bir yaklaşımdır. Ülkemizdeki KAA oranının yüksekliği de göz önünde bulundurularak benzer şekilde KAA gelişimi olacak hastaları öngörme ve farklı tedavi şekilleri ile KAA oranını düşürmek önümüzdeki süreçte öne çıkan hedefler arasında bulunmalıdır. Çalışmamızda IVIG direnci ile KAA gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamış olması da KAA gelişim oranlarını düşürmek için sadece dirençli vaka tedavisine odaklanılmaması gerektiğini göstermektedir. Çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerinin birlikte kullanılması şeklinde uygulanan skorlama sistemleri vakalarımızda KAA gelişimini öngörmek için yeterli düzeyde faydalı bulunmamıştır. Fakat Asya ülkelerinde bu skorlama sistemleri ile KAA gelişim riski daha yüksek hastaların tespiti ve birincil tedavi yöntemlerinin değiştirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalar, klinik ve laboratuvar parametrelerin ilk tanımlandığı günler kadar önemli olduğunu göstermektedir. Riskli hastaları tanımak için hem dünyada hem de Türkiye’de bu konuda daha fazla hastanın incelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Tüm bu nedenler dünyanın gelişmiş ülkelerinin neredeyse tamamında olan ulusal ve sürekli KH takibinin ülkemizde de oluşturulmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda kısıtlılıklar olarak; retrospektif olarak incelenen hastalarda izlendikleri yıllardan sonraki dönemde önemli olabileceği düşünülmüş olan bazı laboratuvar tetkiklerinin yapılmamış olması, hastane kayıt sistemleri nedeniyle olan hasta ve veri kayıpları, tedavi sonrası takiplerini farklı hastanelerde yapmış olan hastaların verilerinin incelenememesi gibi başlıklar öne çıkmaktadır.

8. SONUÇLAR

1. Ocak 1994 Aralık 2019 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda 81 KH tanısı alan çocuk hasta izlenmiştir. Yılda ortalama $3,11 \pm 3,70$ vaka izlenmiştir.
2. Hastaların 21'i (%25,9) ilkbaharda, 25'i (%30,9) yazın, 17'si (%21) sonbaharda ve 18'i (%22,2) kışın tanı almıştır. En fazla hasta görülen mevsim yaz mevsimi olmuştur.
3. Hastaların %63'ünün erkek ve %37'sinin kız olduğu tespit edilmiştir. Erkek kız oranı 1,7'dir.
4. Hastaların ortanca ve ortalama yaşları sırasıyla 31 ay (1,5 ay-12 yıl) ve $41,7 \pm 34,6$ ay olarak saptanmıştır. Hastaların 63'ü (%77,8) 5 yaşından küçük ve 18'i (%22,2) 5 yaşından büyüktür.
5. Vakaların tamamında ateş izlenmiştir. Ateşin vakaların %86,4'ünde (n: 70) hastalığın ilk belirtisi olduğu saptanmıştır. İlk belirtinin ateş olmadığı hastalarda ilk ortaya çıkan belirtiler; boyunda şişlik (%36), öksürük (%18), burun akıntısı (%18), döküntü (%18) ve baş ağrısı (%9) olduğu tespit edilmiştir. Hastaların tanı anında ortanca ateş gün sayısı 6 (3-25 gün) ve tedavi sonrası ateşin devam ettiği günler dahil olmak üzere ortanca ateşlerinin süresi ise 7 gün (4-25 gün) olarak saptanmıştır.
6. Tanı kriterlerinden, “dudaklarda eritem ve çatlak, çilek dili veya orofaringeal mukozalarda eritem” hastaların %90,1'inde (n: 73), “bilateral eksüdasız bulbar konjonktivit” %86,4'ünde (n: 70), “makülopapüler döküntü, diffüz eritrodermi veya eritema multiforme benzeri döküntü” %81,5'inde (n: 66), “genellikle tek taraflı, süpüratif olmayan ve en az 1,5 cm boyutunda servikal lenfadenopati” %69,1'inde (n: 56) ve “el ayaklarda eritem ve ödem” %61,7'sinde (n: 50) izlenmiştir.
7. Çalışmamızda incelenen vakalarda BK ortanca değeri $16390/\text{mm}^3$ (4300-35900) ve ortalama nötrofil oranı ise $66,56 \pm 17,43$ olarak saptanmıştır. Vakaların tedavi öncesi trombosit ortanca değeri $360000/\text{mm}^3$ (58000-1118000) iken zirve trombosit ortanca değeri $651000/\text{mm}^3$ (183000-1126000) olarak tespit edilmiştir. Vakalarda ortalama CRP $137 \pm 89,27$ mg/L ve ortalama ESH $83,46 \pm 36,61$ mm/s olarak tespit edilmiştir. Hastalardaki ALT ortalaması $107,34 \pm 165,31$ U/L olarak saptanmıştır. Hastalarımızın Hb ortalaması $10,1 \pm 1,37$ g/dL olarak izlenmiştir.
8. Tanı kriteri olmayan klinik bulgulardan en sık; KC enzimlerinde yükseklik (%42), steril pyüri (%37), kusma (%32,1) ve kasıklarda deskuamasyon raş (%32,1) saptanmıştır.
9. Vakaların ortanca olarak hastalığın 6,5'inci gününde tanı aldıkları, en kısa tanı alma süresi 3 gün iken en uzun tanı alma süresinin 25 gün olduğu tespit edilmiştir.

10. Vakaların %69,1'i (n: 56) komplet ve %30,9'u (n: 25) inkomplet KH tanısı almıştır.
11. Vakaların %84'ünün (n: 68) yüksek doz IVIG tedavisine duyarlı ve %16'sının (n: 13) ise yüksek doz IVIG tedavine dirençli olduğu saptanmıştır. Dirençli vakaların tamamına ikinci kez yüksek doz IVIG tedavisi verilmiş ve tümünde ikinci doz IVIG sonrası tedaviye yanıt gözlenmiştir. Hastalarımızdan steroid, infliksimab, siklosporin, anakinra veya siklofosfamid tedavilerini birincil veya dirençli vaka tedavisi olarak alan olmamıştır.
12. Vakaların %22,2'sinde (n: 18) KAA geliştiği saptanmıştır.
13. Hastalarda KAA dışı kardiyak bulgulardan en sık kapak patolojileri (%16) izlenmiştir. Saptanan kapak patolojilerinin %84'ü minimal mitral yetmezliktir. Hastaların hiçbirinde miyokard enfarktüsü, KH şok sendromu, sistemik arter anevrizması, periferik gangren veya makrofaj aktivasyon sendromu izlenmemiştir.
14. Vakaların %50,6'sından (n: 41) etiyolojik inceleme için SYVP çalışılmıştır. Örnek alınıp SYVP çalışılan hastaların %36,5'inde (n: 15) etken saptanmıştır. En sık görülen etkenler rhinovirüs (%18,4 n=4) ve respiratuar sinsityal virüs (%18,4 n=4) olarak saptanmıştır.
15. Vakaların hastanede ortalama yatış süresi 5 gündür. En kısa yatış süresin 3 gün en uzun yatış süresinin ise 16 gün olduğu izlenmiştir.
16. Kawasaki Hastalığı ile izlenen hastalardan ölen vaka olmamıştır.
17. İnkomples KH hastalarının tanı anındaki yaşlarının komplet KH olan hastalara göre küçük olarak saptanmıştır (komplet KH tanısı alan vakalarda ortalama yaş 3,27 (0,55-12 yıl), inkomplet KH tanısı alanlarda ise 1,58 (0,13-8,23 yıl) ve $p=0,007$).
18. İntravenöz immünglobülin tedavisine direnç ve KAA gelişimi açılarından yaş ve cinsiyete göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede fark saptanmamıştır.
19. Komplet ve inkomplet KH vakaları IVIG yanıtı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır.
20. Komplet ve inkomplet KH grupları arasında KAA gelişimi açısından farklılık saptanmamıştır. Beş yaş altında inkomplet KH grubunda KAA gelişme oranı komplet KH grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır (5 yaş altı vakalarda, komplet KH grubunda KAA gelişme oranı %14,6 iken inkomplet KH grubunda KAA gelişme oranı %36,4 ve $p=0,048$).
21. İnkomples KH vakalarında komplet KH vakalarına göre hemoglobin daha düşük olarak saptanmıştır (inkomples KH vakalarında ortalama Hb $9,6\pm1,62$ g/dL ve komplet KH vakalarında ortalama Hb $10,3\pm1,20$ g/dL, $p=0,043$). Komplet KH grubunda ALT değeri

inkomplet KH grubuna göre daha yüksek olarak izlenmiştir (inkomplet KH vakalarında ortalama ALT 31 U/L ve komplet KH vakalarında ortalama ALT 61 U/L, $p=0,037$).

22. İntravenöz immünglobülin tedavisine yanıt veren vakalar ile dirençli vakalar KAA gelişimi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.
23. İntravenöz immünglobülin tedavisine dirençlilerde IVIG'e yanıt verenlere göre KC enzimlerinde yükseklik daha sık saptanmıştır (IVIG dirençlilerde %76,9, duyarlılarda %40, $p=0,016$).
24. İntravenöz immünglobülin tedavisine dirençli vakaların tedaviye yanıt veren vakalara göre daha uzun hastane yatış süresine sahip oldukları tespit edilmiştir (tedaviye yanıt veren vakaların hastane yatış ortancalarının 5 gün (3-12 gün) ve dirençli vakaların 8 gün (6-16 gün), $p<0,001$).
25. Kapak patolojileri KAA gelişen grupta KAA gelişmeyen gruba göre daha sıktır (KAA gelişen hastalarda %35 oranında, KAA gelişmeyenlerde %11,1 ve $p=0,034$).
26. İntravenöz immünglobülin tedavisine direnç ve KAA gelişimi açılarından yapılan risk incelemelerinde; tedavinin hastalığın dördüncü günden önce verilmiş olması IVIG direnci açısından yüksek risk olarak saptanmıştır (OR: 3,938 – %95 güven aralığı: 1,607-9,649 – $p=0,04$). Tedavinin hastalığın onuncu günden sonra verilmesi KAA gelişimi açısından yüksek risk olarak saptanmıştır (OR: 5,018 – %95 güven aralığı: 2,500-10,074 – $p=0,001$). Ateşin 10 günden uzun sürmesi KAA gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır (OR: 4,391 – %95 güven aralığı: 2,123-9,081 – $p=0,006$). Altı ay ve altı yaş grubunda olmak KAA gelişimi için risk faktörü olarak saptanmıştır (OR: 5,200 – %95 güven aralığı: 3,300-8,195 – $p=0,001$).
27. Skorlama sistemlerinin IVIG tedavisine direnç açısından yapılan değerlendirmelerinde; Kobayashi, Egami ve Sano skorlama sistemlerinde yüksek risk olarak saptanan hastalarda IVIG direnci gelişimi açısından riskin artmış olduğu izlenmiştir (Kobayashi 4 için OR: 3,709 – %95 güven aralığı: 1,356-10,075 – $p=0,006$; Kobayashi 5 için OR: 2,885 – %95 güven aralığı: 1,124-7,406 – $p=0,031$; Egami için OR: 4,156 – %95 güven aralığı: 1,625-10,628 – $p=0,002$; Sano için OR: 3,865, %95 güven aralığı: 1,515 – 9,856 – $p=0,004$). Skorlama sistemlerinin IVIG direnci açısından özgüllükleri 4 ve 5 kesim değerli Kobayashi, Egami ve Sano için sırasıyla %76,7, %86,7, %85 ve %83,9 olarak tespit edilmiştir. Bu testlerin duyarlılıkları ise %38,5 ve %61,5 aralığında saptanmıştır. Formosa ve Harada skorlama sistemlerinin ise özgüllükleri %13,8 ve %36,2 olarak ve duyarlılıkları sırası ile %76,9 ve %84,6 olarak tespit edilmiştir. Tüm skorlama sistemlerinin IVIG direnci için negatif prediktif değerleri 80 üzerinde

olmasına karşın pozitif prediktif değerleri %18-43,8 aralığında izlenmiştir. Dört ve 5 kesim değerli Kobayashi, Egami, Sano, Formosa ve Harada skorlama sistemlerin negatif prediktif değerleri sırasıyla %90,2, %86,7, %89,5, %88,7, %87,5 ve %80 olarak tespit edilmiştir.

28. Skorlama sistemlerinin KAA gelişimi açısından yapılan değerlendirmelerinde; 4 değerli Kobayashi, 5 kesimli Kobayashi, Egami, Sano, Formosa ve Harada skorlarının özgüllükleri sırasıyla; %69,5, %81,4, %76,3, %76,8, %35,7 ve %15,5 olarak saptanmıştır. Duyarlılıkları ise Harada için %92,9, Formosa için %64,3 ve diğerleri için ise en yüksek %26,7 olarak tespit edilmiştir. Testlerin negatif prediktif değerleri %77,6 ile 90 arasında izlenmiştir. Buna karşın pozitif prediktif değerlerin en yüksekliğinin %21 olduğu görülmüştür.



9. KAYNAKLAR

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi*. 1967; 16 (3): 178-222.
2. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974; 54 (3): 271-276.
3. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M ve ark. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: 927-999.
4. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: A global update. *Archives of Disease in Childhood*. 2015; 100: 1084-1088.
5. Ghimire L V, Chou F, Mahotra NB, Sharma SP. An update on the epidemiology, length of stay, and cost of Kawasaki disease hospitalisation in the United States. *Cardiology in the Young*. 2019; 29 (6): 828-832.
6. Maddox RA, Person MK, Joseph LJ, Haberling DL, Steiner CA, Schonberger LB ve ark. Monitoring the occurrence of Kawasaki syndrome in the United States. *Circulation*. 2015; 131: AO03.
7. Holman RC, Christensen KY, Belay ED, Steiner CA, Effler P V., Miyamura J ve ark. Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Medical Journal*. 2010; 69 (8): 194-197.
8. Maddox RA, Person MK, Kennedy JL, Leung J, Abrams JY, Haberling DL ve ark. Kawasaki disease and Kawasaki disease shock syndrome hospitalization rates in the United States, 2006-2018. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*. 2020; 40 (4): 284-288.
9. Lin YT, Manlhiot C, Ching JCY, Han RK, Nield LE, Dillenburg R ve ark. Repeated systematic surveillance of Kawasaki disease in Ontario from 1995 to 2006. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*. 2010; 52 (5): 699-706.
10. Manlhiot C, O'Shea S, Bernknopf B, LaBelle M, Chahal N, Dillenburg RF ve ark. Epidemiology of Kawasaki Disease in Canada 2004 to 2014: Comparison of surveillance using administrative data vs periodic medical record review. *The Canadian Journal Cardiology*. 2018; 34 (3): 303-309.
11. González-mata A, Ulloa-gutiérrez R, Brea J, Soza G, Tremoulet AH. Origin and

- importance of the Latin American Kawasaki Disease Network (REKAMLATINA). *Revista Chilena de Infectologia*. 2014; 30 (4): 330-332.
12. Borzutzky A, Hoyos-Bachilloglu R, Cerda J, Talesnik E. Rising hospitalization rates of Kawasaki disease in Chile between 2001 and 2007. *Rheumatology International*. 2012; 32 (8): 2491-2495.
 13. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *Journal of Epidemiology*. 2012; 22 (2): 79-85.
 14. Harnden A, Mayon-white R, Perera R, Yeates D. Kawasaki Disease in England. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009; 28 (1): 21-24.
 15. Tulloh RMR, Mayon-White R, Harnden A, Ramanan A V., Tizard EJ, Shingadia D ve ark. Kawasaki disease: A prospective population survey in the UK and Ireland from 2013 to 2015. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104 (7): 640-646.
 16. Sánchez-Manubens J, Antón J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernandez J. Incidence, epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Catalonia, Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2016; 34: 139-144.
 17. Riancho-Zarrabeitia L, Rasilla DF, Royé D, Fdez-Arroyabe P, Santurtún A. Kawasaki disease in Spanish paediatric population and synoptic weather types: an observational study. *Rheumatology International*. 2018; 38 (7): 1259-1266.
 18. Pinto FF, Laranjo S, Mota Carmo M, Brito MJ, Cruz Ferreira R. Twelve years of Kawasaki disease in Portugal: Epidemiology in hospitalized children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017; 36 (4): 364-368.
 19. Mauro A, Fabi M, Da Frè M, Guastaroba P, Corinaldesi E, Calabri GB ve ark. Kawasaki disease: An epidemiological study in central Italy. *Pediatric Rheumatology*. 2016; 14 (1): 1-6.
 20. Cimaz R, Fanti E, Mauro A, Voller F, Rusconi F. Epidemiology of Kawasaki disease in Italy: surveillance from national hospitalization records. *European Journal of Pediatrics*. 2017; 176 (8): 1061-1065.
 21. Olafsdottir HS, Oskarsson G, Haraldsson Á. Kawasaki disease in Iceland 1996-2005, epidemiology and complications. *Laeknabladid*. 2012; 98 (2): 91-95.
 22. Salo E, Griffiths EP, Farstad T, Schiller B, Nakamura Y, Yashiro M ve ark. Incidence of Kawasaki disease in northern European countries. *Pediatrics International: Official journal of the Japan Pediatric Society*. 2012; 4: 770-772.
 23. Tacke CE, Breunis WB, Pereira RR, Breur JM, Kuijpers TW. Five years of Kawasaki disease in the Netherlands: a national surveillance study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014; 33 (8): 793-797.

24. Jakob A, Whelan J, Kordecki M, Berner R, Stiller B, Arnold R ve ark. Kawasaki disease in Germany: A prospective, population-based study adjusted for underreporting. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016; 35 (2): 129-134.
25. Saundankar J, Yim D, Itotoh B, Jape G, Ramsay J, Kothari D ve ark. The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia. *Pediatrics*. 2014; 133 (4): 1009-1014.
26. Heaton P, Wilson N, Nicholson R, Doran J, Parsons A, Aiken G. Kawasaki disease in New Zealand. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2006; 42 (4): 184-190.
27. Bar-meir M, Haklai Z, Dor M. Kawasaki Disease in Israel. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011; 30 (7): 589-592.
28. Gorrab AA, Fournier A, Bouaziz AA, Spigelblatt L, Scuccimarri R, Mrabet A ve ark. Incidence rate and epidemiological and clinical aspects of Kawasaki disease in children of Maghrebi origin in the province of Quebec, Canada, compared to the country of origin. *Global Paediatric Health*. 2016; 3.
29. Park YW, Han JW, Park IS, Kim CH, Yun YS, Cha SH ve ark. Epidemiologic picture of Kawasaki disease in Korea, 2000-2002. *Pediatric International*. 2005; 47 (4): 382-387.
30. Park Y-W, Han J-W, Park I-S, Kim C-H, Cha S-H, Ma J-S ve ark. Kawasaki disease in Korea, 2003-2005. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007; 26 (9): 821-823.
31. Park YW, Han JW, Hong YM, Ma JS, Cha SH, Kwon TC ve ark. Epidemiological features of Kawasaki disease in Korea, 2006-2008. *Pediatric International*. 2011; 53 (1): 36-39.
32. Kim GB, Han JW, Park YW, Song MS, Hong YM, Cha SH ve ark. Epidemiologic features of Kawasaki disease in South Korea: data from nationwide survey, 2009-2011. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014; 33 (1): 24-27.
33. Kim GB, Park S, Eun LY, Han JW, Lee SY, Yoon KL ve ark. Epidemiology and Clinical Features of Kawasaki Disease in South Korea, 2012-2014. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017; 36 (5): 482-485.
34. Kim GB, Eun LY, Han JW, Kim SH, Yoon KL, Han MY ve ark. Epidemiology of Kawasaki disease in South Korea: A nationwide survey 2015-2017. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020; 39 (11): 1012-1016.
35. Huang WC, Huang LM, Chang IS, Chang LY, Chiang BL, Chen PJ ve ark. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics*. 2009; 123 (3): 401-405.
36. Chang LY, Chang IS, Lu CY, Chiang BL, Lee CY, Chen PJ ve ark. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 1996-2002. *Pediatrics*. 2004; 114 (6): 678-682.

37. Du Z, Liang L, Meng X, Li T, Zhang T, Kawasaki T ve ark. Epidemiologic study of admitted children with Kawasaki disease in Beijing from 1995 to 1999. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003; 83 (21): 1874-1878.
38. Du Z-D, Zhao D, Du J, Zhang Y-L, Lin Y, Liu C ve ark. Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007; 26 (5): 449-451.
39. Huang G-Y, Ma X-J, Huang M, Chen S-B, Huang M-R, Gui Y-H ve ark. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Shanghai from 1998 through 2002. *Journal of Epidemiology*. 2006; 16 (1): 9-14.
40. Ma X, Yu C, Huang M, Chen S, Huang M, Huang G. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from 2003 through 2007. *Chinese Medical Journal*. 2010; 123 (19): 2629-2634.
41. Chen J-J, Ma X-J, Liu F, Yan W-L, Huang M-R, Huang M ve ark. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from 2008 through 2012. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016; 35 (1): 7-12.
42. Zhang X, Zhang Z, Liu S, Sun J. Epidemiologic survey of Kawasaki disease in Jilin from 1999 through 2008. *Pediatric Cardiology*. 2012; 33 (2): 272-279.
43. Ng YM, Sung RYT, So LY, Fong NC, Ho MHK, Cheng YW ve ark. Kawasaki disease in Hong Kong, 1994 to 2000. *Hong Kong Medical Journal*. 2005; 11 (5): 331-335.
44. Cheung YF. Kawasaki disease in Hong Kong 2000-2011. *Pediatrics International*. 2012; 54: 38-62.
45. Singh S, Kawasaki T. Kawasaki disease - an Indian perspective. *Indian Pediatrics*. 2009; 46 (7): 563-571.
46. Singh S, Bhattad S. Kawasaki disease incidence at Chandigarh, North India, during 2009-2014. *Rheumatology International*. 2016; 36 (10): 1391-1397.
47. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006. *Journal of Epidemiology*. 2008; 18 (4): 167-172.
48. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Chihara I, Aoyama Y ve ark. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey. *Journal of Epidemiology*. 2010; 20 (4): 302-307.
49. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y ve ark. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *Journal of Epidemiology*. 2012; 22 (3): 216-221.

50. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y ve ark. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *Journal of Epidemiology*. 2015; 25 (3): 239-245.
51. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K ve ark. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014. *Pediatrics International*. 2018 Jun; 60 (6): 581-587.
52. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Kosami K, Matsubara Y, Ae R ve ark. Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016. *Pediatrics International*. 2019; 61 (4): 397-403.
53. Yanagawa H, Nakamura Y, Kawasaki T, Shigematsu I. Nationwide epidemic of Kawasaki disease in Japan during winter of 1985-86. *Lancet*. 1986; 2 (8516): 1138-1139.
54. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Fujita Y, Nagai M, Kawasaki T ve ark. A nationwide incidence survey of Kawasaki disease in 1985-1986 in Japan. *Journal of Infectious Disease*. 1988; 158 (6): 1296-1301.
55. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H ve ark. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clinical Rheumatology*. 2007; 26 (2): 196-200.
56. Ozdemir H, Ciftçi E, Tapisiz A, Ince E, Tutar E, Atalay S ve ark. Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2010; 56 (4): 260-262.
57. Uysal F, Bostan OM, Celebi S, Uysal B, Hamitoglu S, Cil E. Outcomes of Kawasaki disease: A single-center experience. *Clinical pediatrics*. 2015; 54 (6): 579-584.
58. Şahin A, Şahin L, Karabulut M, Dalgıç N. Clinical and epidemiological characteristics of cases monitored by the diagnosis of Kawasaki disease. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2018; 12 (3): 87-92.
59. Bozlu G, Tezol Ö, Karpuz D, Hallıoğlu O, Kuyucu N. Kawasaki Disease: The clinical and cardiologic early-term characteristics and prognoses of 44 children with acute attack. *Türkiye Klinikleri*. 2015; 24: 138-142.
60. Bozabalı S. Kawasaki Disease: Clinical and epidemiological characteristics of our cases. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2018; 329: 258-263.
61. Özyürek AR, Ülger Z, Levent E, Gürses D. Kawasaki hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2004; 47: 167-171.
62. Yavuz T, Nişli K, Öner N, Ömeroğlu RE, Dindar A, Aydoğan Ü ve ark. Kawasaki disease: Report of 34 cases. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2006; 41 (4): 197-200.

63. Erguven M, Yasa O, Kral A, Bulut O. Evaluation of epidemiological, clinical, laboratory measurements, and prognostic features of our patients with Kawasaki disease. *Cocuk Dergisi*. 2013; 10 (2): 86-89.
64. Kayiran SM, Dindar A, Gurakan B. An evaluation of children with Kawasaki disease in Istanbul: a retrospective follow-up study. *Clinics*. 2010; 65 (12): 1261-1265.
65. Binnetoğlu K, Kuşdal Y, Altun G, Babaoğlu K. Kocaeli bölgesinde Kawasaki hastalığı tanısı alan 24 hastanın klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2010; 4 (2): 71-75.
66. Yılmaz MM, Özdemir R, Meşe T, Küçük M, Öner T, Devrim İ ve ark. Kawasaki disease in turkish children: A single center experience with emphasis on intravenous immunoglobulin resistance and giant coronary aneurysms. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2019; 61 (5): 648-656.
67. Topçu S, Doğan ÖA, Öz N, Tanir G. Kırk dokuz kawasaki olgusunun değerlendirilmesi: Bir retrospektif kohort çalışması. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2014; 8 (2): 64-70.
68. Arslanoglu Aydin E, Ertugrul I, Bilginer Y, Batu ED, Sonmez HE, Demir S ve ark. The factors affecting the disease course in Kawasaki disease. *Rheumatology International*. 2019; 39 (8): 1343-1349.
69. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K. Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999-2002. *Pediatrics International*. 2006; 48 (4): 356-361.
70. Kushner HI, Bastian JF, Turner CL, Burns JC. The two emergencies of Kawasaki syndrome and the implications for the developing world. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008; 27 (5): 377-383.
71. Chang W-P, Wu S-J, Chang W-C, Kuo H-C. Population-based study of the association between urbanization and Kawasaki disease in Taiwan. *The Scientific World Journal*. 2013.
72. Kushner HI, Macnee RP, Burns JC. Kawasaki disease in India: increasing awareness or increased incidence? *Perspectives in Biology and Medicine*. 2009; 52 (1): 17-19.
73. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003; 112 (3 I): 495-501.
74. Schiller B, Fasth A, Björkhem G, Elinder G. Kawasaki disease in Sweden: incidence and clinical features. *Acta Paediatrica*. 1995; 84 (7): 769-774.
75. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB.

- Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010; 29 (6): 483-488.
76. Burns JC, Herzog L, Fabri O, Tremoulet AH, Rodó X, Uehara R ve ark. Seasonality of Kawasaki disease: A global perspective. *Public Library of Science One*. 2013; 8 (9): 1-11.
 77. Ballester J, Borràs S, Curcoll R, Navarro-Gallinad A, Pozdniakova S, Cañas L ve ark. On the interpretation of the atmospheric mechanism transporting the environmental trigger of Kawasaki disease. *Public Library of Science One*. 2019; 14 (12): 1-7.
 78. Rodó X, Ballester J, Cayan D, Melish ME, Nakamura Y, Uehara R ve ark. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Scientific Reports*. 2011; 1: 1-7.
 79. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y ve ark. Long-term consequences of Kawasaki disease. *Circulation*. 1996; 94 (6): 1379-1385.
 80. Furusho K, Sato K, Soeda T, Matsumoto H, Okabe T, Hirota T ve ark. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1983; 2: 1358-1359.
 81. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *The Journal of Pediatrics*. 1997; 131 (6): 888-893.
 82. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Tsuboi S, Kojo T, Aoyama Y ve ark. Mortality among Japanese with a history of Kawasaki disease: Results at the end of 2009. *Journal of Epidemiology*. 2013; 23 (6): 429-434.
 83. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Oki I ve ark. Mortality among persons with a history of kawasaki disease in Japan: Mortality among males with cardiac sequelae is significantly higher than that of the general population. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2008; 72 (1): 134-138.
 84. Fernandez-Cooke E, Tascón AB, Sánchez-Manubens J, Antón J, Lozano CDG, Santos JA ve ark. Epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in Spain over 5 years and risk factors for aneurysm development. (2011- 2016): KAWA-RACE study group. *Public Library of Science One*. 2019; 14 (5): 1-18.
 85. Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, Jimenez-Fernandez S, Trofimenko V, Fick DB ve ark. Prevalence of kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation*. 2012; 125 (20): 2447-2453.
 86. Özdemir H, Çiftçi E, Tapisiz A, Ince E, Tutar E, Atalay S ve ark. Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey. *Journal Tropical Pediatrics*. 2009; 56 (4): 260-262.
 87. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S, Oki I ve ark. Results of

- the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics*. 1998; 102 (6): e65.
88. Xie X, Shi X, Liu M. The roles of genetic factors in Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis of genetic association studies. *Pediatric Cardiology*. 2018; 39 (2): 207-225.
 89. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR ve ark. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: A light and transmission electron microscopic study. *Public Library of Science One*. 2012; 7 (6): e38998.
 90. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 1978; 61 (1): 100-107.
 91. Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins JJ, Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. *Journal of Pediatrics*. 1984; 105 (2): 206-211.
 92. Cai Z, Zuo R, Liu Y. Characteristics of Kawasaki disease in older children. *Clinical Pediatrics*. 2011; 50 (10): 952-956.
 93. Wong D, Nutting A, Yeung RSM, McCrindle BW. Kawasaki disease and scald injuries: a possible association. *Canadian Journal of Cardiology*. 2004; 20 (11): 1147-1149.
 94. Treadwell TA, Maddox RA, Holman RC, Belay ED, Shahriari A, Anderson MS ve ark. Investigation of Kawasaki syndrome risk factors in Colorado. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2002; 21 (10): 976-978.
 95. Hayward K, Wallace CA, Koepsell T. Perinatal exposures and Kawasaki disease in Washington State: a population-based, case-control study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012; 31 (10): 1027-1031.
 96. Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, Jone P-N, Glodé MP, Dominguez SR. Concurrent respiratory viruses and Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2015; 136 (3): 609-614.
 97. Chang L-Y, Lu C-Y, Shao P-L, Lee P-I, Lin M-T, Fan T-Y ve ark. Viral infections associated with Kawasaki disease. *Journal of Formosan Medical Association*. 2014; 113 (3): 148-154.
 98. Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP, Robinson CC, Holmes K V. Blinded case-control study of the relationship between human coronavirus NL63 and Kawasaki syndrome. *Journal of Infectious Diseases*. 2006; 194 (12): 1697-1701.
 99. Shirato K, Imada Y, Kawase M, Nakagaki K, Matsuyama S, Taguchi F. Possible involvement of infection with human coronavirus 229E, but not NL63, in Kawasaki disease. *Journal of Medical Virology*. 2014; 86 (12): 2146-2153.
 100. Vincent P, Salo E, Skurnik M, Fukushima H, Simonet M. Similarities of Kawasaki

- disease and *Yersinia pseudotuberculosis* infection epidemiology. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2007; 26 (7): 629-631.
101. Matsubara K, Fukaya T. The role of superantigens of group A *Streptococcus* and *staphylococcus aureus* in Kawasaki disease. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2007; 20 (3): 298-303.
 102. Turkay S, Odemis E, Karadag A. Kawasaki disease onset during concomitant infections with varicella zoster and Epstein-Barr virus. *Journal of National Medical Association*. 2006; 98 (8): 1350-1352.
 103. Usta Guc B, Cengiz N, Yildirim SV, Uslu Y. Cytomegalovirus infection in a patient with atypical Kawasaki disease. *Rheumatology International*. 2008; 28 (4): 387-389.
 104. Toprak D, Serçe Ö, Türel Ö, Atici S, Soysal A, Bakir M. Is varicella zoster virus an etiologic factor in Kawasaki disease? A case report and review of the literature. *Global Pediatric Health*. 2015; 2.
 105. Giray T, Biçer S, Küçük Ö, Çöl D, Yalvaç Z, Gürol Y ve ark. Four cases with Kawasaki disease and viral infection: aetiology or association. *Le Infezioni in Medicina*. 2016; 24 (4): 340-344.
 106. Rowley AH, Shulman ST. New developments in the search for the etiologic agent of Kawasaki disease. *Current Opinion in Pediatrics*. 2007; 19 (1): 71-74.
 107. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010; 29 (5): 430-433.
 108. Wang C-L, Wu Y-T, Liu C-A, Kuo H-C, Yang KD. Kawasaki disease: infection, immunity and genetics. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005; 24 (11): 998-1004.
 109. Gong GWK, McCrindle BW, Ching JC, Yeung RSM. Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *The Journal of Pediatrics*. 2006; 148 (6): 800-805.
 110. Baker AL, Lu M, Minich LL, Atz AM, Klein GL, Korsin R ve ark. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *The Journal of Pediatrics*. 2009; 154 (4): 592-595.
 111. Poon LK, Lun KS, Ng YM. Facial nerve palsy and Kawasaki disease. *Hong Kong Medical Journal*. 2000; 6 (2): 224-226.
 112. Knott PD, Orloff LA, Harris JP, Novak RE, Burns JC. Sensorineural hearing loss and Kawasaki disease: a prospective study. *American Journal of Otolaryngology*. 2001; 22 (5): 343-348.
 113. Latino GA, Manlhiot C, Yeung RSM, Chahal N, McCrindle BW. Macrophage activation

- syndrome in the acute phase of Kawasaki disease. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*. 2010; 32 (7): 527-531.
114. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC ve ark. 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*. 2004; 110 (17): 2747-2771.
 115. Kao CH, Hsieh KS, Wang YL, Wang SJ, Yeh SH. The detection of ventricular dysfunction and carditis in children with Kawasaki disease using equilibrium multigated blood pooling ventriculography and 99Tcm-HMPAO-labelled WBC heart scans. *Nuclear Medicine Communication*. 1993; 14 (7): 539-543.
 116. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS ve ark. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *Journal of American College of Cardiology*. 2011; 57 (1): 86-92.
 117. Harada M, Yokouchi Y, Oharaseki T, Matsui K, Tobayama H, Tanaka N ve ark. Histopathological characteristics of myocarditis in acute-phase Kawasaki disease. *Histopathology*. 2012; 61 (6): 1156-1167.
 118. Gatterre P, Oualha M, Dupic L, Iserin F, Bodemer C, Lesage F ve ark. Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Medicine*. 2012; 38 (5): 872-878.
 119. Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, van der Velde ME ve ark. Aortic root dilation in Kawasaki disease. *American Journal of Cardiology*. 2001; 87 (7): 919-922.
 120. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, Ichikawa R, Fukuhara J, Abe O ve ark. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circulation Journal*. 2008; 72 (2): 274-280.
 121. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE ve ark. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *New England Journal of Medicine*. 1986; 315 (6): 341-347.
 122. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M ve ark. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation*. 2007; 116 (2): 174-179.
 123. Crystal MA, Manlhiot C, Yeung RSM, Smallhorn JF, McCrindle BW. Coronary artery

- dilation after Kawasaki disease for children within the normal range. *International Journal of Cardiology*. 2009; 136 (1): 27-32.
124. Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011; 30 (12): 1022-1026.
 125. Shike H, Kanegaye JT, Best BM, Pancheri J, Burns JC. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009; 28 (5): 440-443.
 126. Lin KH, Chang SS, Yu CW, Lin SC, Liu SC, Chao HY ve ark. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal Open*. 2015; 5 (4).
 127. Dallaire F, Fortier-Morissette Z, Blais S, Dhanrajani A, Basodan D, Renaud C ve ark. Aspirin dose and prevention of coronary abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2017; 139 (6).
 128. Chan H, Chi H, You H, Wang M, Zhang G, Yang H ve ark. Indirect-comparison meta-analysis of treatment options for patients with refractory Kawasaki disease. *BMC Pediatrics*. 2019; 19 (1): 1-15.
 129. Yang T-J, Lin M-T, Lu C-Y, Chen J-M, Lee P-I, Huang L-M ve ark. The prevention of coronary arterial abnormalities in Kawasaki disease: A meta-analysis of the corticosteroid effectiveness. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2018; 51 (3): 321-331.
 130. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z ve ark. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*. 2016; 170 (12): 1156-1163.
 131. Wardle AJ, Kiddy HC, Seager MJ, Tulloh RMR, Levin M. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; 2014 (8).
 132. Ha K-S, Jang G, Lee J, Lee K, Hong Y, Son C ve ark. Incomplete clinical manifestation as a risk factor for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*. 2013; 172 (3): 343-349.
 133. Li X, Chen Y, Tang Y, Ding Y, Xu Q, Sun L ve ark. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases. *European Journal of Pediatrics*. 2018; 177 (8): 1279-1292.
 134. Berdej-Szczot E, Małecka-Tendera E, Gawlik T, Firek-Pedras M, Szydłowski L, Gawlik A. Risk factors of immunoglobulin resistance and coronary complications in children

- with Kawasaki disease. *Kardiologia Polska*. 2017; 75 (3): 261-266.
135. Downie ML, Manlhiot C, Latino GA, Collins TH, Chahal N, Yeung RSM ve ark. Variability in response to intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 179: 124-130.
 136. Mori Y, Katayama H, Kishi K, Ozaki N, Shimizu T, Tamai H. Persistent high fever for more than 10 days during acute phase is a risk factor for endothelial dysfunction in children with a history of Kawasaki disease. *Journal of Cardiology*. 2016; 68 (1): 71-75.
 137. Gámez-González LB, Hamada H, Cisneros Castolo M, Honda T, Yasukawa K, Takanashi JJ. Vital signs as predictor factors of intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease. *Clinical Pediatrics*. 2018; 57 (10): 1148-1153.
 138. Chantasiriwan N, Silvilairat S, Makonkawkeyoon K, Pongprot Y, Sittiwangkul R. Predictors of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease. *Paediatrics and International Child Health*. 2018; 38 (3): 209-212.
 139. Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, Tang A, Berry E, Tremoulet AH ve ark. Coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: Risk factors for progressive disease and adverse cardiac events in the US population. *Journal of American Heart Association*. 2016; 5 (9).
 140. Son MBF, Gauvreau K, Kim S, Tang A, Dedeoglu F, Fulton DR ve ark. Predicting coronary artery aneurysms in Kawasaki disease at a North American center: An assessment of baseline z scores. *Journal of American Heart Association*. 2017; 6 (6).
 141. Liu MY, Liu HM, Wu CH, Chang CH, Huang GJ, Chen CA ve ark. Risk factors and implications of progressive coronary dilatation in children with Kawasaki disease. *BMC Pediatrics*. 2017; 17 (1): 1-7.
 142. Chbeir D, Gaschignard J, Bonnefoy R, Beyler C, Melki I, Faye A ve ark. Kawasaki disease: Abnormal initial echocardiogram is associated with resistance to IV Ig and development of coronary artery lesions. *Pediatric Rheumatology*. 2018; 16 (1): 1-10.
 143. Son MBF, Gauvreau K, Tremoulet AH, Lo M, Baker AL, de Ferranti S ve ark. Risk model development and validation for prediction of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease in a North American population. *Journal of American Heart Association*. 2019; 8 (11): 1-8.
 144. Krishna MR, Sundaram B, Dhanalakshmi K. Predictors of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Clinical Pediatrics*. 2014; 53 (6): 561-565.
 145. Choi MH, Park CS, Kim DS, Kim KH. Prediction of intravenous immunoglobulin nonresponse Kawasaki disease in Korea. *Korean Journal of Pediatric Infectious*

- Diseases. 2014; 21 (1): 29-36.
146. Fu P, Du Z, Pan Y. Novel predictors of intravenous immunoglobulin resistance in Chinese children with Kawasaki disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32 (8): 319-323.
 147. Hartas GA, Hashmi SS, Pham-Peyton C, Tsounias E, Bricker JT, Gupta-Malhotra M. Immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Pediatr Allergy, Immunology and Pulmonology*. 2015; 28 (1): 13-19.
 148. Straface E, Marchesi A, Gambardella L, Metere A, de Jacobis I, Viora M ve ark. Does oxidative stress play a critical role in cardiovascular complications of Kawasaki disease? *Antioxidants & Redox Signal*. 2012; 17 (10): 1441-1446.
 149. Lee SM, Lee JB, Go Y Bin, Song HY, Lee BJ, Kwak JH. Prediction of resistance to standard intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Korean Circulation Journal*. 2014; 44 (6): 415-422.
 150. Del Principe D, Pietraforte D, Gambardella L, Marchesi A, de Jacobis I, Villani A ve ark. Pathogenetic determinants in Kawasaki disease: the haematological point of view. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017; 21 (4): 632-639.
 151. Ae R, Abrams JY, Maddox RA, Schonberger LB, Nakamura Y, Shindo A ve ark. Platelet count variation and risk for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020; 39 (3): 197-203.
 152. Yang S, Song R, Zhang J, Li X, Li C. Predictive tool for intravenous immunoglobulin resistance of Kawasaki disease in Beijing. *Archive of Disease in Childhood*. 2019; 104 (3): 262-267.
 153. Xie T, Wang Y, Fu S, Wang W, Xie C, Zhang Y ve ark. Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatology*. 2017; 15 (1): 1-9.
 154. Kawamura Y, Takeshita S, Kanai T, Yoshida Y, Nonoyama S. The combined usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in predicting intravenous immunoglobulin resistance with Kawasaki disease. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 178: 281-284.
 155. Türkuçar S, Yıldız K, Acarı C, Dünder HA, Kır M, Ünsal E. Risk factors of intravenous immunoglobulin resistance and coronary arterial lesions in Turkish children with Kawasaki disease. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2020; 62 (1): 1-9.
 156. Wu G, Yue P, Ma F, Zhang Y, Zheng X, Li Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for predicting the intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Medicine*. 2020; 99 (6): e18535.

157. Wang J, Li J, Ren Y, Shi H, Rong X, Zhang X ve ark. Association between alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio (AST/ALT Ratio) and coronary artery injury in children with Kawasaki disease. *Cardiology Research and Practice*. 2020; 2020.
158. Kim MK, Song MS, Kim GB. Factors predicting resistance to intravenous immunoglobulin treatment and coronary artery lesion in patients with kawasaki disease: Analysis of the Korean nationwide multicenter survey from 2012 to 2014. *Korean Circulation Journal*. 2018; 48 (1): 71-79.
159. Yoshimura K, Kimata T, Mine K, Uchiyama T, Tsuji S, Kaneko K. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and risk of coronary artery lesions and resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease. *The Journal of Pediatrics*. 2013; 162 (6): 1205-1209.
160. Okuma Y, Suda K, Nakaoka H, Katsube Y, Mitani Y, Yoshikane Y ve ark. Serum tenascin-C as a novel predictor for risk of coronary artery lesion and resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease – A multicenter retrospective study. *Circulation Journal*. 2016; 80 (11): 2376-2381.
161. Kong WX, Ma FY, Fu SL, Wang W, Xie CH, Zhang YY ve ark. Biomarkers of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *World Journal of Pediatrics*. 2019; 15 (2): 168-175.
162. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T ve ark. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006; 113 (22): 2606-2612.
163. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H ve ark. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): A randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012; 379 (9826): 1613-1620.
164. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M ve ark. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *The Journal of Pediatrics*. 2006; 149 (2): 237-240.
165. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K ve ark. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *European Journal of Pediatrics*. 2007; 166 (2): 131-137.
166. Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR ve ark. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *The*

Journal of Pediatrics. 2008; 153 (1): 117-121

167. Lin MT, Chang CH, Sun LC, Liu HM, Chang HW, Chen CA ve ark. Risk factors and derived formosa score for intravenous immunoglobulin unresponsiveness in Taiwanese children with Kawasaki disease. Journal of Formosan Medical Association. 2016; 115 (5): 350-355.
168. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. Acta Paediatrica Japonica Overseas Edition. 1991 Dec; 33 (6): 805-810.
169. Seki M, Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Otani T, Takeuchi K ve ark. External validation of a risk score to predict intravenous immunoglobulin resistance in patients with kawasaki disease. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2011; 30 (2): 145-147.
170. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD ve ark. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. The Journal of Pediatrics. 2011; 158 (5): 831-835.
171. Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart CJ, Levin M ve ark. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. Archives of Disease in Childhood. 2015; 100 (4): 366-368.
172. Song R, Yao W, Li X. Efficacy of four scoring systems in predicting intravenous immunoglobulin resistance in children with Kawasaki disease in a children's hospital in Beijing, North China. The Journal of Pediatrics. 2017; 184: 120-124.
173. Edraki MR, Mohammadi H, Mehdizadegan N, Ghorashi M, Amoozgar H, Borzouee M ve ark. Japanese Kawasaki disease scoring systems: Are they applicable to the Iranian population? Archives of Iranian Medicine. 2020; 23 (1): 31-36.
174. Jakob A, von Kries R, Horstmann J, Hufnagel M, Stiller B, Berner R ve ark. Failure to predict high-risk Kawasaki disease patients in a population-based study cohort in Germany. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2018; 37 (9): 850-855.
175. Fabi M, Andreozzi L, Corinaldesi E, Bodnar T, Lami F, Cicero C ve ark. Inability of Asian risk scoring systems to predict intravenous immunoglobulin resistance and coronary lesions in Kawasaki disease in an Italian cohort. European Journal of Pediatrics. 2019; 178 (3): 315-322.
176. Arslanoglu Aydin E, Ertugrul I, Bilginer Y, Batu ED, Sonmez HE, Demir S ve ark. The factors affecting the disease course in Kawasaki disease. Rheumatology International. 2019; 39 (8): 1343-1349.
177. Baek JY, Song MS. Meta-analysis of factors predicting resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. Korean Journal of Pediatrics. 2016; 59 (2): 80-90.

178. Zhao L, Wang Y, Suo L. Meta-analysis of the risk factors for coronary artery lesion secondary to Kawasaki disease in Chinese children. *Chinese Journal of Pediatrics*. 2011; 49 (6): 459-467.
179. Yan F, Pan B, Sun H, Tian J, Li M. Risk factors of coronary artery abnormality in children with kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2019; 7: 374.
180. Stanley TV, Grimwood K. Classical Kawasaki disease in a neonate. *Archives of Disease in Childhood, Fetal and Neonatal Edition*. 2002; 86 (2): 135-136.



10. EKLER

EK 1: HASTA TARAMA FORMU

Epidemiyoloji	▪ İsim ▪ Dosya numarası ▪ Cinsiyet ▪ Boy ▪ Ağırlık ▪ Tanı aldığı yaş ▪ Tanı aldığı ay ▪ Tanı aldığı mevsim ▪ Tanı aldığı yıl ▪ Hastanede yatış süresi	Özgeçmiş Soygeçmiş	▪ Ek hastalık ▪ Aynı hastada KH hikayesi ▪ Ailede daha önce KH hikayesi
Tanı Tedavi	▪ Hastalığın kaçınıcı gününde tanı aldı ▪ Tipik – Atipik KH ▪ Hastalığın kaçınıcı gününde tedavi başladı ▪ Tedavi şekli ▪ IVIG yanıtı ▪ Dirençli vaka tedavisi ▪ Tedaviye bağlı yan etki-komplikasyon ▪ Tedavi sonucu ▪ Taburculukta tedavi	Skorlar	▪ Kobayashi skoru ▪ Egami skoru ▪ Sano skoru ▪ Formosa skoru ▪ Harada skoru

Klinik Özellikler	▪ Başvuru yakınması ▪ Başvuru yakınması süresi ▪ İlk belirti ▪ Ateş süresi ▪ Dudaklarda eritem ve çatlak, çilek dili veya oral faringeal mukozalarda eritem ▪ Bilateral bulbar eksüdasız konjonktivit ▪ Makülopapüler döküntü, diffüz eritrodermi, eritema multiforme benzeri döküntü ▪ Akut fazda el ayaklarda eritem ve ödem, subakut fazda periungual deskuamasyon ▪ Servikal lenfadenopati, $\geq 1,5$cm çapında, genelde unilateral ▪ Myokardit ▪ Perikardit ▪ Valvüler regürjitasyon ▪ Şok ▪ Nonkoroner arter anevrizması ▪ Periferik gangren ▪ Aort kökü dilatasyonu ▪ Artrit ▪ Artralji ▪ İshal ▪ Kusma ▪ Karın ağrısı ▪ Hepatit ▪ Sarılık ▪ Safrakesesi hidrops ▪ Pankreatit ▪ KC enzim yüksekliği ▪ Şiddetli irritabilite ▪ Aseptik menenjit ▪ Fasial paralizi ▪ Sensörinöral işitme kaybı ▪ Üretrit ▪ Meatit ▪ Hidrosetel ▪ Steril pyüri ▪ Kasıklarda deskuam ve raş ▪ Retrofaringeal flegmon ▪ Anterior üveit ▪ BCG aşısı yerinde eritem veya endurasyon	Laboratuvar ▪ Hb ▪ Htc ▪ BK ▪ Tns ▪ %Tns ▪ Tls ▪ %Tls ▪ Trombosit ▪ Trombosit zirve ▪ Crp ▪ Esh ▪ Alt ▪ Ast ▪ Ggt ▪ Alp ▪ Tb ▪ Db ▪ Bun ▪ Krea ▪ Na ▪ K ▪ Ca ▪ P ▪ Cl ▪ Albümin ▪ Nt-BNP ▪ NLO ▪ TLO ▪ AST/ALT ▪ HDL ▪ LDL ▪ VLDL ▪ Total kolesterol ▪ Kan kültürü ▪ SYVBP ▪ Boğaz kültürü ▪ BOS kültürü ▪ BOS protein ▪ BOS glukoz ▪ BOS hücre
--------------------------	--	---

Kardiyak Özellikler	▪ KAA ▪ KAA sayısı ▪ KAA yeri ▪ KAA tipi ▪ KAA izlemde regresyon ▪ KAA olan hastada trombüs ▪ Aort kökü z skoru ▪ Stenotik lezyon ▪ LV disfonksiyon ▪ Perikardiyal effüzyon ▪ İlk tanı EKO'su ▪ İlk EKO ile tanı-tedavi kararı (atipik için) ▪ Myokard infarktüs ▪ Kardiyovasküler kollaps/Şok ▪ Myokardit ▪ Kapak patolojisi ▪ Kalpten çıkan büyük arter patolojileri ▪ Sistemik arter anevrizması	Diğer Notlar	▪ MAS ▪ Diğer
----------------------------	--	---------------------	--