

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

**KAWASAKI HASTALIĞINDA TROMBOSİT İNDEKSLERİNİN KORONER
ANEVRİZMA GELİŞİMİNİ VE İKİNCİ DOZ İNTRAVENÖZ
İMMUNGLOBULİN İHTİYACINI TAHMİN ETME DÜZEYİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Zeynep ÖMEROĞULLARI

Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi Fuat LALOĞLU

ERZURUM-2022



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ DEĞERLENDİRME SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Zeynep ÖMEROĞULLARI	Tarihi: 01/ 06/ 2022
Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı : Dr.Öğretim Üyesi Fuat LALOĞLU	
Tezin Konusu : Kawasaki Hastalığında Trombosit İndekslerinin Koroner Anevrizma Gelişimini Ve İkinci Doz İntravenöz İmmunglobulin İhtiyacını Tahmin Etme Düzeyinin Araştırılması	
Tezin Niteliği :	☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR	
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezin, jüri üyelerince “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak; ☒ ☐ Kabulüne	
1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY’nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)	
2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY’nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

III. AÇIKLAMALAR	

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Zerrin ORBAK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Hasan KAHVECİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğretim Üyesi Fuat LALOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 27.05.2021 tarih ve 4 no'lu toplantısında 62 no'lu kararı ile Dr. Öğretim Üyesi Fuat LALOĞLU danışmanlığında yürütülen “Kawasaki Hastalığında Trombosit İndekslerinin Koroner Anevrizma Gelişimini ve İkinci Doz İntravenöz İmmunglobulin İhtiyacını Tahmin Etme Düzeyinin Araştırılması” konulu tezin Arş. Gör. Dr. Zeynep ÖMEROĞULLARI tarafından araştırılması uygun görülmüş ve karar B.30.2.ATA.0.01.00/271 sayılı etik kurul kararı ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Başkanlığı'na iletilmiştir.



İÇİNDEKİLER

ONAY.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
TEŞEKKÜR.....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Kawasaki Hastalığı Tarihçe ve Tanım.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Tanım.....	4
2. 2. Epidemiyoloji.....	5
2. 3. Etiyoloji.....	7
2.3.1. Genetik Yatkınlık.....	7
2.3.2. Enfeksiyonlar.....	8
2.3.3. İmmün Cevap.....	9
2. 4. Patofizyoloji.....	10
2. 5. Temel Klinik Bulgular.....	11
2. 6. Diğer Klinik Bulgular.....	13
2.6.1. Kardiyovasküler Bulgular.....	13
2.6.2. Diğer Sistemik Bulgular.....	17
2. 7. Hastalığın Klinik Evreleri.....	18
2. 8. Laboratuvar.....	19
2. 9. Ekokardiyografi.....	21
2. 10. Tanı.....	22
2.10.1. Komplet Kawasaki Hastalığı.....	22
2.10.2. İnkomples Kawasaki Hastalığı.....	25
2. 11. Ayırıcı Tanı.....	29
2. 12. Tedavi.....	31

2.12.1. İntravenöz İmmunglobulin.....	31
2.12.2. Asetilsalisilik Asit.....	33
2.12.3. Kortikosteroidler.....	34
2.12.4. Diğer Tedaviler.....	36
2. 13. İntravenöz İmmunglobulin Direnci.....	36
2.13.1. İntravenöz İmmunglobulin Direncinde Tedavi.....	38
2. 14. Koroner Arter Anevrizması Olan Hastalarda Trombozların Önlenmesi ve Tedavisi.....	39
2. 15. Rekürren Kawasaki Hastalığı.....	40
2. 16. İzlem.....	41
2. 17. Tam Kan Parametreleri.....	42
2.17.1. Beyaz Kan Hücreleri.....	42
2.17.2. Trombositler.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	44
3. 1. Hastalara Tanı Konulması.....	44
3. 2. Ekokardiyografik Değerlendirme.....	44
3. 3. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	45
3. 4. Tedavi ve İntravenöz İmmunglobulin Direnci.....	45
3. 5. İstatistiksel Değerlendirme	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	63

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kawasaki Hastalığı Olan Çocuklarda Koroner Arter Anormalliklerinin Sınıflandırılması.....	16
Tablo 2. Kawasaki Hastalığı Olan Çocuklarda Koroner Arter Anormalliklerinin Sınıflandırılması.....	16
Tablo 3. Koroner arter anevrizması gelişimi için risk faktörleri.....	17
Tablo 4. Kawasaki Hastalığının Akut Dönemine Ait Laboratuvar Bulguları.....	21
Tablo 5. Kawasaki Hastalığının Teşhisi için Amerikan Kalp Derneği Kılavuzu.....	23
Tablo 6. Kawasaki Hastalığının Teşhisi için Japon Dolaşım Derneği Kılavuzu.....	23
Tablo 7. Kawasaki Hastalığındaki Diğer Klinik Bulgular.....	24
Tablo 8. Diğer Önemli Demografik, Klinik, Ekokardiyografik Ve Laboratuvar Özellikleri.....	27
Tablo 9. Kawasaki Hastalığının Ayırıcı Tanısı.....	29
Tablo 10. İntravenöz İmmünglobulin'e Cevapsızlığı Tahmin Etmede Kullanılan Skoring Sistemleri.....	37
Tablo 11. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları.....	46
Tablo 12. Hastaların demografik özellikleri.....	46
Tablo 13. Hastaların tam kan sayımı ve biyokimya değerlerinin tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki ortanca değerlerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 14. Hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki tam kan sayımı değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.....	48
Tablo 15. Tek doz ve iki doz İVİG tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki ortanca değerleri ve karşılaştırılması.....	49
Tablo 16. Tedavi öncesi NLO, OTHLO ve TLO değerlerinin ikinci doz İVİG ihtiyacını tahmin oranları.....	50
Tablo 17. Koroner arter anevrizması olan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 18. Koroner arter anevrizması olmayan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki ortanca değerleri ve karşılaştırılması.....	51
Tablo 19. Koroner arter anevrizması olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi kan parametrelerinin karşılaştırılması.....	52

Tablo 20. Koroner arter anevrizması olan ve olmayan hastaların tedaviden bir hafta sonraki kan parametrelerinin karşılaştırılması.....53

Tablo 21. Tedaviden bir hafta sonraki OTH, TBHO ve AST değerlerinin koroner arter anevrizması olasılığını tahmin değerleri.....54



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Şüpheli İnkomplet Kawasaki Hastalığının Değerlendirilmesi.....	26
---	----



KISALTMALAR DİZİNİ

AKD : Amerikan Kalp Derneği

ALT: Alanin Aminotransferaz

ANS : Absolut Nötrofil Sayısı

ASA : Asetil Salisilik Asit

AST : Aspartat Aminotransferaz

BCG : Bacille Calmette-Guérin

BKH: Beyaz Kan Hücreleri

BLK : B Lenfosit Kinaz

BNP: Beyin Natriüretik Peptid

BOS : Beyin omurilik sıvısının

CASP3 : Caspase -3 = kaspaz-3

CD4 : Cluster of Differentiation-4 = Yüzey Farklılaşma Antijenleri -4

CRP : C-Reaktif Protein

ĐİK : Dissemine İntravasküler Koagülasyonun

DMAH : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

ESH : Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EULAR : European League Against Rheumatism

HLA : Human Leukocyte Antigen= İnsan Lökosit Antijeni

HSP : Heat Shock Proteins = Isı Şok Proteinini

IFN-γ : İnterferon Gama

IgA : İmmünglobulin A

ITPKC : İnositol 1,4,5-Trifosfat 3-Kinaz

İKH : İnkomplet KH

iNOS : İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

İVİG : İntravenöz İmmünglobulin

JDD : Japon Dolaşım Derneği

KAA : Koroner Arter Anevrizması

KH : Kawasaki Hastalığı

LAP : Lenfadenopati

LMP : Luminal Miyofibroblastik Proliferasyon
MAS : Makrofaj Aktivasyon Sendromu
Mİ : Miyokardiyal İnfarktüs
MMP-9 : Matriks Metalloproteinaz-9
NA : Nekrotizan Arterit
NLO : Nötrofil/Lenfosit Oranı
NO : Nitrik Oksit
NT-proBNP : N-Terminal Pro Beyin Natriüretik Peptid
OTH : Ortalama Trombosit Hacmi
OTHLO : OTH/Lenfosit Oranı
PCT : Plateletcrit= Kandaki Trombosit Yüzdesi
PDW : Platelet Distribution Width= Trombosit Dağılım Genişliği
P-LCR : Platelet Large Cell Ratio=Trombosit Büyük Hücre Oranı
PREs : Paediatric Rheumatology European Society
RSV : Respiratuar Sinsitiyal Virüs
SA/K : Subakut/Kronik
SNP :Single Nucleotide Polymorphism = Tek Nükleotid Polimorfizmi
TBHO : Trombosit Büyük Hücre Oranı
TDG : Trombosit Dağılım Genişliği
Th : T-Helper = Yardımcı T Hücreleri
TLO : Trombosit/Lenfosit Oranları
TNF- α :Tümör Nekroz Faktörü- α
tPA : Tissue Plasminogen Activator =Doku Plazminojen Aktivatörü
Treg : T-Regulatory = Düzenleyici T Hücreleri
VWF : Von Willebrand Factor

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini aktararak yoluma ışık tutan başta kliniğimiz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Zerrin ORBAK olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren çocuk hekimi olarak varlığımı anlamlı kılan; duygu, düşünce, bilgi ve becerilerimi geliştirme yolunda motivasyonumu artırarak eğitimime katkıda bulunan, bu meşakkatli yolda birlikte yürümeye talip olduğum sevgili hastalarım,

Uzmanlık tezimin her aşamasında bana yol gösteren, sabır ve özveriyle çalışmalarımı tamamlamama yardım eden, asistanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Fuat Laloğlu'na,

Tezimin konusuna öncülük eden, tez için poliklinik arşivini açan, çalışmalar sırasında engin bilgi ve tecrübeleriyle desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Naci Ceviz'e,

Tezimin laboratuvar verilerinin elde edilmesinde bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan Dr. Öğretim Üyesi Esra Laloğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca yıllarımı paylaştığım ve birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, tezimde büyük emeği olan Dr. Sümeyra Aktepe, Dr. Serhat Demir ve Dr. İbrahim Halil Başaslan'a,

Yürüdüğümüz bu dört yıllık yolun her köşesine bir anı bıraktığımız tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize,

Hayatımın ilk gününden bu yana anlayış, sabır ve sevgileriyle her koşulda arkamda olan, karşılaştığım her zorluğu benimle birlikte göğüsleyen, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim, sahip olduğum her başarıyı onlara borç bildiğim, evlatları olmaktan her zaman gurur duyduğum annem Gülseren Ömeroğulları ve babam Ömer Ömeroğulları'na,

Azim ve çalışkanlıklarıyla bana hem örnek hem de destek olan ablam Doç. Dr. Ebru Ömeroğulları Şener ve kardeşim Gülderen Yılmaz'a

Ve varlığıyla hayatımı güzelleştiren, mutluluk kaynağım, canım oğlum Ahmet Yekta'ya

En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Ömeroğulları
2022

ÖZET

Kawasaki Hastalığında Trombosit İndekslerinin Koroner Anevrizma Gelişimini ve İkinci Doz İntravenöz İmmunglobulin İhtiyacını Tahmin Etme Düzeyinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit dağılım genişliği (TDG), trombosit büyük hücre oranı (TBHO), gibi trombosit indeksleri ve OTH/lenfosit oranı (OTHLO), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO) değerlerinin ve bazı biyokimyasal değerlerin Kawasaki hastalığı olan çocuklarda klinik parametreler üzerinde prognostik değerinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamıza Nisan 2010-Şubat 2021 tarihleri arasında kliniğimizde Kawasaki hastalığı tanısı ile tedavi edilmiş 40 hasta ve bu hasta grubu ile yaş, cinsiyet dağılımı benzer 37 sağlıklı çocuk alındı. Hastaların dosyalarından ateşin birinci hafta ($7\pm 0,6$ gün) ve ikinci haftasındaki ($13\pm 0,87$ gün) biyokimyasal parametreler, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları, OTH, trombosit dağılım genişliği ve TBHO seviyeleri ve transtorasik ekokardiyografik görüntüleme gibi klinik ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelendi. Ortalama trombosit hacmi/lenfosit oranı, TLO, NLO değerleri hesaplandı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $3\pm 0,44$ yaş olup, 26'sı erkek idi. Yedi hastada ikinci doz intravenöz immunglobulin (İVİG) tedavisi gerekli olmuştu. Birinci haftadaki OTHLO ikinci doz İVİG ihtiyacı olanlarda ($4,79\pm 3,04$) tek doz İVİG alanlardan ($2,1\pm 0,49$) anlamlı derecede daha yüksek idi ($p<0,05$). Birinci haftadaki TLO ikinci doz İVİG ihtiyacı olanlarda ($129,70\pm 22,10$) tek doz İVİG alanlardan ($121,17\pm 18,73$) anlamlı derecede daha yüksek idi ($p<0,05$). Hastaların 14'ünde koroner tutulum mevcut idi (dilatasyon=3, anevrizma=11). TBHO hastaların 26'sında mevcut idi. Bu hastaların 10'unda koroner arter tutulumu mevcut idi. Koroner arter tutulumu olan hastaların ikinci haftadaki ortalama TBHO değeri ($23,2\pm 2,16$) koroner tutulum olmayanlardan ($19\pm 1,02$) anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,004$).

Sonuç: Sonuçlarımız Kawasaki hastalarında OTHLO, TLO ve TBHO değerlerinin ikinci doz İVİG ihtiyacı ve koroner arter tutulumu için birer belirteç olabileceğine

iřaret etmektedir. Ancak bu verilerin daha geniř hasta popölasyonuna sahip çalıřmalarda deęerlendirilmesine ihtiyaç olduęu dūřünölmektedir.

Anahtar kelimeler: Kawasaki hastalığı, ortalama eritrosit hacmi, trombosit, lenfosit.



ABSTRACT

Investigation of the Value of Platelet Indexes in Predicting Coronary Aneurysm Development and Need for Second Dose Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease

Aim: In this study, it was aimed to investigate whether platelet count, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), platelet large cell ratio (PLCR), MPV/lymphocyte ratio (MPVLR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) values and some biochemical data have prognostic value on clinical parameters in children with Kawasaki disease.

Methods: Forty patients who were treated with the diagnosis of Kawasaki disease in our clinic between April 2010 and February 2021, and 37 healthy children with similar age and gender distribution with patient group were included in the study. Biochemical parameters, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet counts, MPV, PDW and PLCR in the first week (7 ± 0.6 days) and second week (13 ± 0.87 days) of fever and transthoracic echocardiography results were obtained from the medical records of the patients retrospectively. Mean platelet volume/lymphocyte ratio, PLR and NLR values were calculated.

Results: The mean age of the patients was 3 ± 0.44 years, and 26 of them were male. Seven patients required a second dose of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. The MPVLR at first week was significantly higher in those who needed a second dose of IVIG (4.79 ± 3.04) than those who received a single dose of IVIG (2.1 ± 0.49) ($p<0.05$). Platelet/lymphocyte ratio at the first week was significantly higher in those who needed a second dose of IVIG ($173,68\pm21,37$) than those who received a single dose of IVIG ($121,17\pm18,73$) ($p<0.05$). Neutrophil/lymphocyte ratio value in the first week was significantly higher in those who needed a second dose of IVIG (5.07 ± 1.66) than those who received a single dose of IVIG (2.48 ± 0.697) ($p<0.05$). Eleven of the patients had coronary aneurysm. Platelet large cell ratio was present in 26 of the patients, and coronary artery involvement was present in 10 of these patients. The mean PLCR value in the second week of patients with coronary artery involvement ($19,1\pm0,8$) was significantly higher than those without coronary artery involvement ($15,4\pm0,93$) ($p=0.01$).

Conclusion: Our results indicate that MPVLR, NLR and PLR values may be markers for the need for a second dose of IVIG and AST, MPV and PLCR for coronary artery aneurism in Kawasaki patients. However, it is thought that these data need to be evaluated in studies with larger patient populations.

Key words: Kawasaki disease, mean erythrocyte volume, platelet, lymphocyte.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kawasaki hastalığı (KH) akut, ateşli kendi kendini sınırlayan çocukluk çağının sistemik bir vaskülitidir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlığı olan hastalarda bir patojene karşı verilen abartılı bir immün yanıtın sonucu olduğu düşünülmektedir. Tümör nekroz faktörü α (TNF- α), interlökin-6 ve diğer inflamatuvar sitokinlerin anormal üretiminin endotel hasarına neden olan lökosit-endotel hücre etkileşimlerini teşvik ettiği iddia edilmektedir (1). Ana bulguları ateş, konjonktivit, deri ve mukoz membran tutulumu ve servikal lenfadenopatidir. Koroner arter anormallikleri KH'de hastaların %15-20'sinde bulunan en ciddi komplikasyondur (2,3). Akut fazda koroner arterite ek olarak, perikard, miyokard, endokardiyum inflamasyonu görülür. Bu dönemde en sık ölüm nedeni miyokardittir. Subakut dönemde toplam KH'nin yaklaşık %25'inde ve altı aydan küçük bebeklerin %50'sinden fazlasında koroner anevrizmalar görülür. Koroner anevrizmanın içindeki ilerleyici darlık ve koroner arter trombozu geç iskemik kalp hastalığına neden olabilir. Dev anevrizma öyküsü olan hastalar arasında miyokardiyal infarktüs (Mİ) ve ani ölüm riski daha yüksektir. Anevrizmalar tipik olarak hastalık başlangıcından sonraki ilk dört ila altı hafta içinde artar ve sonraki iki yıl içinde yaklaşık %50 oranında normal lümen çapına geriler. Kawasaki hastalığının tedavisinde asıl amaç enflamasyonu baskılayarak gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonları önlemektir. Bu amaçla tedavide yüksek doz aspirin ve intravenöz immunglobulin (İVİG) kullanılır. İntravenöz immünglobulinin etki mekanizması hala araştırılmaktadır. Ancak T hücre aktivitesini etkileyerek ve antikor sentezini baskılayarak sitokin üretim modülasyonu üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Doza bağlı bir şekilde koroner anevrizma gelişimini azaltır. Hastalıktan sonraki ilk 10 gün içinde veya daha sonraki günlerde hastanın ateş, anevrizma veya enflamasyon bulguları devam ediyor ise kullanılır. Bu yaklaşım koroner arter anormallikleri gelişimini %25 den %5'in altına, dev anevrizmaların gelişimini ise %1'e düşürmüştür (4,5). Hastaların yaklaşık %10'unda dirençli hastalık vardır. İlk tedaviye yanıt vermeyen (yani ilk İVİG dozundan 36 saat sonra ateşi devam eden veya tekrarlayan) hastalarda ikinci İVİG dozu uygulanır. Hastalarda koroner arter anevrizma gelişimi açısından birçok risk faktörü bildirilmiştir. İVİG rezistansı da bu risk faktörlerindedir (4). Aspirin ise antienflamatuvar ve antitrombotik etkileriyle tedavide yerini almıştır.Kawasaki

hastalığında hem akut fazda hem de uzun süreli takipte morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni kardiyovasküler belirtiler ve komplikasyonlardır (6). Koroner arter anevrizma gelişmesi açısından bazı hastalar daha yüksek riske sahiptir (7-13).

Trombositler fiziksel veya kimyasal uyaranlarla karşılaştığında morfolojik ve biyokimyasal değişikliklere uğramakta, bu durum trombosit aktivasyonu olarak adlandırılmaktadır. Etiyopatogeneizde yer alan proenflamatuvar sitokinler IL-6, IL-8 ve TNF-alfa, endotelial hasara neden olmanın yanında endotel hücreleri tarafından ultra büyük von Willebrand faktör (VWF) multimerlerinin salınmasına da yol açmaktadır. Ultra büyük VWF multimerleri, trombositlerle kolayca etkileşime girerek endotel hücre hasarının olduğu yerde bir trombüs oluşumuna sebep olabilir (14-16). Trombosit aktivasyon ve fonksiyonunu gösteren ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit büyük hücre oranı (TBHO) ve trombosit sayısı, enflamasyon ve tromboz süreçlerinde rol alan trombosit indekslerindendir. Trombosit büyük hücre oranı, OTH/lenfosit oranı (OTHLO) ve trombosit/lenfosit oranı (TLO) son zamanlarda değişik hastalıklarda enflamasyon belirteci olarak kullanılmış, hastalıkların klinik gidişatı ile ilgili prognostik değerlerinin olduğu bildirilmiştir (17,18).

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Kardiyoloji Bilimdalında Nisan 2010-Şubat 2021 tarihleri arasında KH tanısı almış olan çocuklarda trombosit sayısı, OTH, TBHO gibi trombosit indekslerinin ve OTHLO, TLO gibi oransal değerlerin koroner anevrizma gelişimini ve ikinci doz İVİG ihtiyacını tahmin etmede prognostik değerinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1. Kawasaki hastalığı Tarihçe ve Tanım

2.1.1. Tarihçe

Kawasaki hastalığı (KH) ilk olarak Tokyo’da 1961 yılında, Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından klinik bir antite olarak tanımlandı. İlk olarak yedi vakadan oluşan bir seri, 1962’de Japonya Pediatri Derneği’nin 61. Chiba Genel Toplantısında Kawasaki tarafından sunuldu. Sendrom ayırt edici olmasına rağmen, belirtileri spesifik değildi. Kawasaki, 1961-1967 yılları arasında uzamış yüksek ateş, tek taraflı servikal lenfadenopati (LAP), bilateral konjonktival hiperemi, polimorfik eritematöz döküntü, dudaklar ve oral kavite mukozasında değişiklikler, ekstremitelerde ödem ve eritem, ardından el ve ayak parmaklarında soyulma bulgularını gösteren 50 bebek ve çocuğu tanımladı. Farklı bir klinik sendrom gözlemlediğine inanan Kawasaki, 50 vakalık bu deneyimini “El ve ayak parmaklarında karakteristik deskuamasyon gösteren pediatrik akut febril mukokutanöz lenf nodu sendromu” olarak raporladı (19). Kawasaki’nin raporundan sonra Japon doktorlar arasında bu sendromun ayrı bir klinik antite mi yoksa Stevens-Johnson sendromuyla ilgili bir hastalık mı olduğu konusunda önemli tartışmalar yaşandı.

Kawasaki hastalığında kardiyak tutulumdan ilk kez 1968 yılında, bir hastada gallop ritmi ile birlikte geçici taşikardi, kardiyomegali ve minor elektrokardiyografi (EKG) bozuklukları görüldüğünde şüphelenildi. 1970 yılında Japonya’da yapılan ilk ulusal epidemiyolojik araştırmada 10 çocuğun KH geçirdikten sonraki 30 gün içinde koroner anevrizma ve akut tromboz nedeniyle kaybedildiği görüldü. Bu çocuklardan dördüne otopsi yapılmış ve histopatolojik olarak infantil poliarteritis nodosa tanısı koyulmuştu (20). Böylece hastalığı geçiren ve sorunsuz iyileştiği düşünülen bazı hastaların ağır vaskülitik süreçler sonucu hasar gören koroner arterlerde tromboz oluşumuna bağlı akut miyokard infarktüsü (Mİ) nedeniyle ani kardiyak ölüm riskinin bulunduğu anlaşıldı (19,20).

1970’lerin sonlarında ekokardiyografinin (EKO) bulunmasıyla birlikte hastaların %20-%25’inde koroner arter anormallikleri geliştiği ispat edilebildi (21).

1971 yılında, Hawaii Üniversitesi'nde Japon deneyiminden habersiz olan doktorlar, Reiter sendromu benzeri bir hastalığı olan hastaları tanımaya başladılar. 1974 yılında Kawasaki'nin raporu İngilizce olarak yayınlandı (20,22).

1976 yılında iki boyutlu EKO Kawasaki hastalığının yönetiminde kullanıma girdi ve o dönemden bu yana büyük ilerleme kaydedildi (23).

1984 yılında KH'nin tedavisinde İntravenöz İmmünglobulin (İVİG) yer almaya başladı (24).

Kawasaki'nin Japonca çalışmasının 2002 yılında orjinalinden İngilizceye çevrilmesi Japon ve Amerikalı doktorların bilgi alışverişinde bulunmasını ve vakaların dünya çapında tanınmasını sağladı.

50 yıldır yapılan çalışmalar ışığında hastalığın etiyolojisinde enfeksiyöz bir tetikleyiciye işaret eden bulgular tespit edilmiş, farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarla bazı genetik bağlantıların ortaya koyulmuş olmasına rağmen halen etiopatogeneizde kesin bir sebep-sonuç ilişkisi tanımlanamamıştır.

Kawasaki'nin 50 vakalık çalışması, 50 yıldan uzun süredir edinilen klinik tecrübeler ve yapılan binlerce çalışmaya rağmen halen hastalığın klinik özelliklerini tanımlayan en kapsamlı rapordur (25). Hastalığın tanısı klinik kriterlerle koyulur ve tanıyı teyit etmede klinisyenlere yardımcı olacak patognomonik bir test henüz yoktur (19).

2.1.2. Tanım

Vaskülit, damar duvarında enflamasyon varlığı ile tanımlanan bir bozukluktur. Enflamasyon, birincil bir süreç olarak veya altta yatan bir hastalığa ikincil olarak ortaya çıkabilir. Klinik semptomlar, ilgili damarların tipine, konumuna, enflamasyonun boyutuna ve damar duvarı hasarına bağlı olarak büyük ölçüde değişiklik gösterir. Vaskülitler çocukluk çağında nadir görülür ve 17 yaş altında insidansı 12-15/100.000'dür (26-28).

Vaskülitlerin çoğu hem çocuk hem de erişkinleri etkilerken, KH gibi bazı vaskülitler neredeyse tamamen çocukluk çağında görülür. Çocukluk çağı vaskülitleri, EULAR/PReS European League against Rheumatism (EULAR) / Paediatric Rheumatology European Society (PReS) kriterlerine göre damar çapı esas alınarak

sınıflandırılır. Bu sınıflandırmaya göre Kawasaki hastalığı orta boy damarları tutan vaskülitler sınıfındadır (29,30).

Kawasaki hastalığı çocukluk çağı vaskülitlerinin %9'unu oluşturur ve Henoch-Schönlein vaskülitinden sonra çocuklarda en sık görülen vaskülit nedenidir (29). Ancak Japonya ve Asya'nın bazı bölgelerinde Kawasaki hastalığı daha yaygın olarak görülür (4).

Kawasaki hastalığı genellikle 5 yaş altındaki çocukları etkiler. Uzun dönemde ölümle sonuçlanabilen ciddi koroner arter hastalıklarına sebep olabilir (30).

Tedavi edilmeyen çocukların yaklaşık %20 – 25'inde koroner arter anormallikleri görülürken, İVİG tedavisi verilen çocuklarda bu oran %5'in altındadır. Erken tanı ve tedavi ile koroner arter hastalığı riski önemli derecede azalırken, gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında görülen edinsel kalp hastalıklarının en sık nedeni olarak görülmeye devam etmektedir (31,32).

2.2. Epidemiyoloji

Kawasaki hastalığı ilk olarak Japonya'da tanımlanmış olmasına rağmen tüm dünyada görülmektedir. İnsidansı farklı etnik kökenler arasında ve bölgeden bölgeye değişmekle birlikte Doğu Asya'da yaşayan çocuklarda ve dünyanın başka yerlerinde yaşayan Asya kökenli çocuklarda en yüksektir (33-35).

Japonya'da 1967'de Tomisaku Kawasaki tarafından tanımlandığı ilk günden bugüne yaklaşık 300.000 KH vakası kaydedilmiştir (36).

Japonya'da 1979, 1982 ve 1986 yıllarında KH salgınları görülmüştür. O zamandan beri yeni bir salgın bildirilmemiş olmasına rağmen yıllar içerisinde hastalık insidansı artmış vaka sayıları önceki üç salgın sırasındaki vaka sayılarını aşmıştır (37).

Japonya'da iki yılda bir KH insidansındaki seyri izlemek için yapılan ulusal çalışmalarda insidansın giderek arttığı görülmüş ve beş yaş altındaki çocuklarda daha sık görülmekle beraber 9-11 ay arasındaki çocuklarda en yüksek insidansa sahip olduğu bildirilmiştir (38). Küçük bebeklerin inkomplet bulgularla tanı aldığı, yine bu yaş grubunda ve sekiz yaşından büyük çocuklarda koroner arter anevrizması (KAA) gelişme riskinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Hastalığın en sık kış ve erken

ilkbahar aylarında özellikle erkek çocuklarında (erkek /kız oranı 1,5 /1) daha sık görüldüğü bildirilmiştir (38,39). Japonya’da ailedeki ilk vakadan sonraki bir yıl içinde kardeşlerde hastalık görülme oranı %3 olup genel popülasyona göre risk 10 kat artmıştır (36). Daha önce etkilenmiş bir ebeveyni olan çocuklar için bu riskin iki kat arttığı rapor edilmiştir (39,40). Ailedeki ikinci vakaların ilk vakadan sonraki 7 gün içinde görüldüğü bildirilmiştir (36). Pozitif aile öyküsünün 2015-2016 yıllarında yapılan ulusal çalışmada %1,16 olduğu gösterilmiştir (38). İkizlerde hastalığın görülme riskinin genel popülasyona göre yaklaşık 100 kat daha yüksek ve monozigotik ikizlerde ise %14,1 olduğu bildirilmiştir (41).

Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) beş yaşından küçük çocuklarda KH yıllık insidansı 20/100.000’dir. Vakalar çoğunlukla kış-ilkbahar aylarında görülür ve 1 yaş altında en yüksek insidansa sahiptir (42).

2001-2006 yılları arasında ABD’deki 27 hastanede tedavi gören 4811 hastanın Pediatrik Sağlık Bilgi Sisteminden elde edilen verilerde KH tanılı çocukların ilk başvuruda %60’ı 1-4 yaş arasındaydı ve %60’ı erkekti (34). Kuzey Amerika’da, birden fazla etkilenen üyeye sahip aileler olmasına rağmen vaka raporları KH gelişimi açısından ailesel riski belirlemek için yetersizdi (43).

Türkiye’de yapılan çalışmalara bakıldığında KH’nin insidansı henüz tam olarak bilinmemektedir. Ülkemizde insidansla ilgili bir çalışma bulunmamakla birlikte 1992-2018 yılları arasına ait farklı kliniklerde yapılan vaka serileri yayınlanmıştır. Bu vaka serilerinde 9-78 arasında vaka sayıları bildirilmiş ancak insidansa yönelik sağlıklı bir veri elde edilememiştir (28,44-50).

Kawasaki hastalığının tamamen iyileşmesi sonrası tekrarlayan vakalar rekürren KH olarak tanımlanır. Vakaların yarısında rekürrens ilk hastalıktan sonraki bir yıl içerisinde görülür. Rekürrens oranı Japonya’da ve Asya kökenlilerde %3.5, ABD’de ise %1,7 olarak bildirilmiştir. Koroner arter komplikasyonları gelişen hastalarda rekürrens ihtimalinin daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (35,51).

Kawasaki hastalığında ölümlerin tamamı kardiyak tutulum sebebiyledir. Yapılan son ulusal çalışmada Japonya’da vaka ölüm oranı %0,01, ABD’de ise yaklaşık %0,17 olarak bildirilmiştir (4,38). Ölümler en sık ateşin başlangıcından itibaren 15 – 45.

günler arasında görülür. Bu dönemde koroner arter vaskülitisi ile ilişkili patolojik tablo oturmuştur. Artmış trombosit miktarı ile ilişkili hiperkoagülan bir durum söz konusudur. Bunun yanı sıra çocuklar ve erişkinlerde hastalıktan yıllar sonra KAA ve stenozlarına bağlı Mİ sebebiyle ani ölümler görülebilir. Günümüzde genç erişkinlikte görülen birçok Mİ vakasının çocukluk döneminde “kaçırılmış” KH’ye bağlı olduğu düşünülmektedir (52).

Kawasaki hastalığında koroner arter tutulumu açısından hangi hastaların daha yüksek risk altında olduğunu belirlemek amacıyla pek çok risk değerlendirme modeli oluşturulmuştur. Çalışmalarda koroner arter tutulumunu öngören faktörler olarak, küçük yaş, erkek cinsiyet, ateşin dirençli seyretmesi, İVİG’e zayıf yanıt ve bazı laboratuvar bozuklukları gösterilmiştir. Araştırmacılar tarafından, İVİG’e yanıtı öngören değişik skorlamalar oluşturulmuştur (53-58). Bunlardan en sık kullanılan ve yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahip olan Kobayashi skorudur. Maalesef bu risk skorlarının Japon olmayan çocuklarda İVİG direnci ve koroner arter anormallliği gelişme riskini tam olarak belirleyemediği gösterilmiştir (31).

2.3. Etiyoloji

Kawasaki hastalığı etiyojisi günümüzde hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Hastalığın gelişimi konusunda yıllar boyunca birçok teori öne sürülmüştür. Bugün eldeki veriler ışığında, KH için altta yatan genetik bir yatkınlık olduğuna ve bilinmeyen enfektif bir nedenle etkileşim sonrası tetiklenen anormal immün yanıt sonucunda hastalığın geliştiğine inanılmaktadır (59).

2.3.1. Genetik Yatkınlık

Epidemiyolojik çalışmalarda, Japonya, Güney Kore ve Tayvan’da KH prevalansı diğer Asya dışı ırklardan yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde ABD’de yerleşik Asya ırklarında nüfusun geri kalanına göre KH prevalansı oldukça yüksektir. Örneğin; Amerika’nın Hawaii eyaletinde yapılmış bir çalışmada, yerleşik nüfus içindeki Asya kökenli çocuklarda KH insidansı 13 /100 000 iken, Japon çocuklar arasında 210 /100 000 dur (60). Japonya’daki çocuklarda, hastalık gelişme riskinin, genel popülasyona göre, kardeşinde KH olması durumunda 10-30 kat, ebeveynde KH öyküsü bulunması durumunda ise 2 kat kadar arttığı bildirilmiştir (1). Ailesel yatkınlık ve ırklar

arasındaki bu farklılıklar, genetik faktörlerin KH patogeneğinde güçlü bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Hastalığın genetik temeli üzerine yapılmış ilk çalışmalarda, HLA (insan lökosit antijeni) üzerine odaklanılarak HLA-DRB1, HLA B5, Bw51 ve Bw44'ün KH duyarlılığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (61). Çeşitli gruplar arasında farklı immünolojik reaksiyonlarla ilişkili genler üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Kawasaki hastalığı ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilen ve en çok çalışılan genler inositol 1,4,5-trifosfat 3-kinaz (İTPKC), kaspaz-3 (CASP3), B lenfosit kinaz (BLK), CD40 (Yüzey farklılaşma antijenleri) ve HLA'dır (62).

Kawasaki hastalığına duyarlılık, KH'nin şiddeti, immünoglobulin tedavisine yanıtı ve koroner arter komplikasyonlarının gelişimi ile ilgili genetik çalışmalar devam etmektedir (63). Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının (GÇİÇ) başlamasıyla birlikte dikkate değer bir ilerleme kaydedilmiştir (64).

Japonya'da KH olan 78 ailede kardeşler arasında bir GÇİÇ yürütülmüştür. En güçlü ilişkiler 12q24 ve 19q13.2 bölgelerinde gösterilmiştir (65).

2.3.2. Enfeksiyonlar

Kawasaki hastalığı genellikle küçük çocukları etkiler. Pasif maternal antikorlarda önemli bir düşüşün görüldüğü 9-11 aylık dönem yaygın çocukluk çağı enfeksiyonlarının tipik zirve yaşıdır. Maternal antikorların KH'ye karşı koruyucu olduğu teorisi, KH'nin 3 aylıktan önce nadir görülmesiyle desteklenir (66).

Kawasaki hastalığı, farklı ülkelerden bildirilen salgınlar sebebiyle bulaşıcı bir etiyoloji ile de ilişkilendirilmiştir (67). Japonya'daki bir salgında, solunum yoluyla yayılan bir enfeksiyon için tipik olan coğrafik dalga benzeri hastalık yayılımı da bunu desteklemektedir (68). Birçok solunum yolu enfeksiyonuna benzer şekilde, KH'nin kış-ilkbahar aylarında görülme sıklığı daha yüksektir (60).

Hastalığın etiyopatogeneğinde viral etkenler de suçlanmıştır. Özellikle akut fazda herhangi bir akut viral enfeksiyondaki bulgulara benzer şekilde koroner arterlerde CD8+ T lenfositleri, IgA (immünglobulin A) plazma hücreleri ve makrofaj infiltrasyonu saptanmıştır. Ayrıca CD8+ T lenfositlerin enfekte dokuya göçü sonrası periferik kanda CD4+ T lenfosit hakimiyeti de görülmüştür. Bunun dışında KH

vakalarının otopsilerinde, silyalı bronşiyal epitel hücrelerinde RNA ve viral proteinlerin birikimiyle oluşan intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri izlenmiştir. Bunlar KH'nin akut viral bir solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan düzensiz immün cevapla gelişebileceğini göstermiştir (69).

Şimdiye kadar, KH ile kesin bir şekilde ilişkili herhangi bir enfeksiyöz ajan bulunamamıştır. Bununla beraber, birçok vaka raporu *Mycoplasma pneumoniae* (70), *Sitomegalovirüs*, *Adenovirüs*, *Rinovirüs*, *Enterovirüs* (71), *Bocavirüs* (72) gibi birçok viral ajanla KH'yi ilişkilendirmiştir.

2.3.3. İmmün Cevap

Kawasaki hastalığının immün cevabın düzensizliği sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kawasaki hastalığı ile otoimmün hastalıkların patogenezi arasındaki benzerlik bu düşünceyi desteklemektedir.

İnositol 1,4,5-trifosfat 3-kinaz, T lenfosit aktivasyonunun negatif düzenleyicisidir. İnositol 1,4,5-trifosfat 3-kinaz işlevinin kaybı sonucu, hastalarda T lenfosit aktivasyonunun arttığı ve sitokinlerin üretiminde artışa neden olduğu görülmüştür. Bu durumun koroner arter lezyonu gelişim riskini artırdığı düşünülmektedir (73). Onouchi ve ark. (65), KH'ye yatkınlık ve koroner arter lezyonu gelişim riskiyle önemli derecede ilişkisi gösterilen 19q13.2 kromozomu üzerindeki İTPKC geninde fonksiyonel bir SNP (tek nükleotid polimorfizmi) olan İTKPC3'ü tanımlamışlardır. C alelinin KH'deki immün hiperreaktivasyondan sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Wang ve ark. (74), hastaların serum örneklerini inceleyerek Th1 ve Th2 hücrelerinin sitokin seviyelerini analiz etmiş ve hastalarda İVİG öncesi artmış IL-6 (interlökin-6), IL-20, IFN- γ (interferon- γ) ve TNF- α (tümör nekroz faktörü- α) seviyelerinde tedavi sonrasında hızlı bir düşüş olduğunu göstermişlerdir. Son yıllarda yapılan araştırmalar KH'nin akut fazında Th (yardımcı T hücreleri) ve Treg hücreleri (düzenleyici T hücreleri) arasındaki dengenin bozulduğunu göstermiştir. Treg hücreleri, nötrofil, monosit ve fibroblastları aktive ettikten sonra IL-6, TNF- α ve IL-8 gibi sitokinleri salgılayan pro-enflamatuvar hücrelerdir (75).

Lee ve ark. (76), nakavt fare modelleri ve antikorlar kullanılarak KH patogenezinde IL-1'in kritik rolünü göstermiştir. Bu gelişmeden ilhamla KH

tedavisinde IL-1R antagonisti (Anakinra) kullanımı için başlanan klinik çalışmalar şu anda IIa fazındadır (77).

Başlangıçta T lenfositleri, sonrasında da monosit/makrofajlar tarafından ikinci kez salınan TNF- α , KH'nin enflamatuvar gelişim sürecine aracılık eden anahtar 8 sitokinden biridir. Adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artmasıyla endotel hücre aktivasyonu kolaylaşır ve lökosit-endotel etkileşimi için gerekli kemokinlerin salınımı indüklenir (1). TNF- α ayrıca, damar duvarında elastinin parçalanmasıyla anevrizma oluşumuna yol açan MMP-9'u (matriks metalloproteinaz-9) da aktive eder. Bu nedenle, KH gelişen çocuklarda TNF- α blokerlerinin kullanımının, anevrizma oluşumunu engelleyen bir yol olabileceği düşünülmekte ve klinik denemeleri devam etmektedir (78).

Kawasaki hastalarında artan nitrik oksit (NO) üretiminin İVİG tedavisi ile hızla düştüğü gösterilmiştir (77). Nitrik oksitin endotelin normal gerilimini koruduğu bilinmektedir. Yüksek NO konsantrasyonları ise damar duvarında dilatasyona ve anevrizmatik lezyonlara yol açabilir (65). Bu gelişmeye sırasıyla miyokarda, endotelial düz kas hücrelerinde, lökositlerde ve enflamatuvar hücrelerde yükselerek NO artışına neden olan, indüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi (iNOS) aracılık eder (79).

2.4. Patofizyoloji

Kawasaki hastalığı özellikle küçük ve orta arterleri tutan akut sistemik febril bir vaskülitir. Koroner arter anevrizması en önemli komplikasyonlarının başında gelir. Söz konusu arteritler ateşin yükselmesinden yaklaşık 8-9 gün sonra gelişir. Koroner arterlerin enflamasyonu en önemli klinik sonuç olsa da, KH akut febril dönemde tüm orta büyüklükteki arterlerin sistemik enflamasyonu ile karakterize olup, pek çok organ ve dokuyu tutar (80). Karaciğer (hepatit), meninksler (aseptik menenjit, huzursuzluk), kalp (miyokardit, perikardit, valvülit), üriner sistem (piyüri), pankreas (pankreatit), akciğer (interstisyel pnömoni), gastrointestinal sistem (karın ağrısı, kusma, diyare, safra kesesi hidropsu) ve lenf düğümleri (lenfadenopati) etkilenir (4).

Yapılan çalışmalarda KH ile ilgili ışık ve transmisyon elektron mikroskobu ile üç karakteristik vaskülopatik süreç tanımlanmıştır (4,81,82):

- 1) Akut kendi kendine sınırlı nekrotizan arterit (NA),
- 2) Subakut/kronik (SA/K) vaskülit,
- 3) Luminal miyofibroblastik proliferasyon (LMP).

İlk evre olan NA, arteriyel duvar segmentlerinin endotel yüzeyinde başlayan, ateş başlangıcından sonraki ilk iki hafta içinde tamamlanan, nötrofilik infiltrasyon ile karakterize, orta büyüklükteki arterlerin, özellikle de koroner arterlerin endotel, media ve adventisya tabakasına ilerleyen nekroz ile sonuçlanan süreçtir (4,81,82). Nekrotizan arterit, ciddi ya da dev anevrizmaların oluşumuna yol açmakla beraber kendi kendini sınırlayan tek evredir (82).

İkinci evre olan SA/Kvaskülit, ateş başlangıcından sonraki ilk iki hafta içinde başlar, bazı hastalarda aylarca yıllarca devam edebilir, koroner arterler gibi orta çaplı arter segmentlerini ve venler dahil tüm damarları etkileyebilir (82). Enflamatuvar hücre infiltratı, içerdiği lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofiller ile nekrotizan arterit ile ilişkili enflamatuvar hücre infiltratından ayrılır (81). Başlangıçta adventisyel tabakayı etkiler ve lümene doğru ilerleyebilir (83).

Üçüncü evre LMP olup, ilk iki haftada başlayan, aylarca yıllarca devam edebilen ve ilerleyici arteriyel stenoza neden olabilen, medial düz kas hücresinden oluşan miyofibroblastik süreç ile karakterizedir (4,79,81). Media tabakası korunmuş füziiform anevrizmalarda, LMP görülme ihtimali fazlayken, medianın nekrotizan arteritle hasarlandığı büyük sakküler anevrizmalarda, proliferatif miyofibroblastlara geçiş için yeterli sayıda düz kas hücresi bulunmayabilir (82).

Koroner arter hasarının patolojik sonuçları lezyonların ciddiyetine bağlıdır. Çok hafif derecede dilate ve enflame arterler normale dönebilirken, büyük sakküler anevrizmalarda, intima, medya ve elastik tabaka rejenere olamayabilir. Sakküler anevrizmalarda geride kalan adventisya tabakası rüptüre olabilir, tromboz oluşturabilir; tromboz organize, rekanalize veya kalsifiye olabilir. Akut veya ilerleyici tromboz veya LMP'den kaynaklanan darlık nedeniyle miyokard infarktüsü oluşabilir (4,82).

2.5. Temel Klinik Bulgular

Ateş: Tipik olarak 39-40 derece aralığındadır. Ateş düşürücü ajanlara minimum düzeyde yanıt verir. Ateşin ilk çıktığı gün hastalığın birinci günü olarak kabul edilir. Beş günden uzun süren, açıklanamayan ateşi olan veya KH ile uyumlu başka bulguları olan görünüşte ateşsiz çocuklarda KH düşünülmelidir. Ateş, genellikle İVİG tedavisi sonrası 36 saat içinde düşerken, tedavi edilmediğinde 1-3 hafta kadar devam edebilir (84).

Döküntü: Kawasaki hastalığının kutanöz belirtileri polimorfiktir. Çoğunlukla yaygın makülopapüler döküntü şeklinde ortaya çıkar. Eritematöz döküntüler genellikle hastalığın ilk 5 günü içinde görülür. Skarlatiniform eritrodermi ve eritema multiforme benzeri döküntüler de yaygındır. Daha nadiren ürtikeryal döküntüler ve mikropüstüler erupsiyonlar görülür. Büllöz, veziküler ve peteşiyal döküntüler görülmez. Döküntüler sıklıkla gövde ve ekstremitelerde ortaya çıkar. İnguinal bölgede erken deskuamasyon ile seyreden döküntüler KH açısından karakteristiktir (4). Önceden sedef hastalığı olduğu fark edilmeyen çocuklarda psoriaziform döküntüleri tetikleyebilir (85).

Konjonktivit: Kawasaki hastalığında bilateral, bulbar, eksüdatif olmayan konjonktivit görülür. Hastaların %90'ından fazlasında mevcuttur. Genellikle ateş başladıktan kısa süre sonra ortaya çıkar. Sıklıkla limbastan ayrılır, ağrısızdır, fotofobi eşlik etmez. Ani üveit, subkonjonktival hemoraji ve punktat keratit görülebilir (86). Oküler bulguları olan çocukların %70 kadarında ön üveit gelişebilir (87). Üveit, KH'nda benzer prezentasyonlara sahip diğer hastalıklardan daha sık görülür. Bu nedenle üveit varlığı ayırıcı tanıda KH lehine değerlendirilir. Şüpheli durumlarda yarıık lamba muayenesi tanıda yardımcı olabilir (86,87).

Ağız değişiklikleri: Dudaklarda ve ağız boşluğundaki değişiklikler dudaklarda kızarıklık, çatlama, kuruluk, kanama, soyulma, orofaringeal mukozada yaygın kızarıklık, belirgin fungiform papillalar ile birlikte “çilek dili” görünümü şeklindedir. Oral ülserasyon ve faringeal eksüda KH ile uyumlu değildir (88).

Boyunda lenfadenopati: En az sıklıkta görülen temel klinik bulgudur. Kawasaki hastalığı olan çocukların yarısı ile dörtte üçünde, özellikle bir yaşı altındakilerde görülmez (89). Küçük bir hasta grubunda başlangıçtaki tek klinik bulgu olabilir. Genellikle tek taraflı, ön boyun üçgeninde yerleşimli, çapı 1,5 cm'den büyük bir lenf nodu mevcuttur. Bakteriyel lenfadenit ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Kawasaki

hastalığı sternokleidomastoid kasların üzerini örten anterior servikal lenf nodlarını tutma eğilimindedir. Retrofarengeal ödem ve flegmon sık görülür. Boyun ultrason görüntülemesinde tipik olarak üzüm salkımı şeklinde dizilmiş çok sayıda ayrı lenf nodu görülse de, sıklıkla yalnızca büyük bir lenf nodu belirgindir. Bakteriyel lenfadenit ise hipoekoik çekirdeğe sahip tek bir lenf noduyla ilişkilidir. Antibiyotiklere yanıt vermeyen, uzamış ateşi ve servikal lenfadenopatisi olan çocuklarda KH'dan şüphelenilmelidir. Bu hastalarda bakteriyel lenfadenit düşünülmesi KH tanısını geciktirebilir (90). Bu olgularda ateş sürerken diğer tipik KH bulguları günler içerisinde belirginleşir.

Servikal lenfadenopatinin parafaringeal, retrofaringeal ödem ve nonsüpüratif flegmon ile sonuçlanan derin boyun enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği giderek daha fazla kabul görmektedir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi KH'ye bağlı lenfadenopatinin bakteriyel lenfadenitten ayırt edilmesine yardımcı olur. Diffüz lenfadenopati veya diğer retiküloendotelyal tutulum belirtileri (örn. splenomegali) olması halinde alternatif tanıları düşünülmelidir (4).

Ekstremité değışiklikleri: Ateşin ilk günlerinde avuç içi ve ayak tabanında eritem, ödem ve ağrılı endurasyon görülebilir. Ateş başlangıcından 2-3 hafta sonra el ve ayak parmaklarında periungual bölgeden başlayan deskuamasyon avuç içi ve ayak tabanına kadar ilerleyebilir. Kawasaki hastalığında periungual deskuamasyon prevalansı %68-98 arasında değışmektedir (91). Ateş başlangıcından 1-2 ay sonra, tırnaklarda derin çizgiler (Beau çizgileri) görülebilir. EULAR/PReS kriterlerindeki son değışikliğe göre perincede soyulma ekstremité değışiklikleri içinde yer alır (29).

5 günden fazla süren ateş ile birlikte yukarıdaki klinik bulgulardan en az dört tanesinin birlikte bulunması durumunda KH tanısı konur.

2.6. Diğer Klinik Bulgular

2.6.1. Kardiyovasküler Bulgular

Kawasaki hastalığında morbidite ve mortaliteyi etkileyen en temel faktör kardiyovasküler tutulumudur. Perikard, miyokard, endokard, kapaklar ve koroner arterler tutulabilir. Miyokardit pek çok hastada görülür ve azalmış sol ventrikül fonksiyonlarıyla birlikte ateşle orantısız taşikardi ile kendini gösterir (31). Kawasaki

hastalığında görülen miyokardit interstisyel ödemden kaynaklanır, hücre yıkımı ve hücre kaybı görülmez. Bu nedenle sol ventrikül disfonksiyonu geçicidir ve antienflamatuvar tedaviye iyi yanıt verir. Miyokarttaki enflamatuvar değişiklikler koroner arter anormalliklerinden daha önce görülür ve beraberinde iskemik hasar görülmez (4). Nadiren KH sol ventrikül fonksiyonlarında belirgin azalma sonucu kardiyojenik şok ile (Kawasaki şok sendromu) karşımıza çıkabilir (32). Kawasaki şok sendromu 5 yaşından büyük çocuklarda ve erkeklerde daha sık görülür (92). Kawasaki şok sendromunda IL-6, IL-10, TNF- α ve IFN- γ düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu hastalar koroner arter genişlemesi, İVİG direnci, uzamış miyokard disfonksiyonu ve hastanede daha uzun yatış açısından yüksek risk altındadır (93).

Akut hastalık döneminde hafif perikardiyel efüzyon ile perikardit görülebilir. Hastaların %10-25'inde başvuruda orta ve üst derecelerde mitral yetersizlik görülür, ancak bu durum zamanla düzelir. Koroner anevrizması ve iskemik kalp hastalığı olan bazı hastalarda ise sebat edebilir. Tedavi edilmeyen hastaların %20-25'inde hastalığın 2-3. haftasında koroner arter anormallikleri ortaya çıkar (31).

Akut hastalıkta EKG'de sinüs düğümü ve atriyoventriküler düğüm fonksiyonel anormalliklerine bağlı aritmi, uzun PR aralığı ve nonspesifik ST ve T dalgası değişiklikleri, miyokardiyal veya perikardiyal tutulum varsa düşük voltaj görülebilir (94).

Koroner arter anormallikleri KH'nin en ciddi komplikasyonudur ve genellikle ilk olarak ekokardiyografi ile saptanır. Akut hastalık sırasında görülen koroner arter anomalileri, dilatasyondan, çeşitli sayı, boyut ve özellikteki anevrizmalara kadar uzanır. Tutulum ilk olarak proksimal segmentlerde meydana gelir ve daha sonra distale uzanır. Takip EKO'larında ciddi dilatasyon veya anevrizma saptanan hastaların %21'inde hastalığın ilk beş gününde; %80'inde ise hastalığın ilk 10 gününde koroner arterlere ait bazı anormalliklerin görüldüğü belirtilmiştir (95).

En sık görülen koroner arter anormalliği dilatasyondur ve Z-skorunun 2-2,5 arasında olması şeklinde tanımlanır. Koroner arter boyutları normal aralıkta olan (Z-skoru <2) bazı çocukların koroner arter boyutunda zamanla önemli azalmalar olması, koroner arterin başlangıçta dilate olduğunu düşündürür. Bu tür hastalar, koroner arter boyutları her zaman normal aralıkta olmasına rağmen "yalnızca dilatasyon" olarak sınıflandırılır

(4,96). Çalışmalar 2,5 Z-skorunun KH olan çocukları ayırmada özgüllüğünün %98 olduğunu göstermiştir (51). Kawasaki hastalığının başlangıcından sonraki ilk haftalarda, genel olarak Kawasaki hastalarının yaklaşık %25'inde ve altı aylıktan küçük bebeklerin %50'sinden fazlasında koroner anevrizma vardır ve yaklaşık %1'inde dev koroner anevrizmalar gelişir (4,97-99).

Kawasaki hastalığında büyük veya dev koroner anevrizması olan hastalarda mortalite ve morbidite yüksektir. Büyük veya dev anevrizmalar tromboz, stenoz, göğüs ağrısı ve Mİ açısından daha yüksek risk taşır. Dev anevrizma rüptürü nadir bir komplikasyondur. Genellikle hastalığın başlangıcından itibaren ilk 1 ay içinde görülür ve hemoperikardiyumla beraber tamponad ile kendini gösterebilir (31). Ağır koroner arter tutulumu olan hastalarda, diğer orta büyüklükteki arterlerde de anevrizmalar gelişebilir ancak tromboz ve rüptür çok nadirdir. En sık görülen yerler aksiller, subklaviyan, brakiyel, femoral, iliak, splanknik ve mezenterik arterlerin genellikle dallanma noktalarına yakın bölgeleridir. Klinikte pulsatil kitleler şeklinde görülebilir. Kollateral oluşumu sık olduğu için herhangi bir semptom veya sekel görülmez (4).

Koroner arter anevrizması prevalansı tedavi edilmemiş hastalarda %25'e kadar çıkarken, ilk 10 günde İVİG verilen hastalarda %4'e düşer. Lümen çapı normale dönmesine rağmen koroner arterler tamamen "normal" değildir. Optik koherans tomografi ile intimada hiperplazi, media tabakasının kaybı, fibrozis, kalsifikasyonlar, makrofaj birikimi ve neovaskülarizasyon gösterilmiştir. Yapısal anomalilere ek olarak bazı fonksiyonel bozukluklar da mevcuttur. Farmakolojik testler, yetersiz vazodilatasyon ve buna bağlı koroner arter akımında bozulma olduğunu göstermiştir (51).

Amerikan Kalp Derneği (AKD) rehberinde KAA sınıflandırmasında vücut yüzey alanını hesaba katan Z-skoru kullanılır. Japon Dolaşım Derneği (JDD) rehberleri ise koroner arterleri ölçülen lümen çapına göre ve komşu segmentin çapına göre sınıflandırmaktadır. Kawasaki hastalığı olan çocuklarda koroner arter anormalliklerinin sınıflandırılması AKD (AKD 2017) ve JDD (Japon 2020) rehberlerine göre tablo 1 ve tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Kawasaki hastalığı olan çocuklarda koroner arter anormalliklerinin sınıflandırılması (4)

Sınıflama	Koroner arter anormalliğinin boyutu
Koroner tutulum yok	Z-skoru her zaman <2 ve takip sırasında Z-skorunda en fazla 0,9 azalma.
Sadece genişleme	Z-skoru 2 ila $<2,5$ veya başlangıçta <2 ise, takip sırasında Z-skorunda ≥ 1 azalma.
Küçük anevrizma	Z-skoru $\geq 2,5$ ila <5
Orta anevrizma	Z skoru ≥ 5 ila <10 ve mutlak çap <8 mm
Büyük anevrizma veya dev anevrizma	Z skoru ≥ 10 veya mutlak çap ≥ 8 mm

Tablo 2. Kawasaki hastalığı olan çocuklarda koroner arter anormalliklerinin sınıflandırılması (100)

Sınıflama	Koroner arter anormalliğinin boyutu
	Genellikle, koroner arterin ekokardiyografi ile ölçülen iç çapı Z-skoru kullanılarak değerlendirilmelidir. 5 yaş ve daha büyükler için Z-skoru ile değerlendirmek şiddetle önerilir.
Küçük anevrizma	$+2,5 \leq \text{Z-skoru} < +5$
Orta anevrizma	$+5,0 \leq \text{Z-skoru} < +10,0$
Dev anevrizma	$+10,0 \leq \text{Z-skoru}$
	Z-skoru ile değerlendirmek zor ise, 5 yaşın altındaki çocuklarda iç çapın mutlak değeri ile değerlendirme yapılabilir.
Küçük anevrizma	$3 \text{ mm} \leq \text{iç çap} < 4 \text{ mm}$
Orta anevrizma	$4 \text{ mm} \leq \text{iç çap} < 8 \text{ mm}$

Dev anevrizma	8 mm $\geq$ iç çap
----------------------	--------------------

Not: Başlangıçta anevrizma gibi düşünülse bile, birinci ayın sonunda anevrizma tanımını karşılamıyorsa bu durum “geçici dilatasyon” olarak tanımlanır.

Koroner arter tutulumu açısından riskli grupları tanımlamak için değişik risk faktörleri önerilmiştir (Tablo 3) (7-13).

Tablo 3. Koroner arter anevrizması gelişimi için risk faktörleri

Geç tanı ve İVİG ile gecikmiş tedavi. (İlk 10 gün)
<1 yaş ve > 9 yaş
Erkek cinsiyeti
Uzun süreli ateş (≥ 14 gün)
Düşük hematokrit (< % 35)
Düşük serum albümini
Düşük serum sodyumu (<135 mEq /L)
Yüksek alanin aminotransferaz
Yüksek C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı
Yüksek beyaz kan hücresi sayısı ($>12.000/\text{mm}^3$)
Düşük başlangıç serum immünoglobulin G
İnterlökin IL -6’da yükselmeler
Genetik polimorfizmler

2.6.2. Diğer Sistemik Bulgular

Kawasaki hastalığında önemli sekeller koroner arterlerle sınırlı olsa da akut hastalık döneminde birçok doku ve organda etkilenme görülür. Bu durum hastalığın farklı klinik semptomlarla karşımıza çıkmasına sebep olur. Sık görülen nörolojik bulgulardan biri diğer ateşli hastalıklara göre daha fazla görülen huzursuzluktur (4). Bir diğeri ise lomber ponksiyon yapılan hastaların yaklaşık üçte birinde tespit edilen aseptik menenjit (101). Geçici tek taraflı ve nadiren çift taraflı periferik fasial sinir felci de bildirilmiştir. Kawasaki hastalığı ile ilişkili fasiyal sinir felci nadirdir, yüksek oranda geriler ancak sebat ettiği vakalar da bildirilmiştir ve koroner arter tutulumu

riskinin arttığını gösterebilir (102,103). Kawasaki hastalığında görülen sensörinöral işitme kaybı geçici veya kalıcı olabilen nadir fakat ciddi bir komplikasyondur (104).

Sık görülen gastrointestinal bulgular; karın ağrısı, ishal, kusma, hepatit ve safra kesesi hidropsudur. Pankreatit ve sarılık daha nadir görülür. Genitoüriner sistemde üretrit sık görülür. Kas iskelet sisteminde ilk haftada küçük ve büyük eklemleri tutan artrit ve artralji görülürken 2-3. haftalarda daha çok diz ve ayak bileği gibi ağırlık taşıyan eklemlerde etkilenme görülür. Solunum yolları ile ilişkili olarak akciğer grafisinde peribronşiyal ve interstisyel infiltrasyon görülür, nodüler infiltrasyon nadirdir (4).

Antibiyotik tedavisine cevap vermeyen peritonsiller apse, peritonsiller veya derin boyun selülit, süpüratif parafaringeal boşluk enfeksiyonu veya retrofaringeal selülit gibi derin boyun enfeksiyonları durumlarda KH düşünülmelidir (105,106).

Hastalarda ayrıca Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşılama bölgesinde kızarıklık veya kabuk oluşumu KH 'nın spesifik ve erken bir belirtisidir. Bu bulgunun varlığı, BCG aşısının rutin olarak uygulandığı ülkelerde ayırıcı tanıda KH şüphesini artırır (107). Özellikle 2 yaşın altındaki hastalarda sık görülür. BCG aşı yerinde endurasyonun mikobakteriyel ısı şok proteini HSP65 ile insandaki homoloğu olan ısı şok proteini HSP63 arasındaki çapraz reaksiyondan kaynaklandığı hipotezi öne sürülmüştür (108).

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) nadir görülür ve İVİG direnci ile ilişkilidir ancak takipte kalıcı koroner arter anormallikleri ile ilişkisi gösterilmemiştir. Kawasaki hastalığında görülen MAS'ın, immünolojik strese, T-hücre aktivasyonuna ve hemofagositoza neden olan makrofajların aktivasyonu ile sonuçlanan, artan sitokin üretimine yol açan olağandışı bir yanıtın sonucu olduğuna inanılmaktadır (109).

Bunlar dışında literatürde kanlı ishal, akut böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom relapsı, optik diskte şişme ile presente olan olgular da bildirilmiştir (110-112).

2.7. Hastalığın Klinik Evreleri

Hastalığın klinik seyri üç evrede incelenebilir:

Akut evre

Ateş ve hastalığın diğer akut bulguları ile karakterizedir. Bir-iki hafta kadar sürer (31).

Subakut evre

El ve ayak parmak uçlarında, perineal bölgede soyulmalar meydana gelir. Ateş, döküntü ve LAP düzelirken konjonktival hiperemi ve huzursuzluk sebat edebilir. Artrit görülebilir. Koroner arter anevrizması, perikardiyal effüzyon, konjestif kalp yetersizliği, Mİ ve ani ölüm görülebilir. Anevrizma gelişen hastalarda ani ölüm riskinin en yüksek olduğu dönemdir. Yaklaşık 3 hafta süren trombositoz bu dönemde ortaya çıkar (31).

Konvalesan evre

Hastalığın bütün klinik bulgularının düzelmesiyle başlayan, eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) normale dönmesiyle sonlanan ve yaklaşık 6-8 hafta süren dönemdir (31).

2.8. Laboratuvar

Kawasaki hastalığı için kesin tanı koydurucu laboratuvar tetkiki bulunmamaktadır. Laboratuvar testleri spesifik olmamakla birlikte, klasik KH tanısı koyulamayan ancak klinik bulgular dahilinde KH düşünülen hastalarda tanıya yardımcı olur. Klinik tecrübelerle göre eğer hastalığın 7. gününden sonra ESH, C-Reaktif Protein (CRP) ve trombosit sayısı normal ise Kawasaki hastalığı olası değildir. Beyaz küre düşüklüğü ve lenfosit hakimiyeti de alternatif tanıları düşündürür (4).

Hastalığın akut döneminde beyaz küre sayısı, band nötrofil, absolut nötrofil sayısı (ANS) ve ANS yüzdesinde artış görülür. Hastaların %50 sinde beyaz küre sayısı 15.000/mm³'ün üzerindedir. Anemi sıktır ve normokromik normositik karakterdedir. Yaklaşık 6 haftada herhangi bir besin takviyesi olmaksızın kendiliğinden düzelir. Aneminin akut enflamasyon döneminde yüksek hepsidin seviyesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Hepsidin plazmaya demir akışını bloke ederek eritrosit üretimini azaltır. Aynı zamanda KH' de geçici hiposideremi ve anemiye yol açan eritropoez üzerinde doğrudan inhibe edici bir etkiye sahiptir. İntravenöz immünoglobulin tedavisini takiben hepsidin seviyeleri önemli ölçüde azalır. Kawasaki hastalığında kemik iliği aspirasyonunda geçici eritroblastopeni görülür (113).

Transfüzyon gerektiren ağır hemolitik anemi nadirdir ve çoğunlukla İVİG tedavisine bağlı gelişir. A, B ve AB kan grubu olan, tekrarlayan İVİG tedavisi verilen hastalarda

daha sık görülür (114). Kawasaki 1961 yılındaki ilk hastasında coombs pozitif hemolitik anemi tanımlamıştır (115). Lökopeni ve lenfosit hakimiyeti farklı tanıları düşündürür. Trombositopeni nadirdir ve genellikle ilk 1-2 haftada görülür. Akut dönemde saptanan trombositopeni, dissemine intravasküler koagülasyonun (DİK) bir bulgusu olabilir ve koroner arter tutulumu açısından risk faktörüdür. Trombositoz ($>500.000/\text{mm}^3$) KH'nin genellikle 2.haftadan sonra görülen karakteristik bir laboratuvar bulgusudur. Ortalama değer $700.000/\text{mm}^3$ 'tür. Hastalığın üçüncü haftasında en yüksek değere ulaşır ve 4-8 hafta sonra normale döner. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP gibi akut faz reaktanları yükselir ancak artış miktarı orantılı olmayabilir. Enflamasyon azalırken CRP daha hızlı normale döner. Ayrıca İVİG tedavisi de ESH yüksekliğine sebep olacağı için tedaviye yanıtı değerlendirmede CRP daha kullanışlı bir belirteçtir. Ağır klinik tablo durumunda ESH'de hafif bir yükselme DİK açısından anlamlı olabileceğinden tetkik edilmelidir (4).

Artriti olan hastalarda artrosentez ile alınan sıvı tipik olarak pürülan görünümündedir. Beyaz küre sayısı $125.000 - 300.000 /\text{mm}^3$ 'tür. Glukoz seviyesi normaldir. Gram boyama ve kültürde patojen tespit edilemez (4).

Serum transaminaz ve gama-glutamil transpeptidaz düzeylerinde artış %45-62 hastada görülür ve İVİG direnci ile ilişkilidir (53,116). Hafif hiperbilirubinemi yaklaşık %10 vakada görülür (4). Hipoalbuminemi ve hiponatremi daha ağır ve uzamış hastalık ile ilişkilidir ve İVİG direnci açısından risk faktörüdür (117).

Kawasaki hastalığı olan çocuklarda idrar analizinde piyüri görülebilir. Ancak ateşli çocuklarda ve başka hastalıklarda da steril piyüri görülebildiği için bu bulgunun KH için duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (118). Literatürdeki vakalarda değişen oranlarda, piyüri görüldüğü bildirilmiştir (118,119).

Kawasaki hastalarının beyin omurilik sıvısının (BOS) özellikleri tipik olarak aseptik menenjitli hastalarınkine benzerdir. Beyin omurilik sıvısında kültür negatiftir, hastaların 1/3'ünde pleositoz ve mononükleer hücre hakimiyeti görülürken, glukoz ve protein seviyeleri normal sınırlarda saptanır (101,120).

Kawasaki hastalığının akut dönemine ait laboratuvar bulguları tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Kawasaki hastalığının akut dönemine ait laboratuvar bulguları (4)

Nötrofili ve immatür hücreli lökositoz
Artmış eritrosit sedimentasyon hızı
Artmış C-reaktif protein
Anemi
Anormal plazma lipitleri
Hipoalbümünemi
Hiponatremi
Trombositoz (birinci haftadan sonra)*
Steril piyüri
Artmış serum transaminazları
Artmış serum gamma glutamil transpeptidaz
Serebrospinal sıvıda pleositoz
Sinovyal sıvıda lökositoz

*Bazı bebeklerde trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma görülür.

Tanısal bir test olmadığı için KH'de serum ve idrar biyobelirteçleri aktif bir araştırma alanıdır ancak şimdiye kadar CRP ve ESH yüksekliğine üstün herhangi bir belirteç tespit edilememiştir. Yapılan son çalışmalarda N-terminal-pro beyin natriüretik peptid yüksekliğinin miyokard tutulumunun muhtemel bir göstergesi olarak KH'nin hiperakut fazı için önemli bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (121-124). Yüksek özgüllüğe sahip olmakla birlikte yeterli duyarlılığa sahip olmadığı gösterilmiştir (121).

2.9. Ekokardiyografi

Kawasaki hastalığında en önemli prognostik faktör koroner arter tutulumudur. Proksimal koroner arter segmentlerindeki anormalliklerin tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması, non-invaziv olması sebebiyle Kawasaki hastalığında kardiyak değerlendirmede öncelikli görüntüleme yöntemi EKO'dur (125). Tanıdan şüphelenildiğinde en kısa zamanda EKO uygulanmalı ancak EKO zamanlaması sebebiyle tedavi geciktirilmemelidir. İlk EKO koroner arter değişikliklerinin, sol ventrikül duvar hareketlerinin, kapak yetmezliklerinin ve perikardiyal efüzyonun sonraki uzun dönem izlemine temel oluşturur. Hastalığın ilk haftasında EKO genellikle normaldir ve hastalığı ekarte ettirmez. Komplike olmayan hastalarda EKO

1-2. haftada ve tedavi sonrası 4-6.haftada yenilenir. Daha komplike klinik seyir gösteren hastalarda daha sık aralıklarla EKO yapılmalıdır. Koroner arter trombozunu yakalamak için ilerleyen geniş ya da dev anevrizması olan hastalara ilerleme durana kadar haftada iki kez, hastalığın ilk 45 gününde haftada en az bir kez, ardından 3.aya kadar ayda bir kez EKO yapılmalıdır. Çünkü tromboprofilaksinin zamanında verilmemesi morbidite ve ölümün ana nedenidir (4).

Ekokardiyografide koroner damar iç çapı ölçüleri değerlendirilmelidir. Bir anevrizmanın aksiyel ve lateral çapları yaklaşık olarak eşit ise sakküler anevrizma, proksimal ve distalde daralarak simetrik bir genişleme gösteriyorsa fuziform anevrizma olarak adlandırılır. Koroner arter, segmental bir anevrizma olmaksızın genişlemiş ise ektatik olarak adlandırılır (51).

Kawasaki hastalığında akut evrede hastaların %20'sinde sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile birlikte miyokardiyal tutulum mevcuttur ve koroner arter genişlemesi ile ilişkilidir (126). Bu nedenle KH'den kuşkulanan hastalarda EKO ile incelemede ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyonlar mutlaka değerlendirmenin bir parçası olmalıdır.

Girişimsel anjiyografi akut hastalıkta seyrek kullanılır. Transözefageal EKO, koroner tomografi anjiyografi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme büyük çocuklarda ve adölesanlarda transtorasik EKO'nun yetersiz olduğu durumlarda koroner atardamarların görüntülenmesinde yararlı olabilir (127,128).

2.10. Tanı

2.10.1. Komplet Kawasaki hastalığı

Komplet KH tanısı özgül klinik bulgu ya da laboratuvar testi olmadığından klinik ölçütlere dayanarak konulur.

Amerikan Kalp Derneği rehberine göre klasik Kawasaki hastalığı tanısı 5 gün ya da daha uzun süren ateş ve klinik kriterlerden en az dördünün varlığı, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile benzer bulguları olan hastalıkların dışlanması ile koyulur (Tablo 5). Dört veya daha fazla klinik kriterin varlığında, özellikle el ve ayaklarda kızarıklık ve şişlik varlığında 4 günlük ateş ile KH tanısı konulabilir. Tüm klinik bulgular aynı anda görülmeyebilir. Bu nedenle hastalığın çok erken döneminde

tanı koymak genellikle mümkün değildir. Ancak KH'li birçok hastayı tedavi etmiş deneyimli klinisyenler nadir durumlarda tanıyı 3 günlük ateşle de koyabilir. Benzer şekilde ateşin 1-2. haftasından sonra başvuran hastalarda bazı klinik bulgular hafiflemiş veya düzelmiş olabileceğinden tanıyı koymada başlangıçtaki bulgu ve semptomların ayrıntılı sorgulanması önem taşır (4).

Tablo 5. Kawasaki hastalığının teşhisi için Amerikan Kalp Derneği kılavuzu (4)

1-Dudaklarda ve ağız boşluğunda değişiklikler: Dudaklarda kızarıklık ve çatlama, çilek dili ve/veya oral ve faringeal mukozanın eritemi.
2- Eksüdatif olmayan bilateral bulbar konjonktival hiperemi.
3-Polimorf ekzantem (veziküler veya büllöz olmayan, makülopapüler, yaygın eritroderma veya eritema multiforme benzeri döküntü olması.)
4-Ekstremitelerdeki değişiklikler Akut evre: Avuç içi, ayak tabanında eritem; el ve ayaklarda ödem Subakut evre: İkinci ve üçüncü haftalarda el ve ayak parmaklarında periungual soyulma
5- Genellikle tek taraflı olan servikal lenfadenopati (> 1.5 cm çap)

Kawasaki hastalığı JDD 2020 rehberinde ise ateş ile diğer beş kriter, altı eşit kriter olarak değerlendirilir. Tanı için altı kriterden en az beşinin bulunması olarak tanımlanır (Tablo 6). Ayrıca dört klinik özelliğin varlığında, diğer ateşli hastalıkların dışlanması ve koroner arter genişlemesinin bulunması olarak da tanımlanır (iç koroner arter çapının Z-skoru ≥ 2.5 SD birim veya mutlak çap ≥ 3 mm (<5 yaşında) veya ≥ 4 mm (≥ 5 yaşında))

Bu durumda nadir de olsa ateşi olmayan bir çocuk diğer beş kriteri taşıyorsa tipik Kawasaki hastalığı tanısı alabilir (84).

Tablo 6. Kawasaki hastalığının teşhisi için Japon Dolaşım Derneği kılavuzu (100)

1-Ateşin ≥ 5 gün devam etmesi
2-Bilateral konjonktival kızarıklık
3-Dudak ve ağız boşluğu değişiklikleri: dudakların kızarması, çilek dili, ağız ve faringeal mukozanın yaygın kızarıklığı

4- Döküntü (Bacille Calmette-Guèrin (BCG) aşılama bölgesinde kızarıklık dahil)
5-Periferik ekstremitte değişiklikleri (Akut dönem) avuç içi ve ayak tabanlarında kızarıklık, ödem (İyileşme dönemi) periungual deskuamasyon
6. Süpüratif olmayan servikal lenfadenopati

Kawasaki hastalığında ana semptomların dışında farklı sistemlere ait tutulumlara bağlı olarak ortaya çıkan anormalliklerde görülebilmektedir (Tablo 7).

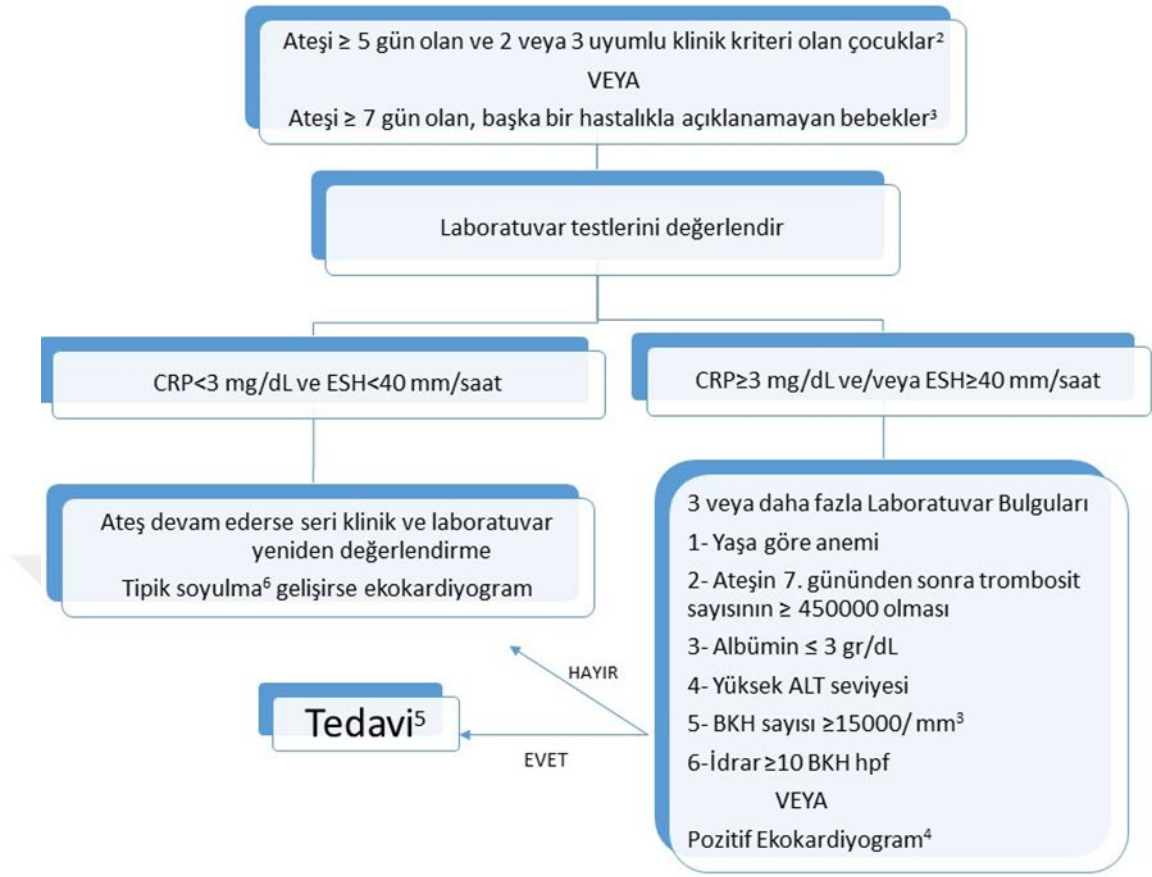
Tablo 7. Kawasaki hastalığındaki diğer klinik bulgular (4)

Kardiyovasküler sistem
Miyokardit, perikardit, kapak yetersizliği, şok Koroner arter anormallikleri Orta büyüklükteki koroner olmayan arterlerin anevrizmaları Periferik gangren Aort kökü dilatasyonu
Solunum sistemi
Akciğer grafisinde peribronşiyal ve interstisyel infiltratlar Pulmoner nodüller
Kas-iskelet sistemi
Artrit, artraljiler (sinovyal sıvının pleositozu)
Gastrointestinal Sistem
İshal, kusma, karın ağrısı Hepatit, sarılık Safra kesesi hidropsu Pankreatit
Santral sinir sistemi
İrritabilite Aseptik menenjit (beyin omurilik sıvısının pleositozu) Fasiyal paralizi Sensorinöral işitme kaybı
Genitoüriner sistem

Üretrit/meatit
Hidrosel
Diğer Bulgular
Kasıkta döküntü ve soyulma
Retrofaringeal akıntı
Yarık lamba muayenesi ile ön üveit
Eritem, BCG aşılama yerinde sertleşme

2.10.2. İnkomplet Kawasaki hastalığı

Amerikan Kalp Derneği klavuzuna göre, uzun süreli açıklanamayan ateşi olan, KH'nin başlıca klinik bulgularının dördünden daha azı olan ve beraberinde KH'yi destekleyen laboratuvar veya ekokardiyografik bulguları olan tüm bebek veya çocuklarda İnkomplet KH (İKH) tanısı düşünülmelidir. Şüpheli İKH değerlendirilmesine ait algoritma şekil 1'de verilmiştir (4).



Şekil 1. Şüpheli İnkomplet Kawasaki hastalığının değerlendirilmesi¹ (4). ¹ Teşhis için bir “altın standart” olmadığında, bu algoritma kanıta dayalı olamaz, aksine uzman komitesinin bilgilendirilmiş görüşünü temsil eder. Herhangi bir yardıma ihtiyaç duyulduğunda bir uzmana danışılmalıdır. ² Kawasaki hastalığının klinik bulguları Tablo 4’te listelenmiştir. Eksudatif konjonktivit, eksudatif farenjit, ülseratif intraoral lezyonlar, büllöz veya veziküler döküntü, jeneralize adenopati veya splenomegali, başka bir tanının düşünülmesi gerektiğini düşündüren özelliklerdir. ³ ≤ 6 ay olan bebekler KH için diğer klinik kriterler olmaksızın uzun süreli ateş geliştirme olasılığı en yüksek olan aylardır; bu bebeklerde koroner arter anormallikleri gelişme riski özellikle yüksektir. ⁴ Ekokardiyografi, bu algoritmanın amaçları için üç koşuldan herhangi biri karşılanırsa pozitif kabul edilir: sol ön inen koroner arter veya sağ koroner arterin Z skoru ≥2.5; koroner arter anevrizması gözlenmesi; veya KH düşündüren diğer özelliklerden 3 veya daha fazlasının olması (Sol ventrikül fonksiyonunda azalma, mitral yetersizlik, perikardiyal efüzyon) veya sol ön inen koroner arterde veya sağ koroner arterde 2 ila 2.5 arasında Z skorları. ⁵ Ekokardiyogram pozitif ise, ateşin başlamasından sonraki 10 gün içinde veya ateşin onuncu gününden sonra, devam eden enflamasyonun klinik ve laboratuvar bulguları (artmış CRP ve ESR düzeyleri) varlığında tedavi verilmelidir. ⁶ Tipik soyulma el ve ayak parmaklarının tırnak yataklarının altında başlar. KH: Kawasaki hastalığı; ALT: Alanin aminotransferaz; BKH: Beyaz kan hücreleri; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Japon Dolaşım Derneği klavuzuna göre İKH (100);

- Diğer ateşli hastalıkların dışlanması ve koroner arter genişlemesi ile birlikte altı klinik özellikten üçünün varlığı olarak tanımlanır.
- Koroner arter genişlemesi olmaksızın ancak “Diğer önemli klinik zellikler (Tablo 8)” listesindeki özelliklerle birlikte üç veya dört temel klinik zellikn varlığı olarak da tanımlanır.
- Diğer tanılar dışlandıktan sonra ≤ 2 temel klinik özelliklerin varlığında İKH düşünülebilir.

Tablo 8. Diğer önemli demografik, klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar zellikleri

I. Aşağıdaki bulgular gözlendiğinde, 4'ten az temel klinik zellikn varlığında KH'den şüphelenilebilir
1) Hastalığın seyrinde erken dönemde hepatik transaminazların yükselmesi 2) Bir bebeğin idrar tortusunda artan lökositler 3) İyileşme aşamasında trombositoz 4) BNP veya NT-proBNP yükselmesi 5) Ekokardiyografide mitral kapak yetersizliği veya perikardiyal efüzyon 6) Safra kesesinin büyümesi (safra kesesi hidropsu) 7) Hipoalbüminemi veya hiponatremi
II. Bir Kawasaki hastası aşağıdaki bulguları gösterirse, hasta yoğun bakım ünitesine kabul için düşünülmelidir.
1) Hemodinamik olarak anlamlı miyokardit 2) Hipotansiyon (şok) 3) Paralitik ileus 4) Azalan bilinç düzeyi
III. Hasta yönetimine rehberlik etmek için İVİG yanıtızlığının tahmin edilmesi için risk skorları uygulanabilir. Aşağıdaki zellikler, İVİG direncini tahmin etmek için risk puanlarının unsurlarıdır.
1) Sola kayma ile lökositoz 2) Trombositopeni

3) Hipoalbuminemi 4) Hiponatremi 5) Hiperbilirubinemi (sarılık) 6) C-reaktif proteinin yükselmesi 7) Yaş <1 yıl
IV. KH'de görülebilecek ve tanıyı dışlamaması gereken diğer nonspesifik bulgular
1) Sinirlilik 2) Kardiyovasküler: anormal ekstra kalp sesleri, EKG değişiklikleri, koroner dışındaki periferik arterlerin anevrizması (aksiller vb.) 3) Gastrointestinal: karın ağrısı, kusma, ishal 4) Hematolojik: artan eritrosit sedimentasyon hızı, anemi 5) Dermatolojik: mikropüstüller döküntü, parmak tırnaklarında enine oluklar 6) Solunum: öksürük, burun akıntısı, retrofaringeal ödem, göğüs röntgeninde sızıntı 7) Romatolojik: ağrı, şişme 8) Nörolojik: beyin omurilik sıvısı pleositozu, nöbetler, fasiyal sinir felci, ekstremitte felci

KH: Kawasaki hastalığı, **BNP:** Beyin natriüretik peptid, **İVİG:** İntravenöz immünoglobulin, **EKG:** Elektrokardiyografi

İnkomplet Kawasaki hastalığı en sık infantlarda görülür ve bu hastalar koroner arter tutulumu açısından yüksek risk altındadır (129).

İnkomplet KH koroner arter dilatasyonunun gelişim riskinin de yüksek olduğu süt çocukluğu döneminde daha sık görülür. Özellikle 6 aydan küçük bebekler ile göz ve oral mukoza değişiklikleri bulunmayan hastalarda tanı önemli ölçüde gecikebilir. Bu hasta grubunda tek klinik bulgu ateş olabilir ya da ateşe ek olarak farkedilmesi zor veya çabuk kaybolan klinik bulgular eşlik edebilir (4). Uzamış ateşi olan süt çocuğunda huzursuzluk ve BOS'ta kültür negatif pleositoz görüldüğünde septik olmayan menenjit tanısı (hatta eğer antibiyotik verilmişse kısmen tedavi edilmiş menenjit olduğu düşünülür) konularak KH tanısı göz ardı edilebilir. Süt çocuğunda ya da küçük çocukta ateş ve piyüri görülmesi yanlış idrar yolu enfeksiyonu tanısı koydurabilir. Sonrasında görülen döküntü, kızamık gözler ve kırmızı dudaklar ise antibiyotik yan etkisine bağlanabilir. Şok ile gelen hastalar bakteriyel sepsis ya da

streptokokal toksik şok sendromu tanısı alabilirler. Çocukluk çağında uzamış nedeni bilinmeyen ateş bulunan olgularda hastalığın tanı kriterlerinden herhangi birinin görülmesi halinde ayırıcı tanıda KH düşünülmelidir. EKO incelemesinde koroner atardamar tutulumu saptanması ile hastalara tanı konulur (130,131).

2.11. Ayırıcı Tanı

Tek başına KH teşhisi koymaya yarayan spesifik bir test ve laboratuvar bulgusu olmadığı için, benzer klinik bulgular gösteren viral, bakteriyel, romatolojik hastalıklar, ilaç reaksiyonları ve toksik şok sendromu gibi bazı hastalıklarla ayırıcı tanı yapılmalıdır. Kawasaki hastalığının ayırıcı tanısında yer alan bazı hastalıklar tablo 9'de verilmiştir.

Tablo 9. Kawasaki Hastalığının Ayırıcı Tanısı (31)

Viral Enfeksiyonlar
Adenovirüs
Enterovirüs
Kızamık
Epstein Barr Virüsü
Sitomegalovirüs
Bakteriyel Enfeksiyonlar
Kızıl
Kayalık Dağlar benekli humması
Leptospiroz
Bakteriyel servikal lenfadenit ± retrofaringeal akıntı
Meningokoksemi
İdrar yolu enfeksiyonu
Romatolojik Hastalıklar
Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit
Behçet hastalığı
Akut romatizmal ateş
Diğer
Toksik şok sendromu
Serum hastalığı

Stafilokokal haşlanmış deri sendromu
Makrofaj aktivasyon sendromu
İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları
Stevens-Johnson sendromu
Aseptik menenjit

Eş zamanlı geçirilen viral veya bakteriyel bir enfeksiyonun tespiti, KH tanısından uzaklaşarak tedavinin geciktirilmesine de neden olmamalıdır. Kawasaki hastalığı ile uyumlu başlıca klinik özelliklerin olan bir çocukta solunum yolunu tutan virüslerin örneğin *Respiratuar sinsitiyal virüs (RSV)*, *Metapnömovirüs*, *Koronavirüs*, *Parainfluenza virüs* ya da *İnfluenza virüslerinin* saptanması KH tanısını dışlamaz. Kawasaki hastalığı ile birlikte bakteriyel bir enfeksiyon varlığında tedaviye uygun antibiyoterapi eklenmelidir (31,132).

Adenovirus, kızamık, kızıl gibi çocukluk çağının başlıca enfeksiyonları KH'yi taklit edebilir. Adenovirus enfeksiyonunda görülen eksüdatif farenjit ve eksüdatif konjonktivit KH'den ayırt edilmesine yardım eder. Ayrıca KH'de akut faz reaktanlarının daha yüksek olduğu, hemoglobin ve albümin değerlerinin ise adenoviral enfeksiyonlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (4,133). Kızamık da akılda tutulmalıdır. Kızamığı KH'den ayıran özellikler, eksüdatif konjonktivit, Koplik lekeleri, yüz-saç hattının kulak arkasından başlayan döküntü ve lökopenidir (31).

Grup A streptokok taşıyıcısı olan bir çocukta kızıl hastalığını Kawasaki hastalığından ayırt etmek zordur. Hızlı antijen testi ile ayırıcı tanı yapılabilir, eksüdatif farenjit ve antibiyotik tedavisine hızlı yanıt, göz bulgularının nadir olması ve dudakların korunmuş olması ile KH'den ayrılır. Kızıl olan çocuklar uygun antibiyotik tedavisine hızlı klinik cevap verirler. Tedaviden 1-2 gün sonra yapılan klinik değerlendirme tanıyı netleştirir (31,84,134).

Toksik şok sendromu gibi streptokok ve stafilokoksik toksinle ilişkili hastalıklarda akılda tutulmalıdır. Belirgin miyokarditli KH olan çocuklarda, toksik şok sendromuna benzer şekilde, hipotansiyon görülebilir. Koagülasyon parametrelerinde bozulma, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, pansitopeni ve miyozit toksik şok

sendromunda ortaya çıkan bulgulardır. Ancak son yıllarda yoğun bakım koşullarında tedavisi gereken Kawasaki şok sendromu vakaları bildirilmiştir (129,135,136).

Daha az görülen Kayalık Dağlar benekli ateşi ve leptospira bazen Kawasaki hastalığı ile karışabilir. Kayalık Dağlar benekli ateşi, potansiyel öldürücü bir bakteriyel enfeksiyondur. Ayırt edici özellikleri, belirgin miyalji, baş ağrısı, sentripedal döküntü, avuç içi ve ayak tabanındaki peteşilerdir. Lökopeni, trombositopeni, kanama testlerinde ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülür (31,137). Leptospira oldukça şiddetli bir hastalık olarak ortaya çıkabilir. Enfekte hayvanların idrarıyla kontamine olan suya maruz kalmak risk faktörüdür. Leptospirozun klasik özelliği bifazik hastalık olmasıdır. Başlangıçta ateş ve baş ağrısı ortaya çıkmadan birkaç gün hasta asemptomatiktir, geç fazda böbrek ve karaciğer yetersizliği ortaya çıkar (31,138).

Stevens-Johnson sendromu dahil ilaç hipersensitivite reaksiyonları, KH ile benzer bazı özellikler taşır. İlaç reaksiyonlarının özelliği olan periorbital ödem, oral ülserler, normal veya minimal yükselmiş ESH, KH'de görülmez. Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit; ateş, döküntü ile karakterizedir, fizik muayenede difüz lenfadenopati ve hepatosplenomegali vardır. Klinik bulgulara ek olarak ayırıcı tanıda laboratuvar bulgularından, koagülopati, artmış fibrin yıkım ürünleri ve hiperferritineminin tesbit edilmesi önemlidir (31).

2.12. Tedavi

Akut evrede tedavinin amacı enflamasyonu ve arteriyel hasarı azaltmak ve koroner arter tutulumu olan hastalarda trombozu önlemektir. Komplet ve inkomplet KH'de standart başlangıç tedavisinin temelini klinik deney kanıtlarıyla desteklenen yüksek doz intravenöz immunglobulin (İVİG) ve asetil salisilik asit (ASA) oluşturur (4).

2.12.1. İntravenöz İmmunglobulin

İntravenöz immunglobulinin KH tedavisinde kullanımına ilişkin ilk açıklama, Furusho ve arkadaşları (139) tarafından 1980'lere dayanmaktadır. O zamandan beri KH vakalarının çoğunun tedavisinde başarıyla kullanılan ve standart tedavi haline gelen İVİG'in akut fazda, tek seferde yüksek doz uygulanmasının koroner arter lezyon gelişme prevelansını ciddi ölçüde azalttığı kanıtlanmıştır (4,140). En iyi yanıt (tek doz

2g/kg, 10-12 saatte intravenöz infüzyonla) semptomların başlamasından sonraki 10 gün içinde İVİG tedavisine başlanırsa görülür (4).

Ancak, devam eden ateş, yüksek sistemik enflamasyon belirtileri veya anormal koroner arter boyutları varsa, 10 günden sonra başvuran hastalara da İVİG uygulanması önerilir (141). Muta ve ark. (142), 10. günden sonra KAA riskinin halen daha yüksek olmasından dolayı, verilen İVİG tedavisinin, enflamatuvar süreci azaltmada yardımcı olduğunu bildirmiştir. Ateşin gerilediği, laboratuvar bulgularının normale döndüğü, ekokardiyografik bulguların normal olduğu hastalarda İVİG tedavisi gerekli değildir (123).

İntravenöz immunglobulinin etki mekanizması halen araştırılmaktadır. Ancak genel bir antienflamatuvar etkisinin olduğu düşünülmektedir. İntravenöz immunglobulinin önerilen olası etki mekanizmaları şunları içerir: Bulaşıcı antijenlerin ve süperantijenlerin nötralizasyonu, TNF- α 'nın baskılanması, toksijenik ve patojenik otoantikorların nötralizasyonu, enflamatuvar sitokin salınımının inhibisyonu, B ve T hücrelerinin farklılaşmasının düzenlenmesi (4,69,143).

İntravenöz immunglobulin, spesifik antiviral antikorun bir sonucu olarak canlı virüs aşılara karşı bağışıklık tepkisini etkileyebilir, bu nedenle kızamık-kabakulak-kızamıkçık ve suçiçeği aşıları genellikle İVİG uygulamasından sonra 11 aya kadar ertelenmelidir. Canlı olmayan aşılarda ertelenmesine gerek yoktur (4,31).

Çok sayıda klinik çalışma, immünoglobulinin etkili olduğunu ve iyi tolere edildiğini gösterse de, çeşitli yan etkiler bildirilmiştir. Baş ağrısı, halsizlik, ateş, titreme, yorgunluk ve dermatolojik yan etkiler gibi bu olayların çoğu geçici ve hafiftir. Bununla birlikte, aritmi, hipotansiyon, böbrek yetmezliği, tromboz, aseptik menenjit, hemolitik anemi, kusma ve transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı gibi bazı nadir yan etkiler ciddidir. Şiddetli yan etkiler arasında hipertansiyon, anafilaksi, bronkospazm ve bilinç değişikliği yer alır. Bu olumsuz etkiler, spesifik immünoglobulin preparatları ve bireysel farklılıklar ile ilişkili olup infüzyonun derhal durdurulmasını ve ilgili tıbbi müdahalenin uygulanmasını gerektirir. Risk faktörlerinin erken değerlendirilmesi, yavaş hızda infüzyon yapılması, premedikasyon yapılması bu olumsuz etkileri en aza indirebilir. Olumsuz etkiler nadiren sakatlayıcı veya ölümcüldür (144). İntravenöz

immunglobulin tedavisinden sonra ESH yüksek seyredebilir. Tedaviye yanıt ESH ile değerlendirilmemelidir (77).

Hastalığın ilk 10 gününde yüksek doz İVİG tedavisi verilmiş olmasına rağmen çocukların %20'sinde geçici koroner arter dilatasyonu, %5'inde KAA ve %1'inde dev anevrizma gelişebilir (4,5).

2.12.2. Asetilsalisilik Asit

Asetilsalisilik asit (ASA) yüksek dozlarda antienflamatuvar, düşük dozlarda ise antitrombotik etkiye sahiptir. Hasta ateşsiz olana kadar orta (30-50 mg/kg/gün, 6 saatte bir bölünmüş) ila yüksek doz aspirin (her 6 saatte bir bölünmüş 80-100 mg/kg/gün) uygulanmalı ve ardından antitrombosit düzeyine indirilmelidir. Tedavinin uygulanma dozu ve süresi merkezler arasında farklılık gösterir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yüksek doz, Japonya ve Batı Avrupa'da orta doz uygulanmaktadır. Asetilsalisilik asitin etkisini bloke edebileceklerinden dolayı tedavi sırasında diğer nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar verilmemelidir (4,31,100).

Asetilsalisilik asit KH tedavisinde uzun yıllardır kullanılıyor olmasına rağmen koroner anormalliklerin gelişme ihtimalini azaltmadığı görülmüştür. Asetilsalisilik asit kullanım dozların birinin diğerine üstünlüğünü gösteren bir veri henüz yoktur. Birçok merkez ateşsiz 48-72 saat izlem sonrası dozu düşürürken, bazı klinisyenler ateşin başlamasından sonraki 14. güne kadar yüksek doz aspirin tedavisine devam eder (140,145).

Genellikle hasta 48 saat boyunca ateşsiz kaldıktan sonra aspirin antienflamatuvar dozdan antitrombotik doza (tek doz olarak 3-5 mg/kg/gün) düşürülür. Aspirin tedavisine antitrombotik etkisi için hastalık başlangıcından 6-8 hafta sonraya kadar devam edilir ve hastalık seyri boyunca ekokardiyografi bulguları normal olan hastalarda tedavi sonlandırılır. Koroner arter anevrizmalı hastalarda ise ASA tedavisine devam edilir hatta bu hastalarda koroner genişlemenin derecesine bağlı olarak tedaviye başka antikoagülan tedavi de eklenebilir (4,31).

Asetilsalisilik asit tedavisi esnasında gastrit, üst gastrointestinal sistem kanaması, karaciğer enzimlerinde yükselme, geçici işitme kaybı, hemolitik anemi, peteşiler, burun kanaması ve nadiren Reye sendromu yan etki olarak ortaya çıkabilir (113,146).

Kawasaki hastalığı tanısı olan ve tedavide yüksek doz ASA tedavisi alan hastada ortaya çıkan Reye sendromu vakası bildirilmiştir (147). Uzun süreli aspirin tedavisi gören hastalara Reye sendromu riskini azaltmak için yıllık grip aşısı yapılmalıdır (52). Suçiçeği aşısından sonraki 6 hafta boyunca aspirin yerine farklı bir antiplatelet ajan kullanılabilir. Kronik ASA tedavisi almakta olan çocuklar grip benzeri hastalık geçirdiği dönemde ASA geçici olarak kesilmeli ve gerekli ise hastalık düzelene kadar klopidoğrel gibi alternatif bir antiplatelet tedavi kullanılmalıdır (31,51).

İntravenöz immunglobulin tedavisinin kullanımından önce, ASA ile tedavi edilen hastalarda diğer antipiretiklerle tedavi edilen hastalara göre koroner arter tutulumlarında hafif bir azalma olduğu gösterilmiştir. İntravenöz immunglobulin tedavisinin kullanılmaya başlamasından sonra yalnız ASA ile İVİG + ASA tedavisi verilen hastalar karşılaştırılmış ve İVİG'in koroner arter tutulumunu engellemede ve ateş süresini kısaltmada belirgin etkisi olduğu görülmüştür (148).

ASA'nın önemli bir faydası gösterilemese de rehberlerde başlangıç tedavisinde İVİG +ASA önerilmeye devam edilmiştir (5). Kanada'da yapılan çok merkezli retrospektif randomize olmayan bir çalışmada hastaların bir kısmına yüksek doz, bir kısmına ise düşük doz ASA verilmiş ve koroner arter tutulumu açısından fark bulunmamıştır (149). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan tek merkezli retrospektif başka bir çalışmada da yüksek doz ve düşük doz ASA verilmiş, gruplar arasında koroner arter tutulumu, hastanede yatış süresi ve ateşin tekrarlaması açısından farklılık saptanmamıştır (135).

2.12.3. Kortikosteroidler

Kawasaki hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynadığı görülen sitokin reaksiyonlarını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir (150).

Kawasaki hastalığı tanısıyla takipli çocuklarda kullanımları tartışmalı olan kortikosteroidler, İVİG etkinliğine ilişkin ilk rapordan çok önce Furusho ve arkadaşları (139) tarafından KH başlangıç tedavisinde kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda KH'de kortikosteroid kullanımının yan etki veya yararı gösterilememiştir (4).

Kato ve arkadaşları (21) KH olan hastalarla ilgili yapmış oldukları bir çalışmada tek başına steroid ile tedavi edilen hastaların %64,7'sinde koroner anevrizma geliştiğini göstermişlerdir. Buna dayanarak tek başına kortikosteroid kullanımı önerilmemiştir.

Günümüzde birçok merkezde İVİG dirençli vakalarda ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Oral prednizolon düşük dozda (0,5-2 mg/kg/gün) ya da intravenöz metilprednizolon yüksek dozda (30 mg/kg/gün) verilebilir (151,152).

Shinohara ve arkadaşları (153) yaptıkları bir çalışmada prednizolon içeren tedavi rejimlerinin önemli ölçüde daha kısa süreli ateş ve daha düşük koroner arter anevrizma prevalansı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Inoue ve arkadaşları (154) kortikosteroid ve İVİG kombinasyonu ile tedavi ettikleri dirençli vakalarla yaptıkları bir çalışmada, bu hastalarda koroner arter anormallikleri gelişimi ve yeniden tedavi gereksinimi insidansının daha düşük, ateş süresinin daha kısa ve CRP düzeylerindeki düşüşün daha hızlı olduğunu bildirmişlerdir.

Başka bir çalışmada başlangıç tedavisine steroid eklenmesinin koroner arter tutulumu insidansını düşürdüğü, 2. tedavi ihtiyacını azalttığı, ateşin süresini kısalttığı ve CRP düzeyinde daha hızlı düşüş sağladığı gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde sekiz merkezde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada plasebo ile tek doz 30 mg /kg metilprednizolon verilen hasta grubu arasında koroner arter çapları açısından fark saptanmamıştır. Ancak daha sonra yapılan subgrup analizlerinde ilk İVİG tedavisine dirençli hastalarda steroid verilen grupta koroner arter Z-skorlarının daha düşük olduğu ve İVİG direnci açısından yüksek riskli hastalarda kortikosteroidlerin tedaviye eklenmesinin faydalı olabileceği belirtilmiştir (98,152,154,155).

Japonya'da skorlama sistemleri ile İVİG direnci açısından yüksek riskli bulunan hastalarda steroid tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde Sano skoru, diğerinde Egami skoru kullanılarak İVİG direnci açısından yüksek riskli bulunan hastalara 30 mg /kg tek doz metilprednizolon verilmiştir. Her iki çalışmada da steroid verilen grupta koroner arter tutulumu insidansında ve tedaviye dirençte azalma tespit edilmiştir (156,157).

Kobayashi skorlaması kullanılarak yapılan bir çalışmada ise hastalara 2 mg /kg prednizolon 3 doza bölünerek ilk 5 gün intravenöz uygulanmış, ateş düştükten sonra

oral tedaviye geçilmiştir. CRP değeri normale dönene kadar oral yolla uygulandıktan sonra 15 gün içinde azaltılarak kesilmiştir. Bu çalışmada steroid grubundaki hastalarda koroner arter tutulumu insidansı, koroner arter Z-skorları, İVİG direnci ve CRP değerleri daha düşük ve ateş süresi daha kısa bulunmuştur (158).

2.12.4. Diğer Tedaviler

Kawasaki hastalığında tedavide dirençli olarak kabul edilen vakalarda yeni tedaviler araştırılmaktadır. İntravenöz immunglobulin ve steroid tedavisinden fayda görmeyen vakalarda infliksimab (anti-TNF- α monoklonal antikor), etanersept (TNF- α reseptörü), siklosporin (kalsinörin inhibitörü), anakinra (insan IL-1 reseptör antagonisti), ulinastatin (insan tripsin inhibitörü), absiksimab (trombosit glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü), plazma değişimi ve sitotoksik ajanlardan siklofosfamid tedavileri de vaka bazlı olarak kullanımları önerilen tedavi seçenekleridir (159-165).

2.13. İntravenöz İmmunglobulin Direnci

Kawasaki hastalığı tanısı alan hastaların yaklaşık %10 ila %20'sinde gelişen, ilk İVİG infüzyonunun tamamlanmasından en az 36 saat sonra ve < 7 gün içerisinde ateşin devam etmesi İVİG direnci olarak tanımlanır (4,98,166,167). Kawasaki hastalığı tanılı hastaların bir kısmında İVİG tedavisi sonrası klinikte tamamen düzelme gözlenirken, hastaların bir kısmında ise ikinci bir İVİG tedavisi ya da ek başka bir tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. İntravenöz immunglobulin direncinin immünolojik temeli bilinmemektedir. Çünkü İVİG'in etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Fc gama reseptörlerindeki polimorfizmler gibi konakçı genetik faktörlerin, İVİG'ye hem yanıtta hem de dirençte rol oynadığı düşünülmektedir. Koroner arter tutulumu İVİG dirençli olmayanlara göre daha fazladır (64,168,169).

Birçok çalışma, ilk İVİG'e dirençli hastaların koroner arter anormallikleri geliştirme riskinin arttığını göstermiştir. Bu nedenle, İVİG dirençli olması muhtemel hastaları ve başlangıçta daha agresif tedaviden fayda görebilecek hastaları belirlemek için bazı gruplar tarafından puanlama sistemleri oluşturulmuştur (53,55,57,99,170). Bu puanlama sistemleri ve bunlara ait sensitivite ve spesifisite değerleri tablo 10'da verilmiştir. Ancak Asya popülasyonu için mevcut olan bu risk tahmin modellerinin daha çok Asya popülasyonundaki hastalar için kullanılabilmektedir. Diğer kıtalardaki

hastalarda İVİG ile ilk tedaviye yanıtı tahmin etmede klinik olarak faydalı olabileceğine dair yeterli veri yoktur. Asya popülasyonları dışında kullanım için belki de biyobelirteçleri veya genetik varyantları içeren daha iyi öngörücü modellerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (4,171).

Tablo 10. İntravenöz immunglobuline Cevapsızlığı Tahmin Etmede Kullanılan Skorlama Sistemleri

	Kriter	Puan
Kobayaşi skoru ≥ 5, sensitivitesi %76, spesifisitesi %80		
Sodyum	≤ 133 mmol/l	2
AST	≥ 100 IU/l	2
Tedaviye başlanan gün (veya tanı)	Hastalığın 4. günü veya öncesi	2
Nötrofil	$\geq \%80$	2
CRP	≥ 10 mg/dl	1
Trombosit	$\leq 300,000$ / μ L	1
Yaş (Ay)	≤ 12 ay	1
Egami skoru (≥ 3, sensitivitesi %76, spesifisitesi %80)		
ALT	≥ 80 IU/l	2
Tedaviye başlanan gün (veya tanı)	Hastalığın 4. günü veya öncesi	1
CRP	≥ 8 mg/dl	1
Trombosit	$\leq 300,000$ / μ L	1
Yaş (Ay)	≤ 6 ay	1
Sano skoru (≥ 2, sensitivitesi %77, spesifisitesi %86)		
AST	≥ 200 IU/l	1
Total Bilirubin	$\geq 0,9$ mg/dl	1
CRP	≥ 7 mg/dl	1
Formosa Skoru (≥ 3, sensitivitesi %86.2, spesifisitesi %81.3)		
Lenfadenopati	Pozitif	1
Nötrofil/Beyaz hücre oranı	$\geq \%60$	2
Albumin	$<3,5$ g/dl	1

Bu skorum sistemi dışında 1991 yılında Harada tarafından önerilen beyaz hücre sayısı, trombosit sayısı, CRP, hematokrit, albümin, yaş ve cinsiyet kriterlerini içeren, bu yedi kriterin dördüne sahip hastaların koroner arter lezyonu açısından yüksek riskli kabul edilip İVİG tedavisinin verildiği Harada skoru da (55) vardır. Ancak KH tanısı alan tüm hastalara İVİG tedavisi verildiği için bu skor günümüzde önemini yitirmiştir

2.13.1. İntravenöz İmmunglobulin Direncinde Tedavi

İntravenöz immunglobulin direnci olan çocuk için terapötik ajanların seçiminde klinisyene rehberlik edecek klinik çalışmalardan elde edilen sağlam veriler yoktur. Metaanalizlerde İVİG'e karşı doz-yanıt ilişkisi gösterildiği için uzmanlar öncelikle 2g/kg dozunda ikinci İVİG infüzyonunu önermektedir (51).

İlk İVİG tedavisine dirençli hastalarda kortikosteroidler de kullanılmaktadır. Ancak ikinci doz İVİG ile steroid kullanımının karşılaştırıldığında anlamlı fark gösterilememiştir. Steroid dozu olarak hem 30 mg /kg /gün metilprednizolon hemde 2 mg /kg /gün prednizolon kullanılmıştır ancak etkinliklerini karşılaştıran klinik çalışma bulunmamaktadır. Pulse steroid tedavisi, sırasında koroner arterde geçici genişleme gözlenir. Bu nedenle pulse steroid tedavisi alan hastalarda koroner arter anormalliklerinin erken tespiti için dikkatli ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır (172). Uzun süreli steroid kullanımının damar çevresindeki enflamasyonu devamlı baskılaması nedeniyle daha iyi sonuçlar vereceği hipotezi de öne sürölmektedir (51).

Japonya'da yapılan ilk araştırmalar, akut KH'li hastaların plazmasında yüksek proenflamatuvar sitokin TNF- α düzeylerini belgeledi. Düzeyler, koroner arter anormallikleri geliştirmeye devam eden hastalarda en yüksekti (173).

TNF- α 'ya yüksek afinite ile bağlanan kimerik bir monoklonal antikor olan Infliximab, pediatrik hastalar için onaylanan ilk anti- TNF- α monoklonal antikor tedavisiydi. Çok

sayıda vaka raporu ve küçük seriler, yüksek dirençli KH'de enflamasyonu durdurmak için infliximabın başarılı kullanımını tanımlamıştır (174,160). İnfliksımab ile yapılan çalışmalarda bebek ve çocuklarda iyi tolere edildiği ve yan etki görülmediği bildirilmiştir (175).

Dirençli vakalarda siklosporin ve anakinra kullanımı ile ilgili vaka bildirimleri vardır Siklosporin veya takrolimus gibi kalsinörin inhibitörlerinin koroner arter anevrizmalarının hızını azaltıp azaltmadığını belirlemek için randomize çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte, bazı çalışmalar, siklosporinin çok az ciddi yan etkiye sahip olduğunu ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, oldukça dirençli hastaların tedavisi için iyi tolere edilen bir seçenek olduğunu göstermektedir (176-178). İnsan IL-1 reseptör antagonistinin rekombinant, glikosile edilmemiş bir formu olan anakinranın yüksek oranda dirençli KH'nin tedavisi için başarılı kullanımını bildiren vakalar vardır (162,163). Ancak akut hastalığı olan çocuklarda IL-1 blokajının etkinliğini değerlendirmek için klinik deneyler devam etmektedir

Kontrolsüz klinik çalışmalarda, İVİG'e dirençli hastalarda plazma değişiminin etkili bir tedavi olduğu ve koroner arter anevrizmalarının insidansını azalttığı bildirilmiştir (179,180). Sitotoksik ajanların (siklofamid) kullanımı riskli olduğu için sadece diğer tedavilere dirençli ve anevrizma boyutlarında artış devam eden hastalarda kullanılabilir (181). Riskleri nedeniyle, plazma değişimi, zor bir tedavi olduğu için tüm diğer tıbbi tedavilerin başarısız olduğu durumlarda tercih edilmelidir (51).

2.14. Koroner Arter Anevrizması Olan Hastalarda Trombozların Önlenmesi ve Tedavisi

Akut hastalık döneminde en önemli komplikasyonlardan biri KAA'da trombotik tıkaç oluşumuna bağlı Mİ ya da ani ölümdür. Tromboz oluşumuna etki eden faktörler, trombositoz ve artmış trombosit adhezyonu, enflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile şiddetli dilatasyon olan bölgelerde kan akımındaki bozulmadır. Koroner arter anevrizması boyutları halen değişmekte olan hastalarda, lümen çaplarındaki artışın seyrini, tromboz riskini, tromboz varlığını ve ventriküler disfonksiyon bulgularını takip etmek için sık EKO kontrolleri uygulanmalıdır. Hızla genişleyen anevrizmaların varlığında antitrombotik tedavinin yoğunluğunun artırılmaması, akut hastalık sırasında ani kardiyovasküler olayların en önemli nedenidir. Küçük çocuklarda ve

bebeklerde Mİ'ler ya sessizdir ya da olağandışı huzursuzluk, kusma veya şok gibi nonspesifik semptomlarla ilişkilidir. Ventriküler fonksiyonda ani kötüleşme veya elektrokardiyografik bulgulardaki değişiklik, koroner arter trombozu şüphesini artırmalıdır (4).

Koroner arter anevrizması olan hastalarda standart tedavi antiplatelet ajanlardır. Küçük koroner arter anevrizmalarında düşük doz ASA ile monoterapi yeterli iken orta büyüklükteki anevrizmalarda ASA tedavisi tienopiridin türevleri ile (örneğin klopidoğrel) kombine edilebilir. Ayrıca siklooksijenaz yolağında etkili olan ibuprofen ve diğer nonsteroid antienflamatuar ilaçların ASA'nın antiplatelet etkisine engel olduğu unutulmamalıdır (4,182,183). Bu ilaçların kullanılması gereken durumlarda alternatif antiplatelet tedaviler değerlendirilmelidir. Büyük ya da dev anevrizması olan hastalarda ise antiplatelet ve antikoagülan ajanlarla kombine tedavi kullanılmalıdır. En sık ASA ile warfarin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kombinasyonu kullanılır. Warfarin kullanılırken INR 2.0-3.0 arasında tutulmalıdır (4,184).

Koroner arter trombozu nadir görüldüğü için tedavisi randomize kontrollü çalışmalarla test edilmemiştir. Koroner arter perfüzyonunu yeniden sağlamak için kullanılacak yöntem hastanın vücut büyüklüğüne ve uygulayıcının deneyimine göre değişiklik gösterir ve en uygun tedavi koroner arter akımını en hızlı düzelterek olan tedavidir. Trombolitik tedavi ya da hastanın vücut büyüklüğü uygunsa kardiyak kataterizasyon ile mekanik düzeltme uygulanabilir. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) en sık uygulanan trombolitik tedavidir (185). Trombolitik ajanlar, düşük doz ASA ve düşük doz intravenöz heparin ile birlikte, kanamayı önlemek için koagülasyon parametreleri dikkatli bir şekilde izlenerek uygulanmalıdır. Doku plazminojen aktivatörü infüzyonu tamamlandığında heparin dozu yaş için uygun düzeye çıkılmalıdır (186). Trombüs yükü fazla olan hastalarda trombolitik tedavinin dozu azaltılarak glikoprotein IIa /IIIb inhibitörleri ile (örneğin abciximab) birlikte kullanılabilir (4,165).

2.15. Rekürren Kawasaki hastalığı

Kawasaki hastalığının tamamen iyileşmesi sonrası tekrarlayan vakalar rekürren Kawasaki hastalığı olarak tanımlanır ve bu hastalara da standart İVİG ve ASA tedavisi verilmelidir (4). KH'nin tekrarı nadir olarak bildirilmiştir Jindal ve arkadaşları (187) yaptıkları bir çalışmaya göre, tekrarlayan KH, tüm vakaların %0.98' inde görülmüştür.

Tekrarlayan KH, Japonya ve Kore'de daha yaygındır (%4). Nüks riskinin o bölgedeki KH insidansı ile korele olduğu düşünülmektedir. Nükslerin çoğu ilk ataktan sonraki ilk iki yıl içinde ortaya çıkma eğilimindedir (188). Nükslerin daha hafif ve sıklıkla atipik olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalar tekrarlayan KH atağı olan hastalarda koroner arter hastalığı riskinin arttığını bildirmiş olsa da, sonuçlar çelişkilidir (189, 191).

2.16. İzlem

Uzun süreli tedavi, akut hastalığın sonunda, genellikle ateşin başlamasından 4-6 hafta sonra, semptom ve bulgular düzeldiğinde ve koroner arter tutulumu maksimum kapsamına ve lümen boyutlarına ulaştığında başlar. Optimal düzeyde kardiyovasküler sağlığı korumak, tromboz ve miyokard iskemisi gelişimini önlemek uzun vadeli izlemin hedefleridir (4).

Kawasaki hastalığı geçiren hastaların izlemi hastanın geçmiş ve güncel koroner arter durumuna bağlı olarak değişir. Genel olarak koroner arter anevrizmalarının %50'si hastalıktan 1-2 yıl sonra normal lümen çapına geriler ve daha küçük anevrizmaların gerileme olasılığı daha yüksektir. Dev anevrizmaların normal lümen çapına gerileme olasılığı daha düşüktür ve büyük olasılıkla tromboz veya stenoza yol açar. Koroner arter stenozları/tıkanmaları ve miyokard iskemisi için tromboprofilaksi tedavinin temel taşlarıdır. Koroner arter anevrizması olan hastaların takibi, EKO, indüklenebilir iskemi değerlendirmesi, ileri görüntülemeler, fiziksel aktivite danışmanlığı ve kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve yönetimini içerir. Miyokard iskemisi olan seçilmiş hastalar, kateter müdahaleleri veya koroner arter baypas cerrahisi veya nadiren kalp nakli ile revaskülarizasyon için aday olabilir (4,31).

İlk EKO'su normal olan hastaların, hastalığın 1-2. haftası ve 4-6. haftasında yapılan kontrol EKO görüntülemeleri de normal saptanırsa hastalar kardiyoloji takibinden çıkarılabilir ancak 12. aya kadar takip edilmesi de düşünülebilir. Bu hastalarda düşük doz ASA 4-6 hafta kadar kullanıldıktan sonra kesilebilir. Hiç koroner tutulumu olmamış hastalarda dahi kan basıncı, açlık lipid profili, vücut kitle indeksi, bel çevresi, diyet ve aktivite durumu ve sigara maruziyeti en az bir kez, ideal olarak hastalık geçirildikten en az bir yıl sonra değerlendirilmelidir (4,192).

Hastalığın başlangıcından itibaren ilk bir ay içinde kardiyak sekeli olmayan çocuklar eski sağlık durumuna dönmüş gibi görünür. Ancak bazı çalışmalarda hiç koroner arter tutulumu gelişmeyen hastalarda bile yaygın vasküler endotel disfonksiyonu olabileceği öne sürülmüştür (192).

2.17. Tam Kan Parametreleri

Sık kullanılan kan parametrelerinden olan tam kanın, otomatize kan sayım cihazlarında beyaz hücre sayısı, kırmızı kan hücre sayısı, hemogloblin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi ve trombosit sayısı gibi parametreleri doğrudan ölçülebilmektedir. Bu parametreler ile yine otomatik olarak tam kan sayımı içinde trombosit indeksleri, ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit dağılım genişliği (TDG=PDW), kandaki trombosit yüzdesi (plateletcrit=PCT), trombosit büyük hücre oranı (TBHO=P-LCR), ve büyük trombositlerin konsantrasyonu hesaplanabilmektedir.

2.17.1. Beyaz Kan Hücreleri

Bağışıklık sisteminin önemli elemanları olan lökositler, granülositler ve lenfositler olmak üzere iki hücre grubuna ayrılır. Granülosit; nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücreleri, dendritik hücreler, monosit-makrofajlar ve fagositleri kapsamaktadır. Lenfositler ise doğal öldürücü hücreler ile “T” ve “B” lenfosit grupları altında özelleşmiş bazı hücrelerden oluşmaktadır (193)

Yaşa göre normal değerleri değişmekle birlikte genellikle μL 'de sayıları 4500– 11000 arasındadır. Çoğunlukla enfeksiyon durumlarında sayıca arttığı görülse de vücut ısısı, egzersiz, febril konvülzyon geçirme gibi durumlar lökosit sayısını etkiler (194).

2.17.2. Trombositler

Trombosit Kanın en küçük şekilli elemanları olup, çocuklarda yaşla değişmeyen kan parametresidir. Hacimleri 7–11 fL ve çapları 1–3 mikrondur. Ortalama yaşam süresi yedi-on gün olup, normal sayıları 150.000-450.000 hücre/ μL 'dir. Sitoplazmik parçacıklardan oluşur ve hücre çekirdeği içermezler. Enflamatuvar olaylarda trombositlerin lökositler gibi rol aldıkları bilinmektedir. Trombositler, hemostazı, trombozu, enflamasyonu ve bağışıklık tepkisinin çeşitli basamakları üzerinde etki eder. Trombositlerin hemostazdaki fonksiyonlarına ek olarak hematolojik hastalıklar

yanında enfeksiyonlar, kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, romatizmal hastalıklar, immün hücre aktivasyonu, doku rejenerasyonu gibi enflamatuvar ve immunomodulator süreçlerde de rol aldığı gösterilmiştir (195-198).

Genellikle periferde yıkımları artmışsa (immün ya da mekanik) daha büyük olarak saptanır, kemik iliği yapım bozukluğu olan durumlarda ise daha küçüklerdir. Büyük trombositlerin genellikle genç trombositler olduğu düşünülür. Ancak artmış OTH ve büyük trombositler aynı zamanda artmış trombopoezin de bulgusudur (194).

Trombosit boyutunun bir göstergesi olan ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit yıkımı veya trombosit üretimindeki değişiklikleri yansıtır. Bu nedenle OTH, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir (199). İri trombositler küçük trombositlere göre daha fazla metabolik ve enzimatik aktiviteye sahiptir ve trombotik potansiyelleri daha yüksektir (200).

Trombosit dağılım genişliği, trombosit boyutu dağılımının %8.3 ila %56.6 aralığındaki değişimini yansıtan rutin kan muayenesinde ölçülebilen bir parametredir (201,202). Enflamasyon ortamında trombosit aktive olduğunda her zaman morfolojik bir değişiklik olur. Bu nedenle, TDG, bazı enflamatuvar hastalıklarda aktive trombosit salınımının bir işareti olarak kullanılabilir. Çalışmalar, sağlıklı bireylere kıyasla belirli koşullar altında TDG seviyesinin değiştiğini göstermiştir (203,204).

Trombosit büyük hücre oranı, otomatik kan hücresi sayacı tarafından hesaplanan dolaşım havuzundaki 12 fl'den büyük trombositlerin yüzdesini temsil eden bir indekstir (205). Megakaryositlerin ve trombositlerin aktivitesini değerlendirmek için kullanılan iyi bir izleme aracıdır. Çalışmalar TBHO'nın belirli hastalıkların teşhisine katkıda bulunduğunu göstermiştir (206,207).

Birçok hastalıkta trombosit indekslerinin klinik önemi ile ilgili farklı hastalıklarda yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Son zamanlarda enflamasyon belirteçlerine eklenen güncel parametreler arasında nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO) ve TBHO parametreleri yer almaktadır (208). Son yıllarda NLO'da olduğu gibi OTH'deki artışın da sistemik enflamasyonun bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir (209).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmanın yürütülebilmesi için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulundan onay alındı (27/05/2021 tarih ve 4 no'lu toplantısında 62 no'lu kararı ile sayı: B.30.2.ATA.0.01.00/271).

Çocuk Kardiyolojisi Bilimdalı polikliniğinde yapılan EKO işlemleri tarafımızdan düzenlenmiş olan Microsoft Access tabanlı kayıt programlarına kaydedilmektedir. Bu programlar “Kawasaki hastalığı” tanısı ile tarandı ve bu tarihler arasında KH tanısı almış olan hastaların isim listesi çıkarıldı. Çalışmaya, Nisan 2010-Şubat 2021 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde KH tanısı alan ve hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalar ile yaş ve cinsiyet dağılımı benzer sağlıklı çocuklardan oluşan bir grup alındı.

Hastane arşivinden hasta dosyalarına ulaşıldı. Tıbbi kayıtlar geriye dönük olarak incelendi. Yaş, cins, kilo, başvuru semptomları, şikayetleri, eşlik eden sistemik bulgular gibi demografik veriler, eşlik eden kardiyak patolojiler gibi ekokardiyografik veriler, elektrokardiyografi, tam kan sayımı, biyokimyasal veriler, akut faz reaktanları gibi laboratuvar verileri ve tedavi amacıyla yapılmış olan işlemler ve sonuçları ile ilgili bilgiler ve izlem bilgileri kaydedildi.

3.1. Hastalara Tanı Konulması

Tanıda Amerikan Kalp Birliği tarafından tanımlanan KH tanı kriterleri kullanıldı (4); komplet KH tanısı en az beş gün süren ateş ile birlikte KH tanı kriterlerinden en az dört kriterin varlığına dayanılarak konuldu. En az beş gün süren ateş ve iki veya üç tanı kriteri varlığında veya en az yedi gün süren, diğer nedenlerle açıklanamayan ateş, CRP, ESH yüksekliği ile birlikte yaşa göre anemi, ateşin yedinci gününden sonra trombosit sayısının ≥ 450000 olması, hipoalbuminemi, ALT yüksekliği, BKH sayısı ≥ 15000 olması ve pyüriden en az üç tanesi veya KH'na ait ekokardiyografik bulgu varlığında hastalar inkomplet KH olarak kabul edilmiştir.

3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastalara ait ekokardiyografik ölçümler, eşlik eden ek patolojiler ve koroner arterlere ait patolojiler kaydedilmiştir. Koroner arter lümen çapları EKO ile ölçülerek; vücut ağırlığı, boy ve koroner arter anevrizma çaplarına göre belirlenen Z skorları hesaplanmıştır. Anevrizma boyutunun sınıflaması AKD (<5 yaş hastalar) ve JDD'nin (≥ 5 yaş hastalar) kılavuzlarına göre tanımlanan Z skoruna ve gerektiğinde anevrizma içi çapının mutlak değerine göre yapıldı.

3.3. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Hastaların dosyalarından ateşin birinci hafta (7 ± 2 gün) ve ikinci haftasındaki (12 ± 2 gün), lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları, OTH, trombosit dağılım genişliği ve trombosit büyük hücre oranı ($TBHO = P - LCR$), CRP, ESH seviyeleri ve biyokimyasal parametreler gibi laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelendi. Ortalama trombosit hacmi/Lenfosit (OTHLO) ve trombosit/Lenfosit (TLO) ve nötrofil/lenfosit (NLO) değerleri hesaplandı.

3.4. Tedavi ve İntravenöz İmmunglobulin Direnci

Tüm hastalarda tanı alınca ilk tedavi olarak tanımlanmış olan dozda İVİG ve ASA başlandı. Birinci doz İVİG bittikten sonraki 36 saatten sonra ve <7 gün ateşin sebat etmesi veya tekrar etmesi durumunda hastalar İVİG rezistan kabul edilip ikinci doz İVİG verildi (4).

Antienflamatuvar dozda ASA ateş düştüğü güne kadar verilip daha sonra KAA olmayan hastalarda 6-8 hafta anevrizma gelişen hastalarda anevrizma devam ettiği müddetçe antiagregan dozda ASA verildi. Dev anevrizması olan hastalarda DMAH ve aspirin birlikte verildi (4).

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Versiyon 20) istatistik paket programına girildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler ile (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) araştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmada, normal dağılım gösteren parametreler için parametrik (Wilcoxon, ANOVA), normal dağılım göstermeyen değişkenler için nonparametrik testler (Mann-Whitney U Testi, Kruskal-Wallis) kullanıldı. Çalışma ve kontrol grubuna alınan vakaların cinsiyet sıklıkları Chi-

square testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parametrelerin İVİG direnci ve KAA gelişmesini tahmin etmedeki sensitivite ve spesifisitesi ROC curve analizi ile belirlendi. Bütün analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 40 hasta (hasta grubu) ve kontrol grubuna toplam 37 çocuk (kontrol grubu) alındı. Erkek/kız oranı hasta grubunda 1,64:1, kontrol grubunda 1,17:1 idi. Gruplar yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer idi (Tablo 11).

Tablo 11. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları

	Hasta grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=37)	p
	Ortanca±SH	Ortanca±SH	
Yaş (yıl)	3±0,44	4,00±0,25	>0,05
	n	n	
Cins (E/K)	26/14	20/17	>0,05

SH: Standart hata, E: Erkek, K: Kız

Hastaların demografik özellikleri tablo 12’de verildi.

Tablo 12. Hastaların demografik özellikleri

Parametre	Ortanca±SH	
Ateşin kaçınıcı günü geldi	7±0,6	
İkinci laboratuvar günü	13±0,87	
	n	%
Komplet Kawasaki hasta sayısı	12	30
İnkomplet Kawasaki hasta sayısı	25	62
Bilinmeyen	3	8
Koroner anevrizma olan hasta	11	27,5
Komplet KH	4	33
İnkomplet KH	7	28
Bilinmeyen	0	0
Tek doz İVİG alanlar	33	82,5
İki doz İVİG alanlar	7	17,5

SH: Standart hata, KH: Kawasaki hastalığı, İVİG: İntravenöz immunglobulin

Komplet ve inkomplet KH tanısı alan hastaların KAA gelişmesi açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmadı (p=1).

Tek doz ve iki doz İVİG tedavisi alan hastalar arasında KAA gelişmesi açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=1).

Kız ve erkek hastalar arasında KAA gelişmesi açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=1).

Hastaların tam kan sayımı ve biyokimya değerlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçları bu değerlerin karşılaştırılması tablo 13’de verilmiştir. Trombosit büyük hücre oranı hastaların 26’sında mevcut idi. Bu hastaların 10’unda koroner arter anevrizması mevcut idi.

Tablo 13. Hastaların tam kan sayımı ve biyokimya değerlerinin tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki ortanca değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Tedavi öncesi (n=40)	Tedaviden bir hafta sonrası* (n=40)	
	Ortanca±SH	Ortanca±SH	p
CRP (mg/L)	70,4±11,34	12,6±7,65	0,001
ESH (mm/h)	55±5,39	60±5,6	0,598
Nötrofil (10 ³ /µL)	9,76±0,99	6±0,67	0,000
Lenfosit (10 ³ /µL)	4±0,43	5±0,47	0,015
NLO	2,95±0,64	1,22±0,18	0,000
OTH (fL)	9±0,18	9±0,19	0,430
OTHLO	2,2±0,69	1,84±0,15	0,015
Trombosit (10 ³ /µL)	416,5±39	614±37,27	0,023
TLO	140,47±15,98	129,7±8,43	0,343
TBHO (%)**	19,6±1,05	16,6±0,73	0,021
TDG (%)	10,6±0,55	9,7±0,54	0,067
Aspartat aminotransferaz(U/L)	35±6,3	38±5,3	0,282
Alanin aminotransferaz(U/L)	24±19,5	26,5±7,9	0,386
Albumin(g/dL)	3±0,11	3±0,12	0,310

Total Bilirubin(mg/dL)	0±0,19	0±0,13	0,361
Sodyum(mmol/L)	135±0,56	134±3	0,995
*Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan örneklemeesi arasındaki ortalama süre 6 gündür.			

SH: Standart hata, CRP: C-Reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, NLO: Nötrofil/Lenfosit, OTH: Ortalama trombosit hacmi, OTHLO: Ortalama trombosit hacmi/Lenfosit, TLO: Trombosit/Lenfosit, TBHO: Trombosit büyük hücre oranı, TDG: Trombosit dağılım genişliği
 ** Trombosit büyük hücre oranı hastaların 26'sında mevcut idi.

Hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki tam kan sayımı ortalama değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14. Hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki tam kan sayımı değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Parametre				p	
	Tedavi öncesi (n=40)	Tedaviden bir hafta sonrası (n=40)	Kontrol grubu (n=37)	Tedavi öncesi-Kontrol	Tedaviden bir hafta sonrası-Kontrol
Nötrofil (10 ³ /µL)	9,76±0,99	6±0,67	3±0,33	0,000	0,001
Lenfosit (10 ³ /µL)	4±0,43	5±0,47	3,55±0,21	0,898	0,004
NLO	2,95±0,64	1,22±0,18	0,82±0,09	0,000	0,085
OTH (fL)	9±0,18	9±0,19	9,1±0,11	0,05	0,004
OTHLO	2,2±0,69	1,84±0,15	2,72±0,17	0,536	0,000
Trombosit (10 ³ /µL)	416,5±39	614±37,27	343±13,89	0,001	0,000
TLO	140,47±15,98	129,7±8,43	106,68±5,61	0,001	0,002
TBHO (%)	19,6±1,05	16,6±0,73	18±0,93	0,276	0,279
TDG (%)	10,6±0,55	9,7±0,54	9,7±0,21	0,013	0,761

NLO: Nötrofil/Lenfosit, OTH: Ortalama trombosit hacmi, OTHLO: Ortalama trombosit hacmi/Lenfosit, TLO: Trombosit/Lenfosit, TBHO: Trombosit büyük hücre oranı, TDG: Trombosit dağılım genişliği

Tek doz ve iki doz İVİG tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki ortalama değerleri ve karşılaştırılması tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15. Tek doz ve iki doz İVİG tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki ortalama değerleri ve karşılaştırılması

Parametre	Tek doz İVİG (n=33)		İki doz İVİG (n=7)		p	
	Tedavi öncesi	Tedaviden bir hafta sonrası	Tedavi öncesi	Tedaviden bir hafta sonrası	Tedavi öncesi	Tedaviden bir hafta sonrası
	Ortanca±SH	Ortanca±SH	Ortanca±SH	Ortanca±SH		
CRP(mg/L)	68±13,45	12,45±8,7	73±13,69	15,7±16,94	0,572	0,686
ESH (mm/h)	60±5,68	56±5,71	35±14,3	67±15,74	0,092	0,878
Nötrofil (10 ³ /µL)	9,5±1,07	5±0,70	11±2,68	10±1,58	0,776	0,065
Lenfosit (10 ³ /µL)	4±0,48	5±0,52	2±0,56	6±1,19	0,027	0,846
NLO	2,48±0,697	1,094±0,22	5,07±1,66	1,44±0,216	0,041	0,261
OTH (fL)	9±0,20	9±0,22	9±0,42	9±0,47	0,654	0,456
OTHLO	2,1±0,49	1,84±0,175	4,79±3,04	1,41±0,34	0,048	0,846
Trombosit (10 ³ /µL)	491±40	614±36,72	369±124	588±103,47	0,219	0,786
TLO	121,17±18,73	128,29±9,20	173,68±21,37	129,70±22,10	0,048	0,561
TBHO (%)	19,80±1,25	17,2±0,89	17,2±1,61	15,7±0,50	0,672	0,216
TDG (%)	10,6±0,63	9,9±0,60	10±1,17	9±1,39	0,970	0,347
AST (U/L)	35±7,66	40±9	34±6,42	38±12,77	0,497	0,425
ALT (U/L)	22±24,1	19±6,34	33±8,85	24±13,15	0,509	0,553
Albumin (g/dL)	3±0,13	3±0,23	3±0,21	3±0,34	0,513	0,905
Total Bilirubin (mg/dL)	0±0,24	0±6,37	1±0,18	0,50±0,40	0,265	0,205

Sodyum (mmol/L)	135±0,71	135±0,6	134±0,8	133±0,56	0,547	0,068
-----------------	----------	---------	---------	----------	-------	-------

İVİG: İntravenöz immunoglobulin, SH: Standart hata, CRP: C-Reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, NLO: Nötrofil/Lenfosit, OTH: Ortalama trombosit hacmi, OTHLO: Ortalama trombosit hacmi/Lenfosit, TLO: Trombosit/Lenfosit, TBHO: Trombosit büyük hücre oranı, TDG: Trombosit dağılım genişliği, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Tek doz ve iki doz İVİG tedavisi alan hastaların tedavi öncesi tam kan sayımı parametrelerinden lenfosit ile tam kan sayımı parametrelerinin oranlarından elde edilen NLO, OTHLO ve TLO değerleri arasında anlamlı fark vardı. Ancak lenfositler için yapılan ROC curve analizinde değerler eğrinin altında kaldığı için anlamlı bir cut off değeri bulunamadı. Diğer parametreler için yapılan analizde elde edilen cut off değerleri, sensitivite ve spesifisite değerleri tablo 16’de verilmiştir.

Tablo 16. Tedavi öncesi NLO, OTHLO ve TLO değerlerinin ikinci doz İVİG ihtiyacını tahmin oranları

Parametre	Eşik değeri	Sensitivite	Spesifisite
NLO	2,83	%100	%57
OTHLO	3,92	%71	%87
TLO	135,2	%100	%57

NLO: Nötrofil/Lenfosit, OTHLO:Ortalama trombosit hacmi/Lenfosit, TLO: Trombosit/Lenfosit, İVİG: İntravenöz immunoglobulin

Koroner arter anevrizması olan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki ortanca değerleri ve karşılaştırılması tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Koroner arter anevrizması olan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Tedavi öncesi (n=11)	Tedavi sonrası (n=11)	p
	Ortanca±SH	Ortanca±SH	
CRP (mg/L)	80,4±30	55±15	0,282
ESH (mm/h)	52±9,14	52±9,3	0,921
Nötrofil (10 ³ /µL)	7,3±1,54	5,23±1,06	0,506
Lenfosit (10 ³ /µL)	4,07±0,77	5±0,6	0,749
NLO	1,53±1,33	1,18±0,3	0,436
OTH (fL)	9±0,34	9,25±0,36	0,018
OTHLO	1,67±2,08	1,93±0,33	0,318
Trombosit (10 ³ /µL)	654±98,7	612±53,93	0,696

TLO	121,83±24,08	129,98±11,89	0,958
TBHO (%)	23,2±2,16	19,1±0,8	0,004
TDG (%)	10,07±1,04	9,85±0,81	0,406
AST (U/L)	33,5±5,37	50±15,1	0,035
ALT (U/L)	21,5±4,25	33±10,04	0,208
Albumin (g/dL)	3±0,12	3±0,26	0,116
Total Bilirubin (mg/dL)	0±0,16	0±0,14	0,452
Sodyum (mmol/L)	134±0,74	134±0,92	0,888

EKO: Ekokardiyografi, SH: Standart hata, CRP: C-Reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, NLO: Nötrofil/Lenfosit, OTH: Ortalama trombosit hacmi, OTHLO: Ortalama trombosit hacmi/Lenfosit, TLO: Trombosit/Lenfosit, TBHO: Trombosit büyük hücre oranı, TDG: Trombosit dağılım genişliği, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Koroner arter anevrizması olmayan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki ortalama değerleri ve karşılaştırılması tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. Koroner arter anevrizması olmayan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki ortalama değerleri ve karşılaştırılması

Parametre	Tedavi öncesi (n=29)	Tedavi sonrası (n=29)	p
	Ortanca±SH	Ortanca±SH	
CRP (mg/L)	68±11,97	11,15±8,54	0,000
ESH (mm/h)	60±6,68	60,5±7,1	0,72
Nötrofil (10 ³ /µL)	11±1,18	6±0,82	0,001
Lenfosit (10 ³ /µL)	3±0,51	5±0,6	0,005
NLO	3,2±0,73	1,35±0,22	0,000
OTH (fL)	9±0,22	8,65±0,22	0,285
OTHLO	2,47±0,55	1,76±0,16	0,004
Trombosit (10 ³ /µL)	406±38,38	614±46,35	0,003
TLO	149,41±20,19	129,71±10,8	0,363
TBHO (%)	19±1,02	15,4±0,93	0,023
TDG (%)	10,6±0,66	9,4±0,7	0,136
AST (U/L)	36±8,5	35±2,5	0,976
ALT (U/L)	26,5±26,6	19±10,4	0,090
Albumin (g/dL)	3±0,14	3±0,13	1
Sodyum (mmol/L)	135±0,76	134±0,59	0,88

SH: Standart hata, CRP: C-Reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, NLO: Nötrofil/Lenfosit, OTH: Ortalama trombosit hacmi, OTHLO: Ortalama trombosit hacmi/Lenfosit, TLO: Trombosit/Lenfosit, TBHO: Trombosit büyük hücre oranı, TDG: Trombosit dağılım genişliği, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Koroner arter anevrizması olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi kan parametrelerinin karşılaştırılması tablo 19’da verilmiştir.

Tablo 19. Koroner arter anevrizması olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi kan parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Koroner arter anevrizması olan (n=11)	Koroner arter anevrizması olmayan (n=29)	p
Yaş	0,53±1	2,36±0,48	0,016
CRP (mg/L)	80,4±30	68±11,97	0,668
ESH (mm/h)	52±9,14	60±6,68	0,767
Nötrofil (10 ³ /µL)	7,3±1,54	11±1,18	0,042
Lenfosit (10 ³ /µL)	4,07±0,77	3±0,51	0,218
NLO	1,53±1,33	3,2±0,73	0,062
OTH (fL)	9±0,34	9±0,22	0,316
OTHLO	1,67±2,08	2,47±0,55	0,473
Trombosit (10 ³ /µL)	654±98,7	406±38,38	0,296
TLO	121,83±24,08	149,41±20,19	0,75
TBHO (%)*	23,2±2,16	19±1,02	0,153
TDG (%)	10,07±1,04	10,6±0,66	0,907
AST (U/L)	33,5±5,37	36±8,5	0,972
ALT (U/L)	21,5±4,25	26,5±26,6	0,387
Albumin (g/dL)	3±0,12	3±0,14	0,05
Sodyum (mmol/L)	134±0,74	135±0,76	0,482

EKO: Ekokardiyografi, SH: Standart hata, CRP: C-Reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, NLO: Nötrofil/Lenfosit, OTH: Ortalama trombosit hacmi, OTHLO: Ortalama trombosit hacmi/Lenfosit, TLO: Trombosit/Lenfosit, TBHO: Trombosit büyük hücre oranı, TDG: Trombosit dağılım genişliği, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

*Trombosit büyük hücre oranı hastaların 26'sında mevcut idi. Bu hastaların 10'unda koroner arter anevrizması mevcut idi.

Koroner arter anevrizması olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi kan parametrelerinin karşılaştırılmasında nötrofil değerleri arasında anlamlı olarak vardı. Ancak nötrofiller için yapılan ROC curve analizinde değerler eğrinin altında kaldığı için anlamlı bir cut off değeri bulunamadı.

Koroner arter anevrizması olan hastaların ortalama yaşları KAA olmayan hastaların ortalama yaşlarından anlamlı derecede düşük idi ($p=0,016$).

Koroner arter anevrizması olan ve olmayan hastaların tedaviden bir hafta sonraki kan parametrelerinin karşılaştırılması tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. Koroner arter anevrizması olan ve olmayan hastaların tedaviden bir hafta sonraki kan parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Koroner arter anevrizması olan (n=11)	Koroner arter anevrizması olmayan (n=29)	p
Yaş	0,53±1	2,36±0,48	0,016
EKO yapıldığında kaç gündür ateşi var	6±2,11	7±0,5	0,910
CRP (mg/L)	55±15	11,15±8,54	0,194
ESH (mm/h)	52±9,3	60,5±7,1	0,637
Nötrofil ($10^3 /\mu\text{L}$)	5,23±1,06	6±0,82	0,431
Lenfosit ($10^3 /\mu\text{L}$)	5±0,6	5±0,6	0,548
NLO	1,18±0,3	1,35±0,22	0,707
OTH (fL)	9,25±0,36	8,65±0,22	0,01
OTHLO	1,93±0,33	1,76±0,16	0,218
Trombosit ($10^3 /\mu\text{L}$)	612±53,93	614±46,35	0,393
TLO	129,98±11,89	129,71±10,8	0,811
TBHO (%)*	19,1±0,8	15,4±0,93	0,01
TDG (%)	9,85±0,81	9,4±0,7	0,584
AST (U/L)	50±15,1	35±2,5	0,013

ALT (U/L)	33±10,04	19±10,4	0,098
Albumin (g/dL)	3±0,26	3±0,13	0,77
Sodyum (mmol/L)	134±0,92	134±0,59	0,855

EKO: Ekokardiyografi, SH: Standart hata, CRP: C-Reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, NLO: Nötrofil/Lenfosit, OTH: Ortalama trombosit hacmi, OTHLO: Ortalama trombosit hacmi/Lenfosit, TLO: Trombosit/Lenfosit, TBHO: Trombosit büyük hücre oranı, TDG: Trombosit dağılım genişliği, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Koroner arter anevrizması olan ve olmayan hastaların tedaviden bir hafta sonraki verilerinin karşılaştırılmasında yaş, OTH, TBHO ve AST değerleri arasında anlamlı fark vardı. Ancak yaş için yapılan ROC curve analizinde değerler eğrinin altında kaldığı için anlamlı bir cut off değeri bulunamadı. Diğer parametreler için yapılan analizde elde edilen cut off değerleri, sensitivite ve spesifisite değerleri tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21. Tedaviden bir hafta sonraki OTH, TBHO ve AST değerlerinin koroner arter anevrizması olasılığını tahmin değerleri

Parametre	Eşik değer	Sensitivite	Spesifisite
OTH (fL)	8,95	%90	%54
TBHO (%)	16,6	%88	%59
AST (U/L)	38,5	%88	%60

NLO: Nötrofil/Lenfosit, OTHLO:Ortalama trombosit hacmi/Lenfosit, TLO: Trombosit/Lenfosit, İVİG: İntravenöz immunglobulin

5. TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı çocukluk yaş grubunda görülen önemli hastalıklardan biridir ve hem akut fazda hem de uzun süreli takipte morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır. Koroner arter anevrizması ateşin ikinci haftasından sonra ortaya çıkan ve hastaların %15-20'sinde bulunan en ciddi komplikasyondur (2,3). Koroner arter lezyonlarının patogenezi net olmasa da, eldeki veriler temel olarak enflamasyon, immün dengesizlik ve vasküler endotelial disfonksiyondan kaynaklandığını göstermiştir (18,210,211).

Kawasaki hastalığı tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunun beş yaş altında olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastaların çoğunluğunu erkek hastalar oluşturmaktadır (36). Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bu bilgisi doğrulanmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında erkek/kız oranı şu şekilde bildirilmiştir; Japonya'da (2) 1,37, Kore'de (212) 1,42, İngiltere'de (213) 1,2. Bu raporlarda hastaların büyük bir kısmı beş yaş altındadır. Bizim çalışmamızda da erkek/kız oranı 1,85 olup, hastalarımızın %77,5'i (ortanca yaş $3 \pm 0,44$ yıl) beş yaş altında idi. Bulgularımızın literatür ile uyumludur.

Literatürde ülkesel ve bölgesel bazda değişik oranlarda KAA sıklığı bildirilmektedir. Tayvan'da (214) yapılan bir çalışmada %5,3, Tayland'da (215) %25, Amerika'da (216) %17, Türkiye'de (217) %29, İsveç'te (218) %31 oranında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran %27.5 olarak saptandı. İntravenöz immunglobulin verilmesinin sıklığı azalttığı bildirilmektedir (4,100). Koroner arter anevrizması gelişimi için risk faktörleri bazı çalışmalarda tanımlanmıştır. Yaşın küçük olması, erkek cinsiyet, düşük hematokrit, düşük serum albumini, yüksek ALT, CRP ve ESH yüksekliği ve genetik polimorfizm bunlardan bazılarıdır (7-13).

Hastalar sahip oldukları tanısıl kriterlerin özelliklerine göre komplet veya inkomplet KH gruplarında değerlendirilmektedir (4,100). Çalışmalarda komplet (%83,9-51) ve inkomplet (%20-49) KH sıklığı değişkenlik göstermektedir (217, 219-223).

Çalışmamızda ise inkomplet KH sıklığı %62 dir. Bunun sebebi toplumlar arası genetik farklılıklar olabilir. İnkomplet KH vakalarında KAA'nın daha sık görüldüğü bildirilmektedir (219,220,224). Çalışmamızda KAA sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=1$).

Küçük yaş gruplarında KAA sıklığının yüksek olduğu bildirilmektedir (7-13). Çalışmamızda da koroner arter anevrizması olan hastaların ortanca yaşları anlamlı derecede daha düşük olarak bulundu (Tablo 19)

Bazı çalışmalarda erkek cinsiyette koroner tutulum riskinin arttığı gösterilmiştir (225-229). Bizim çalışmamızda ise kız ve erkek hastalar arasında KAA gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Lenfositler bağışıklık sisteminin düzenleyici işlevini yerine getirirler (230-232). Miyokard infarktüsü ve kronik kalp yetersizliği olan hastalarda düşük lenfosit sayılarının olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (230,231,233). Özellikle kritik durumdaki şok ve sepsis hastalarında belirgin nötrofili ve lenfositopeni olduğu ve nötrofil (yüksek) ve lenfosit (düşük) sayılarının klinik seyrin ciddiyeti ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (234).

Artmış proenflamatuvar sitokin seviyeleri megakaryositlerin proliferasyonuna yol açtığından, sistemik enfeksiyon ve enflamasyona yanıt olarak trombosit sayısı da artabilir (235,236). Artan trombosit sayısı, enflamasyon yolunun aktivitesini yansıtabilir. Son yıllarda, sistemik enflamatuvar yanıtın şiddetinin yararlı belirteçleri olduğu düşünülen NLO ve TLO gibi parametrelere kolay ulaşılabilmesi nedeniyle artan bir ilgi vardır (237,238).

Ayrıca, birkaç rapor, NLO ve TLO kombinasyonunun, perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda kardiyak olay ve mortalite riskini öngörmeye (231,236) ve malign hastalıkları olan hastalarda kötü bir prognozu öngörmeye yararlı olduğunu göstermektedir (237,239).

Kawasaki hastalığının sonuçlarını değerlendirmek KAA gelişimini öngörebilmek için klinik veriler ve rutin laboratuvar verilerini kullanarak hesaplama yapan risk skorlama sistemleri vardır (240,241). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, nötrofiller, lenfositler ve trombositler dahil olmak üzere tam kan testleri ve bunların

kombinasyonlarının (örneğin; nötrofil-lenfosit oranı ve trombosit-lenfosit oranı) akut KH ve koroner arter anormallikleri ile ilişkili enflamasyonda yol gösterici olabileceği gösterilmiştir (239,242).

Bazı çalışmalarda KH tanısı alan hastalarda OTH değerine bakılmış ancak KAA gelişimiyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (18,243). Bozlu ve arkadaşları (18) yapmış oldukları bir çalışmada KH olan çocukların kontrol deneklerine kıyasla daha düşük ortalama trombosit hacmi/lenfosit oranına (OTHLO) sahip olduğunu göstermiş ve OTHLO'nun Kawasaki hastalığı olan hastalarda koroner arter lezyonlarını öngörmede yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir. Sansanayudh ve arkadaşları (244) yaptıkları bir çalışmada koroner arter hastalığı olanlarda OTH'si daha yüksek olan hastaların ölme olasılığının, OTH'si düşük olan hastalara göre yaklaşık %12 daha fazla olduğu gösterilmiştir. Artmış OTH değerlerinin koroner arter patolojisini öngörmede değerli bir parametre olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada OTH'nin kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda potansiyel olarak yararlı bir prognostik biyobelirteç olduğu rapor edilmiştir (245).

Bizim çalışmamızda koroner arter anevrizması olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi nötrofil değerleri arasında anlamlı olarak fark vardı. Ancak nötrofil sayısı için yapılan ROC curve analizinde anlamlı bir cut off değeri bulunamadı. Koroner arter anevrizması olan hastalarda tedavinin birinci haftası bakılan OTH, TBHO ve AST değerlerinin KAA olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. ROC curve analizinde bu parametrelerin KAA için sensitivite ve spesifisite nispeten yüksek idi; sırasıyla OTH için %90 ve %54, TBHO için %88 ve %59, AST için %88 ve %60 (Tablo 21). Bulgularımız KH'lerde İVİG tedavisinden bir hafta sonra bakılan OTH, TBHO ve AST değerlerinin KAA gelişimini tahmin etmede kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Kawasaki hastalığı tanılı hastaların bir kısmında İVİG tedavisi sonrası klinikte tamamen düzelme gözlenirken, hastaların bir kısmında ise ikinci bir İVİG tedavisi ya da ek başka bir tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (İVİG direnci). Bu hastalarda koroner arter tutulumu İVİG direnci olmayanlara göre daha fazladır (164-166). İntravenöz immunglobulin direnci Japonya'da %17, Tayvan'da %12,5, Almanya'da %26,8, Amerika'da %17,1 bulunmuştur (56,58,229,246,247). Yapılan bir metaanalizde İVİG

direnci olan grupta nötrofil/beyaz küre oranı, AST, ALT, CRP ve NT-pro BNP düzeylerinin daha yüksek olduğu ancak bunların koroner tutulumla ilişkili olmadığı, bu gruptan sadece CRP yüksekliğinin koroner tutulumla ilişkili olduğu görülmüştür (248). Bizim çalışmamızda hastaların %17,5’inde İVİG direnci saptanmış ancak İVİG direnci ile KAA gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.

İntravenöz immunglobuline dirençli olması muhtemel hastaları ve başlangıçta daha agresif tedaviden fayda görebilecek hastaları belirlemek için bazı gruplar tarafından puanlama sistemleri oluşturulmuştur (52,54,56,153,167). Ancak Asya popülasyonu için değerli olan bu risk tahmin modellerinin diğer kıtalardaki hastalarda İVİG ile ilk tedaviye yanıtı tahmin etmede klinik olarak faydalı olabileceğine dair yeterli veri yoktur. Asya popülasyonları dışında kullanım için belki de biyobelirteçleri veya genetik varyantları içeren daha iyi öngörücü modellerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. İntravenöz immunglobulin direnci için risk faktörlerinin, muhtemelen genetik farklılıklar nedeniyle etnik kökenler arasında farklılık gösterebileceği düşünülmektedir (206). Etnik kökene bakılmadan benzer olan enflamatuvar hücrelerin yanıtına odaklanan oranlar nedeniyle Japon olmayan popülasyonlarda İVİG direncini tahmin etmek için uygulanabilir göstergeler olabilirler.

Çalışmalarda komplet ve inkomplet KH ile İVİG direnci arasındaki ilişki açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir (249, 250). Çalışmamızda bu iki grup arasında İVİG direnci sıklığı açısından belirgin bir farklılık saptanmadı.

Bazı çalışmalarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranının (TLO) KH’de İVİG direncinin yararlı öngörücüleri olabileceği bildirilmiştir (233,234). İntravenöz immunglobulin tedavisi öncesi bakılan NLO ve TLO değerlerinin İVİG direnci olan grupta daha yüksek olduğu gösterilmiştir (234). Bir çalışmada İVİG’e dirençli grupta, İVİG’e yanıt veren gruba göre daha yüksek nötrofil sayıları ve daha düşük lenfosit sayıları ve daha yüksek NLO düzeyleri saptanmış ve bu parametrelerin İVİG direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (232). Takeshita ve arkadaşları (211) NLO ve TLO kombinasyonunun KH’de İVİG direncini tahmin etmek için kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da İVİG direnci olanlarda tedavi öncesi bakılan NLO, OTHLO, TLO değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Yapılan ROC curve analizinde bu parametrelerin

İVİG direnci için sensitivite ve spesifisite NLO için (%100-%57) OTHLO için (%71-%87), TLO için (%100-%57) nispeten yüksek olarak tespit edildi (Tablo 16). Lenfosit değerinin İVİG direnci olan hastalarda tedavi öncesinde olmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. Ancak ROC curve analizinde anlamlı bir cut off değeri bulunamadı.

Sonuç olarak; çalışma sonuçlarımız ateşin birinci haftasındaki OTHLO, TLO değerlerinin ikinci doz İVİG ihtiyacını tahmin etmede, ateşin ikinci haftasında bakılan AST, OTH ve TBHO değerlerinin gelişebilecek KAA'yı tahmin etmede kullanılabileceğine işaret etmektedir. Bu parametreler maliyet ve hasta açısından kan alınmaları dışında ek bir çalışmaya ihtiyaç olmadan elde edilebilen rutin olarak saptanabilir göstergelerdir. Ancak bu verilerin daha geniş ve homojen hasta popülasyonuna sahip çalışmalarda değerlendirilmesine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1- Çalışmaya ortanca yaşları $3\pm0,44$ yıl olan 26'sı (%65) erkek ve 14'ü (%35) kız olan toplam 40 KH tanısı olan hasta ve ortanca yaşları $4,00\pm0,25$ yıl olan 20'si (%54) erkek ve 17'ü (%46) kız olan toplam 37 çocuk (kontrol grubu) kontrol grubuna alındı.
- 2- Hastalar kliniğimize beş günden fazla süren ateş ile birlikte, döküntü, nonpürülan konjonktivit, servikal lenfadenopati, dudak ve ağız boşluğu değişiklikleri, periferik ekstremitte değişiklikleri şikayetleri ile başvurdu.
- 3- Hastalarımız ateşin ortalama $7\pm0,6$ gününde geldi.
- 4- Kan tetkikleri tedaviye başlamadan önce ve tedaviden sonraki birinci hafta alındı.
- 5- Hastalarımızın 12'si (%30) komplet KH, 25'i (%62) inkomplet KH tanısı aldı. Üç (%8) hastanın grubu belirlenemedi.
- 6- Hastaların hepsine ilk tanı aldığında ve kardiyak patolojinin durumuna göre belirli aralıklarla ekokardiyografi yapıldı.
- 7- Koroner arter anevrizması gelişen hasta sayısı 11 (%27,5), KAA gelişmeyen hasta sayısı ise 29 (% 72.5) idi. Bu hastaların dördü komplet KH, yedisi ise inkomplet KH tanısı almıştı.
- 8- Komplet ve inkomplet KH tanısı alan hastaların KAA gelişmesi açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=1$).
- 9- Kız ve erkek hastalar arasında KAA gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=1$).
- 10- Tedavide tek doz İVİG alan hasta sayısı 33 (% 82,5), iki doz İVİG alan hasta sayısı 7 (%17,5) idi.

11- Hastaların tam kan sayımı ve biyokimya değerlerinin tedavi öncesi ve bu değerlerin karşılaştırılmasında CRP, nötrofil, lenfosit, NLO, OTHLO, trombosit ve TBHO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

12- Hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki tam kan sayımı ortanca değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında; tedavi öncesi karşılaştırmada nötrofil, NLO, OTH ve trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Tedaviden bir hafta sonraki karşılaştırmada nötrofil, lenfosit, OTH, OTHLO, trombosit ve TLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

13- Tek doz ve iki doz İVİG tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki değerlerinin karşılaştırılmasında; tedavi öncesi karşılaştırmada lenfosit, NLO, OTHLO ve TLO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Tedaviden bir hafta sonraki değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

14- Tek doz ve iki doz İVİG tedavisi alan hastaların tedavi öncesi tam kan sayımı parametrelerinden lenfosit ile tam kan sayımı parametrelerinin oranlarından elde edilen NLO, OTHLO ve TLO değerleri arasında anlamlı fark vardı. Ancak lenfositler için yapılan ROC curve analizinde değerler eğrinin altında kaldığı için anlamlı bir cut off değeri bulunamadı. Diğer değerler NLO, OTHLO ve TLO için cut off değerleri hesaplandı.

15- Koroner arter anevrizması olan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

16- Koroner arter anevrizması olmayan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden bir hafta sonraki değerlerinin karşılaştırılmasında CRP, nötrofil, lenfosit, NLO, OTHLO, trombosit, TBHO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

18- Koroner arter anevrizması olan ve olmayan hastaların tedavi öncesi kan parametrelerinin karşılaştırılmasında nötrofil değerleri arasında anlamlı fark vardı. Ancak nötrofiller için yapılan ROC curve analizinde değerler eğrinin altında kaldığı için anlamlı bir cut off değeri bulunamadı.

19- Koroner arter anevrizması olan hastaların ortanca yaşları KAA olmayan hastaların ortanca yaşlarından anlamlı derecede düşük idi ($p=0,016$).

20- Koroner arter anevrizması olan ve olmayan hastaların tedaviden bir hafta sonraki verilerinin karşılaştırılmasında yaş, OTH, TBHO ve AST değerleri arasında anlamlı fark vardı. Ancak yaş için yapılan ROC curve analizinde değerler eğrinin altında kaldığı için anlamlı bir cut off değeri bulunamadı. Diğer parametreler için yapılan analizde elde edilen cut off değerleri, sensitivite ve spesifisite değerleri hesaplandı.

21- Sonuçlarımız Kawasaki hastalarında tedavi öncesindeki NLO, TLO ve OTHLO değerlerinin ikinci doz İVİG ihtiyacı için, tedavinin birinci haftasında bakılan AST ve TBHO ve OTH değerlerinin KAA için birer belirteç olabileceğine işaret etmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol* 2014 Jan;26(1):31–6.
2. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol* 2015;25(3):239–45.
3. Garg J, Krishnamoorthy P, Palaniswamy C, Paudel R, Chatterjee S, Ahmad H, et al. Prevalence and predictors of coronary artery disease in adults with Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2015 Jul 24;25(6):1124–9.
4. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(17):e927–99.
5. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131(6):888–93.
6. Duarte R, Cisneros S, Fernandez G, Castellon D, Cattani C, A Melo C, et al. Kawasaki disease: a review with emphasis on cardiovascular complications. *Insights Imaging* 2010 Sep;1(4):223–31.
7. Masuda H, Ae R, Koshimizu T aki, Matsumura M, Kosami K, Hayashida K, et al. Epidemiology and Risk Factors for Giant Coronary Artery Aneurysms Identified After Acute Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2021;42(4):969–77.
8. Yamashita M, Ae R, Yashiro M, Aoyama Y, Sano T, Makino N, et al.

Difference in Risk Factors for Subtypes of Acute Cardiac Lesions Resulting from Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2017 Feb 1;38(2):375–80.

9. Ae R, Abrams JY, Maddox RA, Schonberger LB, Nakamura Y, Kuwabara M, et al. Outcomes in Kawasaki disease patients with coronary artery abnormalities at admission. *Am Heart J* 2020 Jul 1;225:120–8.
10. Yilmazer MM, Özdemir R, Meşe T, Küçük M, Öner T, Devrim İ, et al. Kawasaki disease in turkish children: A single center experience with emphasis on intravenous immunoglobulin resistance and giant coronary aneurysms. *Turk J Pediatr* 2019;61(5):648–56.
11. Woo H-O. Predictive risk factors of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2019 Apr;62(4):124-5.
12. Si F, Wu Y, Wang X, Gao F, Yang D, Liu R, et al. The relationship between Interleukin-27 gene polymorphisms and Kawasaki disease in a population of Chinese children. *Cardiol Young*. 2018;28(9):1123–8.
13. Cheung YF, Huang GY, Chen SB, Liu XQ, Xi L, Liang XC, et al. Inflammatory gene polymorphisms and susceptibility to kawasaki disease and its arterial sequelae. *Pediatrics*. 2008 Sep;122(3):e608-14.
14. Nusinow SR, Federici AB, Zimmerman TS, Curd JG. Increased von Willebrand factor antigen in the plasma of patients with vasculitis. *Arthritis Rheum*. 1984;27(12):1405–10.
15. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, Moake JF, Dong JF. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. *Blood*. 2004;104(1):100–6.
16. Rose PE, Kavi J, Chant I, Taylor CM, Struthers GS, Robertson M. Factor VIII von Willebrand protein in haemolytic uraemic syndrome and systemic vasculitides. *Lancet (London, England)*. 1990;335(8688):500–2.
17. Kaya Z, Üniversitesi G, Fakültesi T, Bd H, Ankara T. Tam kan sayım çıktılarının yorumlanması. *Dicle Tıp Derg*. 2013;40(3):521–8.

18. Bozlu G, Karpuz D, Hallioglu O, Unal S, Kuyucu N. Relationship between mean platelet volume-to-lymphocyte ratio and coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Cardiol Young*. 2018;28(6):832–6.
19. Kawasaki T, Singh S. Kawasaki disease - the journey over 50 years: 1967-2017. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):7–9.
20. 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):271–6.
21. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki Disease: Effect of Treatment on Coronary Artery Involvement. *Pediatrics*. 1979;63(2):175–9.
22. Marian US, George NM, Mccracken H, Sarff D, Glode MP, Dallas S, et al. Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (MCLS) in the U.S. *Pediatr Res*. 1974;8(4):427–427.
23. Hiraishi S, Yashiro K, Kusano S. Noninvasive visualization of coronary arterial aneurysm in infants and young children with mucocutaneous lymph node syndrome with two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 1979;43(6):1225–33.
24. Johansen K, Persson B, Elinder G, Marin L, Hammarström L, Smith E. [Gamma globulin in Kawasaki's disease--a new possible therapeutic method]. *Lakartidningen*. 1984;81(37):3234–5.
25. Burns JC. Commentary: translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(11):993–5.
26. Gardner-Medwin JMM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9341):1197–202.
27. Dolezalová P, Telekesová P, Nemcová D, Hoza J. Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey. *J Rheumatol*. 2004;31(11):2295-9.

28. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol*. 2007;26(2):196–200.
29. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PRoS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):936–41.
30. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1–11.
31. Son MBF Newburger JW (2020) Kawasaki Disease. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC Wilson KM (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21st ed. Elsevier Inc, Philadelphia, pp 1310–6.
32. Younger DS. Epidemiology of the Vasculitides. *Neurol Clin*. 2019;37(2):201–217.
33. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):495–501.
34. Son MBF, Gauvreau K, Ma L, Baker AL, Sundel RP, Fulton DR, et al. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics*. 2009;124(1):1–8.
35. Wu MH, Lin MT, Chen HC, Kao FY, Huang SK. Postnatal Risk of Acquiring Kawasaki Disease: A Nationwide Birth Cohort Database Study. *J Pediatr*. 2017;180:80–86.e2.
36. Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):16–9.
37. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol*. 2012;22(3):216–21.

38. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Kosami K, Matsubara Y, Ae R, et al. Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016. *Pediatr Int.* 2019;61(4):397–403.
39. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr.* 2001;90(1):40–4.
40. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr.* 2003;92(6):694–7.
41. Harada F, Sada M, Kamiya T, Yanase Y, Kawasaki T, Sasazuki T. Genetic analysis of Kawasaki syndrome. *Am J Hum Genet.* 1986;39(4):537.
42. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(6):483–8.
43. Dergun M, Kao A, Hauger SB, Newburger JW, Burns JC. Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(9):876–81.
44. Kanra G, Cengiz AB, Kara A, Seçmeer G, Ceyhan M. Kawasaki hastalığı: dokuz vakanın takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1999;42(4):469-78.
45. Özyürek AR, Ülger Z, Levent E, Gürses D. Kawasaki hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2004;47(3):172-7.
46. Aydın E, Güneş A, İlhan T, Uluca Ü, Kelekçi S, Servet Y, et al. Kawasaki hastalığı: 13 vakanın değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2013;40(1):95-9.
47. Topçu S, Doğan ÖA, Öz N, Tanır G. Clinical evaluations of 49 cases with Kawasaki disease: a retrospective cohort study. *J Pediatr Inf.* 2014;8(2):64-70.
48. Ergüven M, Yasa O, Kral A, Bulut Ö. Kawasaki hastalığı Tanısı Almış Hastalarımızda Epidemiyolojik, Klinik, Laboratuvar, Prognostik özelliklerinin ve Ekokardiyografik Bulgularının Değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi.*

2010;10:86-9.

49. Arat C, Acar Y, Türkmenoğlu Y, Sayar T, Hamilçikan SB, Sazak S, et al. Kawasaki hastalığı: 21 olgunun değerlendirilmesi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2016;41(1):97-104.
50. Şahin A, Şahin L, Karabulut M, Dalgıç N, Hamidiye Ş, Eğitim E, et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Cases Monitored by the Diagnosis of Kawasaki Disease Kawasaki hastalığı Tanısı ile Takip Edilen Olgularımızın Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri. J Pediatr Inf. 2018;12(3):87–92.
51. Dionne A, Baker A, Newburger JW. Kawasaki Disease. In: Wernovsky G, Anderson RH, Kumar K, Mussatto K, Redington AN, Tweddell JS (eds). Anderson's Pediatric Cardiology. 4 th ed. Philadelphia: Elsevier Inc. 2020; p979-995.
52. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. 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. Pediatrics. 2004;114(6):1708–33.
53. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. Circulation. 2006;113(22):2606–12.
54. Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart CJ, Levin M, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. Arch Dis Child. 2015;100(4):366–8.
55. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. Acta Paediatr Jpn Overseas Ed. 1991;33(6):805–10.
56. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M, Bracci B, Natale MF, Esposito S. Critical Overview of the Risk Scoring Systems to Predict Non-Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Syndrome. Int J Mol Sci. 2016;17(3):278.

57. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006;149(2):237–40.
58. Lin MT, Chang CH, Sun LC, Liu HM, Chang HW, Chen CA, et al. Risk factors and derived formosa score for intravenous immunoglobulin unresponsiveness in Taiwanese children with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc*. 2016;115(5):350–5.
59. Burns JC, Capparelli E V., Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(12):1144–8.
60. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012;22(2):79–85.
61. Kim KY, Kim DS. Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei Med J*. 2016;57(1):15–21.
62. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Mar;13(3):247-258.
63. Kuo HC, Hsu YW, Wu MS, Woon PY, Wong HSC, Tsai LJ, et al. FCGR2A Promoter Methylation and Risks for Intravenous Immunoglobulin Treatment Responses in Kawasaki Disease. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:564625.
64. Khor CC, Davila S, Shimizu C, Sheng S, Matsubara T, Suzuki Y, et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. *J Med Genet*. 2011;48(7):467–72.
65. Onouchi Y, Tamari M, Takahashi A, Tsunoda T, Yashiro M, Nakamura Y, et al. A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease: evidence for linkage to chromosome 12. *J Hum Genet*. 2007;52(2):179–90.
66. Rowley AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):20–5.
67. Sano T, Makino N, Aoyama Y, Ae R, Kojo T, Kotani K, et al. Temporal and

- geographical clustering of Kawasaki disease in Japan: 2007-2012. *Pediatr Int*. 2016;58(11):1140–5.
68. Yanagawa H, Nakamura Y, Kawasaki T, Shigematsu I. Nationwide epidemic of Kawasaki disease in Japan during winter of 1985-86. *Lancet* (London, England). 1986;2(8516):1138–9.
 69. Alexoudi I, Kanakis M, Kapsimali V, Vaiopoulos G. Kawasaki disease: current aspects on aetiopathogenesis and therapeutic management. *Autoimmun Rev*. 2011;10(9):544–7.
 70. Esposito S, Polinori I, Rigante D. The Gut Microbiota-Host Partnership as a Potential Driver of Kawasaki Syndrome. *Front Pediatr*. 2019 Apr 5;7:124.
 71. Chang LY, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Lin MT, Fan TY, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc*. 2014;113(3):148–54.
 72. Bajolle F, Meritet JF, Rozenberg F, Chalumeau M, Bonnet D, Gendrel D, et al. Markers of a recent bocavirus infection in children with Kawasaki disease: “a year prospective study.” *Pathol Biol (Paris)*. 2014;62(6):365–8.
 73. Yoon KL. Update of genetic susceptibility in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2015;58(3):84–8.
 74. Wang Y, Wang W, Gong F, Fu S, Zhang Q, Hu J, et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in relation to Th1/Th2 cytokine profiles in patients with Kawasaki disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):805–14.
 75. Guo MMH, Tseng WN, Ko CH, Pan HM, Hsieh KS, Kuo HC. Th17- and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease. *Allergy*. 2015;70(3):310–8.
 76. Lee Y, Wakita D, Dagvadorj J, Shimada K, Chen S, Huang G, et al. IL-1 Signaling Is Critically Required in Stromal Cells in Kawasaki Disease Vasculitis Mouse Model: Role of Both IL-1 α and IL-1 β . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(12):2605–16.

77. Tremoulet AH, Jain S, Kim S, Newburger J, Arditi M, Franco A, et al. Rationale and study design for a phase I/IIa trial of anakinra in children with Kawasaki disease and early coronary artery abnormalities (the ANAKID trial). *Contemp Clin Trials*. 2016;48:70–5.
78. Dimitriades VR, Brown AG, Gedalia A. Kawasaki disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(6):423.
79. Li XH, Zhang CY, Wu JX, Zhang T. Changes in plasma hydrogen sulfide and nitric oxide levels and their clinical significance in children with Kawasaki disease. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(21):3445–9.
80. Amano S, Hazama F, Kubagawa H, Tasaka K, Haebara H, Hamashima Y. General Pathology Of Kawasaki Disease. *Pathol Int*. 1980;30(5):681–94.
81. Shulman ST, Rowley AH. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(8):475–82.
82. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One*. 2012;7(6) :e38998.
83. Amano S, Hazama F, Kubagawa H, Tasaka K, Haebara H, Hamashima Y. General Pathology Of Kawasaki Disease. *Pathol Int*. 1980;30(5):681–94.
84. Pilania RK, Bhattarai D, Singh S. Controversies in diagnosis and management of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr*. 2018;7(1):27–35.
85. Eberhard BA, Sundel RP, Newburger JW, Baker A, Fuhlbrigge RC, Burns JC, et al. Psoriatic eruption in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2000;137(4):578–80.
86. Burns JC, Joffe L, Sargent RA, Glode MP. Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis*. 1985;4(3):258–61.
87. Bachmeyer C, Turc Y, Curan D, Duval-Arnould M. Anterior uveitis as the initial sign of adult Kawasaki syndrome (mucocutaneous lymph node syndrome). *Am J Ophthalmol*. 2000;129(1):101–2.

88. Chang RKR. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988-1997. *Pediatrics*. 2002;109(6):e87.
89. Sung RYT, Ng YM, Choi KC, Mok GCF, Cheng YW, Ho MHK. Lack of association of cervical lymphadenopathy and coronary artery complications in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(6):521–5.
90. Kanegaye JT, Van Cott E, Tremoulet AH, Salgado A, Shimizu C, Kruk P, et al. Lymph-node-first presentation of Kawasaki disease compared with bacterial cervical adenitis and typical Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2013;162(6):1259-63
91. Wang S, Best BM, Burns JC. Periungual desquamation in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(6):538–9.
92. Lin MT, Fu CM, Huang SK, Huang SC, Wu MH. Population-based study of Kawasaki disease shock syndrome in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(12):1384–6.
93. Li Y, Zheng Q, Zou L, Wu J, Guo L, Teng L, et al. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- γ as biomarkers for early recognition. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):1
94. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, Ichikawa R, Fukuhara J, Abe O, et al. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circ J*. 2008;72(2):274–80.
95. Dominguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glodé MP. Preventing coronary artery abnormalities: a need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1217–20.
96. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(2):242–9.
97. Salgado AP, Ashouri N, Berry EK, Sun X, Jain S, Burns JC, et al. High Risk of Coronary Artery Aneurysms in Infants Younger than 6 Months of Age with Kawasaki Disease. *J Pediatr*. 2017;185:112-116.e1.

98. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007;356(7):663–75.
99. Ogata S, Tremoulet AH, Sato Y, Ueda K, Shimizu C, Sun X, et al. Coronary artery outcomes among children with Kawasaki disease in the United States and Japan. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3825–8.
100. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, et al. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J*. 2020;84(8):1348–407.
101. Dengler LD, Capparelli E V., Bastian JF, Bradley DJ, Glode MP, Santa S, et al. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(6):478–81.
102. Stowe RC. Facial nerve palsy, Kawasaki disease, and coronary artery aneurysm. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Sep 1;19(5):607–9.
103. Yu X, Liu X, Wang Y, Lu N, Wang M, Sun L. Kawasaki disease complicating bilateral facial nerve palsy and giant coronary artery aneurysms: A case report. *Med (United States)*. 2019 Feb 1;98(7):e14395.
104. Magalhães CMR, Magalhães Alves NR, Oliveira KMA, Silva IMC, Gandolfi L, Pratesi R. Sensorineural hearing loss: an underdiagnosed complication of Kawasaki disease. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(7):322–5.
105. Hung MC, Wu KG, Hwang B, Lee PC, Meng CCL. Kawasaki disease resembling a retropharyngeal abscess--case report and literature review. *Int J Cardiol*. 2007;115(2):e94-6.
106. Kritsaneepaiboon S, Tanaanantarak P, Roymanee S, Lee EY. Atypical presentation of Kawasaki disease in young infants mimicking a retropharyngeal abscess. *Emerg Radiol*. 2012;19(2):159–63.
107. Kuniyuki S, Asada M. An ulcerated lesion at the BCG vaccination site during the course of Kawasaki disease. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(2):303–4.

108. 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. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(5):430–3.
109. Latino GA, Manlhiot C, Yeung RSM, Chahal N, McCrindle BW. Macrophage activation syndrome in the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr Hematol. Oncol* 2010;32(7):527–31.
110. Maeda R, Kawasaki Y, Suzuki S, Ohara S, Kazuhide S, Hosoya M. Relapse of nephrotic syndrome triggered by Kawasaki disease. *CEN Case Reports*. 2018;7(1):13–6.
111. Saviour MJ, Hassan S. Kawasaki Disease Presenting with Bloody Diarrhea and Acute Renal Failure: First Case. *Pediatr Rep*. 2017;9(2):29–32.
112. Tsumura Y, Masuda H, Nishina S, Kobayashi T, Ono H, Kato H, et al. [Prolonged optic disc swelling in Kawasaki disease - A case report and literature review]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2017;40(5):377–81.
113. Huang YH, Kuo HC. Anemia in Kawasaki Disease: Hepcidin as a Potential Biomarker. *Int J Mol Sci* 2017;18(4):820.
114. Berard R, Whittemore B, Scuccimarri R. Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulin therapy in patients treated for Kawasaki disease: a report of 4 cases. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012;10(1):10.
115. Kawasaki T. Pediatric acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with characteristic desquamation of fingers and toes: my clinical observation of fifty cases*. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(11):1–38.
116. Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(12):1022–6.
117. Fernandez-Cooke E, Tascón AB, Sánchez-Manubens J, Antón J, Lozano CDG, Santos JA, et al. Epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in Spain over 5 years and risk factors for aneurysm development. (2011-2016): KAWA-RACE study group. *PLoS One*. 2019;14(5):e0215665.

118. Shike H, Kanegaye JT, Best BM, Pancheri J, Burns JC. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(5):440–3.
119. Watanabe T. Pyuria in patients with Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr*. 2015;4(2):25.
120. Hu F, Shi X, Fan Y, Liu H, Zhou K. Cerebrospinal fluid changes and clinical features of aseptic meningitis in patients with Kawasaki disease. *J Int Med Res*. 2021;49(2):300060520980213.
121. Kim MK, Song MS, Kim GB. Factors Predicting Resistance to Intravenous Immunoglobulin Treatment and Coronary Artery Lesion in Patients with Kawasaki Disease: Analysis of the Korean Nationwide Multicenter Survey from 2012 to 2014. *Korean Circ J*. 2018;48(1):71–9.
122. 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. *J Pediatr*. 2013;162(6):1205–9.
123. Lin KH, Chang SS, Yu CW, Lin SC, Liu SC, Chao HY, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(4):e006703.
124. Reddy M, Singh S, Rawat A, Sharma A, Suri D, Rohit MK. Pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) levels in North Indian children with Kawasaki disease. *Rheumatol Int*. 2016;36(4):551–9.
125. Capannari TE, Daniels SR, Meyer RA, Schwartz DC, Kaplan S. Sensitivity, specificity and predictive value of two-dimensional echocardiography in detecting coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(2):355–60.
126. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease.

J Am Coll Cardiol. 2011;57(1):86–92.

127. Tacke CE, Romeih S, Kuipers IM, Spijkerboer AM, Groenink M, Kuijpers TW. Evaluation of cardiac function by magnetic resonance imaging during the follow-up of patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):67–73.
128. Carbone I, Cannata D, Algeri E, Galea N, Napoli A, De Zorzi A, et al. Adolescent Kawasaki disease: usefulness of 64-slice CT coronary angiography for follow-up investigation. *Pediatr Radiol*. 2011;41(9):1165–73.
129. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki Disease. *Pediatr Rev* 2018;39(2):78–90.
130. Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr*. 1995;126(4):524–9.
131. Minich LLA, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD, et al. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics*. 2007;120(6):e1434-40.
132. Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, Jone PN, Glodé MP, Dominguez SR. Concurrent Respiratory Viruses and Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2015;136(3):e609–14.
133. Barone SR, Pontrelli LR, Krilov LR. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease, and acute adenoviral infection: use of clinical features and a rapid direct fluorescent antigen test. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(5):453–6.
134. Walker MJ, Brouwer S. Scarlet fever makes a comeback. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(2):128–9.
135. Zhang MM, Shi L, Li XH, Lin Y, Liu Y. Clinical Analysis of Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Chin Med J. (Engl)* 2017;130(23):2891–2.
136. Çakan M, Gemici H, Aktay-Ayaz N, Keskindemirci G, Bornaun H, İkizoğlu T, et al. Kawasaki disease shock syndrome: a rare and severe complication of Kawasaki disease. *Turk J Pediatr*. 2016;58(4):415–8.

137. Chen CH, Huang YC, Kuo KC, Li CC. Clinical features and dynamic ordinary laboratory tests differentiating dengue fever from other febrile illnesses in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018;51(5):614–20.
138. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;387:65–97.
139. Furusho K, Sato K, Soeda T, Matsumoto H, Okabe T, Hirota T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet.* (London, England) 1983;2(8363):1359.
140. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med.* 1991;324(23):1633–9.
141. Kuo HC, Yang KD, Chang WC, Ger LP, Hsieh KS. Kawasaki disease: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol.* 2012;53(1):4–11.
142. Muta H, Ishii M, Yashiro M, Uehara R, Nakamura Y. Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Pediatrics* 2012;129(2):e291-7.
143. Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(7):819–25.
144. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1299.
145. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med.* 1986;315(6):341–7.
146. Huang X, Huang P, Zhang L, Xie X, Xia S, Gong F, et al. Is aspirin necessary in the acute phase of Kawasaki disease? *J Paediatr Child Health.* 2018;54(6):661–4.

147. Lee JH, Hung HY, Huang FY. Kawasaki disease with Reye syndrome: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1992;33(1):67–71.
148. Saulsbury FT. Comparison of high-dose and low-dose aspirin plus intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki syndrome. *Clin Pediatr. (Phila)* 2002;41(8):597–601.
149. Dallaire F, Fortier-Morissette Z, Blais S, Dhanrajani A, Basodan D, Renaud C, et al. Aspirin Dose and Prevention of Coronary Abnormalities in Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20170098.
150. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Kobayashi T, et al. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr*. 2003;143(3):363–7.
151. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, Bujold M, Shimizu C, Onouchi Y, et al. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2012;161(3):506-512.e1.
152. Zhu BH, Lv HT, Sun L, Zhang JM, Cao L, Jia HL, et al. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2012;171(3):571–8.
153. Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1999;135(4):465–9.
154. Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr*. 2006;149(3):336-341.
155. Jibiki T, Teraï M, Kurosaki T, Nakajima H, Suzuki K, Inomata H, et al. Efficacy of intravenous immune globulin therapy combined with dexamethasone for the initial treatment of acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2004;163(4–5):229–

33.

156. Okada K, Hara J, Maki I, Miki K, Matsuzaki K, Matsuoka T, et al. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2009;168(2):181–5.
157. Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics* 2012;129(1):e17-23.
158. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. (London, England) 2012;379(9826):1613–20.
159. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a Novel Therapy for Refractory Kawasaki Disease. *J Rheumatol*. 2004; 31 (4) 808-810.
160. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008;153(6):833-8.
161. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2001;184(7):940–3.
162. Shafferman A, Birmingham JD, Cron RQ. High dose Anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12(1):26.
163. Cohen S, Tacke CE, Straver B, Meijer N, Kuipers IM, Kuijpers TW. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):2059–61.
164. Zaitseva M, Hamasaki Y, Tashiro K, Matsuo M, Ichimaru T, Fujita I, et al. Ulinastatin, an elastase inhibitor, inhibits the increased mRNA expression of prostaglandin H2 synthase-type 2 in Kawasaki disease. *J Infect Dis*.

2000;181(3):1101–9.

165. Williams R V., Wilke VM, Tani LY, Minich LLA. Does Abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics*. 2002;109(1): E4
166. Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A, Somekh E, Tasher D, Ashkenazi S, et al. Prediction of Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Children With Kawasaki Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(1):25–9.
167. Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008;153(1):117-21.
168. Shendre A, Wiener HW, Zhi D, Vazquez AI, Portman MA, Shrestha S. High-density genotyping of immune loci in Kawasaki disease and IVIG treatment response in European-American case-parent trio study. *Genes Immun*. 2014;15(8):534–42.
169. Shrestha S, Wiener HW, Olson AK, Edberg JC, Bowles NE, Patel H, et al. Functional FCGR2B gene variants influence intravenous immunoglobulin response in patients with Kawasaki disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):677-80.
170. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr*. 2007;166(2):131–7.
171. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*. 2011;158(5):831-835.e3.
172. Hashino K, Ishii M, Iemura M, Akagi T, Kato H. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int*. 2001;43(3):211–7.
173. Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor,

- interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol.* 1990;56(1):29–36.
174. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a Novel Therapy for Refractory Kawasaki Disease. *J Rheumatol.* 2004;31(4):808-10.
 175. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet AH, Watson VE, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr.* 2011;158(4):644-649.e1.
 176. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, Bujold M, Shimizu C, Onouchi Y, et al. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2012;161(3):506-512.e1.
 177. Hamada H, Suzuki H, Abe J, Suzuki Y, Suenaga T, Takeuchi T, et al. Inflammatory cytokine profiles during Cyclosporin treatment for immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Cytokine.* 2012;60(3):681–5.
 178. Suzuki H, Terai M, Hamada H, Honda T, Suenaga T, Takeuchi T, et al. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis. J* 2011;30(10):871–6.
 179. Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, Nakamura T, Imagawa T, Iwamoto M, et al. Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2012;54(1):99–103.
 180. Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Ito S, Nakamura T, Yasui K, et al. Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2004;163(4–5):263–4.
 181. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;105(6):E78.
 182. Yusuf S, Mehta S, Anand S, Avezum A, Awan N, Bertrand M, et al. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-

- analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2033–41.
183. Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003;108(14):1682–7.
 184. Sugahara Y, Ishii M, Muta H, Iemura M, Matsuishi T, Kato H. Warfarin therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(2):398–401.
 185. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S.
 186. Gupta AA, Leaker M, Andrew M, Massicotte P, Liu L, Benson LN, et al. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr*. 2001;139(5):682–8.
 187. Jindal AK, Pilania RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(10):1089–104.
 188. Sudo D, Nakamura Y. Nationwide surveys show that the incidence of recurrent Kawasaki disease in Japan has hardly changed over the last 30 years. *Acta Paediatr*. 2017;106(5):796–800.
 189. Maddox RA, Holman RC, Uehara R, Callinan LS, Guest JL, Schonberger LB, et al. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int*. 2015;57(6):1116–20.
 190. Guleria S, Pilania RK, Jindal AK, Bhattarai D, Suri D, Singh S. Recurrent Kawasaki disease at a tertiary care center in Chandigarh, North West India: 24

- years of clinical experience. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(7):1183–7.
191. Huang YH, Lin KM, Ho SC, Yan JH, Lo MH, Kuo HC. Increased incidence of Kawasaki disease in Taiwan in recent years: A 15 years nationwide population-based cohort study. *Front Pediatr.* 2019 Mar 29;7:121.
 192. Shulman ST, Rowley AH. Kawasaki Disease. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ, Dimock K (eds). In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 8 th ed. Philadelphia: Elsevier Inc. 2019; p759–773.
 193. Litman GW, Cannon JP, Dishaw LJ. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(11):866–79.
 194. Celkan TT. What does a hemogram say to us? *Turk Pediatr Ars.* 2020;55(2):103–16.
 195. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost.* 2015;114(3):449–58.
 196. Sayed SZ, Mahmoud MM, Moness HM, Mousa SO. Admission platelet count and indices as predictors of outcome in children with severe Sepsis: A prospective hospital-based study. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):1–9.
 197. Golwala ZM, Shah H, Gupta N, Sreenivas V, Puliyl JM. Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW), Platelet Count and Plateletcrit (PCT) as predictors of in-hospital paediatric mortality: a case-control Study. *Afr Health Sci.* 2016;16(2):356–62.
 198. Halawi M. Prognostic Value of Evaluating Platelet Role, Count and Indices in Laboratory Diagnosis of Different Types of Solid Malignancies. *Pakistan J Biol Sci PJBS.* 2022;25(2):100–5.
 199. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets.* 2002;13(5–6):301–6.
 200. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJF. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter

thrombocytometer. *Platelets*. 2000;11(7):379–87.

201. Sachdev R, Tiwari AK, Goel S, Raina V, Sethi M. Establishing biological reference intervals for novel platelet parameters (immature platelet fraction, high immature platelet fraction, platelet distribution width, platelet large cell ratio, platelet-X, plateletcrit, and platelet distribution width) and their correlations among each other. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014;57(2):231–5.
202. Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res*. 2011;128(4):358–60.
203. Artunc Ulkumen B, Pala HG, Calik E, Oruc Koltan S. Platelet distribution width (PDW): A putative marker for threatened preterm labour. *Pakistan J Med Sci*. 2014;30(4).
204. Ulkumen BA, Pala HG, Calik E, Koltan SO. Can mean platelet volume and platelet distribution width be possible markers for ectopic pregnancy and tubal rupture? (MPV and PDW in ectopic pregnancy). *Pakistan J Med Sci*. 2014;30(2):352–5.
205. Bessman JD, Williams LJ, Ridgway Gilmer P. Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. *Am J Clin Pathol*. 1981;76(3):289–93.
206. Turk U, Tengiz I, Ozpelit E, Celebiler A, Pekel N, Ozyurtlu F, et al. The relationship between platelet indices and clinical features of coronary artery disease. *Kardiol Pol*. 2013;71(11):1129–34.
207. Yan K, Ding B, Huang J, Dai Y, Xiong S, Zhai Z. Normal platelet counts mask abnormal thrombopoiesis in patients with chronic myeloid leukemia. *Oncol Lett*. 2015;10(4):2390–4.
208. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883–99.
209. Sharpe PC, Desai ZR, Morris TCM. Increase in mean platelet volume in patients with chronic renal failure treated with erythropoietin. *J Clin Pathol*.

- 1994;47(2):159–61.
210. Laurito M, Stazi A, Delogu AB, Milo M, Battipaglia I, Scalone G, et al. Endothelial and platelet function in children with previous Kawasaki disease. *Angiology*. 2014;65(8):716–22.
 211. Takeshita S, Kanai T, Kawamura Y, Yoshida Y, Nonoyama S. A comparison of the predictive validity of the combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio and other risk scoring systems for intravenous immunoglobulin (IVIg)-resistance in Kawasaki disease. *PLoS One* 2017;12(5):e0176957.
 212. Ha S, Seo GH, Kim KY, Kim DS. Epidemiologic Study on Kawasaki Disease in Korea, 2007-2014: Based on Health Insurance Review & Assessment Service Claims. *J Korean Med Sci*. 2016;31(9):1445–9.
 213. Hall GC, Tulloh LE, Tulloh RMR. Kawasaki disease incidence in children and adolescents: an observational study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2016;66(645):e271–6.
 214. Lin MT, Wu MH. The global epidemiology of Kawasaki disease: Review and future perspectives. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017;2017(3):e201720.
 215. Chantasiriwan N, Silvilairat S, Makonkawkeyoon K, Pongprot Y, Sittiwangkul R. Predictors of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease. *Paediatr Int Child Health*. 2018;38(3):209–12.
 216. Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, et al. Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease: Risk Factors for Progressive Disease and Adverse Cardiac Events in the US Population. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003289.
 217. Yilmazer MM, Özdemir R, Meşe T, et al. Kawasaki disease in Turkish children: a single center experience with emphasis on intravenous immunoglobulin resistance and giant coronary aneurysms. *Turk J Pediatr*. 2019;61(5):648-656.
 218. Mossberg M, Mohammad AJ, Kahn F, Segelmark M, Kahn R. High risk of

- coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1910-1914.
219. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Mieno MN, Uehara R, Tsuchiya K, et al. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):651–6.
 220. Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, Rosenberg H, Chahal N, Yeung RSM. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):657–62.
 221. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, Aso S, Imada Y, Imai Y, et al. Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2007;49(4):421–6.
 222. Perrin L, Letierce A, Guitton C, Tran TA, Lambert V, Koné-Paut I. Comparative study of complete versus incomplete Kawasaki disease in 59 pediatric patients. *Joint Bone Spine*. 2009;76(5):481–5.
 223. Shivalingam G, Prashanth GP, Hebbal K, Aguiar R. Clinical Presentation and Cardiovascular Outcome in Complete versus Incomplete Kawasaki Disease. *Indian Pediatr*. 2017;54(10):844–7.
 224. Ha KS, Jang GY, Lee JH, Lee KC, Son CS. Laboratory Markers in Incomplete Kawasaki Disease according to Coronary Artery Outcome. *Korean Circ J*. 2018;48(4):287–95.
 225. Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Ballah K, Schonberger LB. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(3):245–9.
 226. Nakano H, Ueda K, Saito A, Tsuchitani Y, Kawamori J, Miyake T, et al. Scoring method for identifying patients with Kawasaki disease at high risk of coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol*. 1986;58(9):739–42.
 227. Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H. Giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: a case-control study. *Pediatr Int*. 2002;44(3):254–8.

228. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I, et al. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2003;45(4):410–3.
229. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Sadakane A, Uehara R, Nakamura Y. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: the 19th nationwide survey. *Pediatr Int*. 2010;52(5):790–4.
230. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1997;79(6):812–4.
231. Ommen SR, Hodge DO, Rodehefer RJ, McGregor CGA, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 1998;97(1):19–22.
232. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Münzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;108(12):1440–5.
233. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106(4):470–6.
234. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14.
235. Klinger MHF, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res*. 2002;22(9):913–22.
236. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, Christophoridou A V., Pappa CA, Coulocheri SA, et al. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol*. 2003;26(2):135–40.
237. Çiçek G, Açıkoğuz SK, Bozbay M, Altay S, Uğur M, Uluganyan M, et al.

- Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio combination can predict prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2015;66(5):441–7.
238. Lian L, Xia YY, Zhou C, Shen XM, Li XL, Han SG, et al. Application of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic prediction in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomark*. 2015;15(6):899–907.
 239. Ha KS, Lee J, Jang GY, Lee JH, Lee KC, Son CS, et al. Value of neutrophil-lymphocyte ratio in predicting outcomes in Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 2015;116(2):301–6.
 240. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* 2011;158(5):831-835.e3.
 241. Tremoulet AH, Dutkowski J, Sato Y, Kanegaye JT, Ling XB, Burns JC. Novel data-mining approach identifies biomarkers for diagnosis of Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2015;78(5):547–53.
 242. 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. *J Pediatr*. 2016 Nov 1;178:281-284.e1.
 243. Liu R, Gao F, Huo J, Yi Q. Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease. *Platelets*. 2012 Feb;23(1):11–6.
 244. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;175(3):433–40.
 245. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review

- and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(1):148–56.
246. Clark DE, Denby KJ, Kaufman LM, Fill MMA, Piya B, Krishnaswami S, et al. Predictors of Intravenous Immunoglobulin Nonresponse and Racial Disparities in Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(12):1227–34.
247. Jakob A, Whelan J, Kordecki M, Berner R, Stiller B, Arnold R, et al. Kawasaki Disease in Germany: A Prospective, Population-based Study Adjusted for Underreporting. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(2):129–34.
248. Kim MK, Song MS, Kim GB. Factors Predicting Resistance to Intravenous Immunoglobulin Treatment and Coronary Artery Lesion in Patients with Kawasaki Disease: Analysis of the Korean Nationwide Multicenter Survey from 2012 to 2014. *Korean Circ J*. 2018;48(1):71–9.
249. Cho KH, Kang SJ. Clinically useful predictors of resistance to intravenous immunoglobulin and prognosis of coronary artery lesions in patients with incomplete kawasaki disease. *Korean Circ J*. 2014 Sep;44(5):328-35.
250. Xie T, Wang Y, Fu S, Wang W, Xie C, Zhang Y, Gong F. Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Mar 21;15(1):17.