



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

**KAWASAKİ HASTALIĞI: KORONER ARTER  
TUTULUMU, RİSK FAKTÖRLERİ VE UZUN  
DÖNEM ETKİLERİ**

**Dr. Ramazan DURANKUŞ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Temmuz 2024  
İSTANBUL**



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

**KAWASAKİ HASTALIĞI: KORONER ARTER  
TUTULUMU, RİSK FAKTÖRLERİ VE UZUN  
DÖNEM ETKİLERİ**

**Dr. Ramazan DURANKUŞ**

**TEZ DANIŞMANI  
Uzm. Dr. Sema YILDIRIM**

**TEZ YARDIMCI DANIŞMANI  
Doç. Dr. İclal Öykü TOSUN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Temmuz 2024  
İSTANBUL**

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ramazan DURANKUŞ'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "KAWASAKİ HASTALIĞI: KORONER ARTER TUTULUMU, RİSK FAKTÖRLERİ VE UZUN DÖNEM ETKİLERİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

### İMZA

#### **Tez Danışmanı**

Uzm. Dr. Sema YILDIRIM  
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)  
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza) .....

Doç. Dr. İclal Öykü TOSUN  
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)  
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza) .....

#### **Üyeler**

(\_\_\_\_\_ Anabilim Dalı)  
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza) .....

(\_\_\_\_\_ Anabilim Dalı)  
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza) .....

Tarih: \_\_/07/2024

## YAZAR BİLDİRİMİ

“KAWASAKİ HASTALIĞI: KORONER ARTER TUTULUMU, RİSK FAKTÖRLERİ VE UZUN DÖNEM ETKİLERİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ramazan DURANKUŞ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Temmuz, 2024

## BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Uzm. Dr. Sema YILDIRIM, Doç. Dr. İclal Öykü TOSUN
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Ramazan DURANKUŞ

## TEŞEKKÜR

Pediatrist olma yolunda bizlere yol gösteren İstanbul Medeniyet Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI ve Çocuk Kliniđi İdari Sorumlusu Prof. Dr. Sertaç Arslanođlu başta olmak üzere kliniğimizin tüm değerli hocalarıma

Pediatric eğitimi boyunca her zaman yanımda olan, tecrübesi ile bana ışık tutan, bu tezin ortaya çıkmasını sağlayan ve stresli tez sürecinde bana her zaman hoşgörü ile yaklaşan değerli tez danışman hocalarım Sn. Uzm. Dr. Sema Yıldırım'a ve Sn. Doç. Dr. Öykü İsal Tosun'a

Motivasyon kaynağım olan biricik dostum Doç. Dr. Ferit Durankuş'a,

Ve tabii ki eğitim sürecinde desteğini eksik etmeyen sevgili eşime ve çocuklarıma,

Eđitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen İstanbul Medeniyet Üniversitesi Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniđinde çalışmış ve halen çalışmakta olan; Eğitim Sorumlularına, Baş Asistan ve Uzmanlarına

Uzmanlık eğitimi boyunca beraber çalışmaktan gurur duyduğum başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma

Teşekkür ederim

Dr. Ramazan DURANKUŞ

# İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ .....	iii
BİLGİLENDİRME .....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET .....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. KAWASAKİ HASTALIĞI TANIMI .....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİSİ .....	3
2.3. ETYOLOJİSİ .....	4
2.3.1. Genetik.....	4
2.3.2. Aşıya maruz kalma teorisi .....	5
2.3.3. Bulaşıcı teori/mevsimsellik.....	5
2.3.4. Bağışıklık faktörleri / disregulasyon.....	5
2.4. PATOGENEZİ.....	6
2.5. KLİNİK TANI .....	7
2.6. KAWASAKİ HASTALIĞI TANISINA YARDIMCI OLACAK YENİ BİYOBELİRTEÇLER.....	11
2.7. AYIRICI TANI .....	12
2.8. KAWASAKİ HASTALIĞINDA KORONER ARTER LEZYONLARI .....	13
2.9. TEDAVİ.....	17
2.9.1. İntravenöz immünoglobulin (IVIG).....	17
2.9.2. Asetilsalisilik asit (ASA) .....	18
2.9.3. IVIG ve ASA'ya dirençli olgularda adjuvan tedaviler.....	18
2.9.3.1. Kortikosteroidler .....	18
2.9.3.2. Tümör nekroz faktörü (TNF) inhibisyonu .....	19
2.9.3.3. İnterlökin 1 inhibisyonu .....	19
2.9.3.4. Kalsinörin inhibisyonu.....	19
2.9.3.5. Diğer terapiler .....	19

2.9.3.6. Trombozun önlenmesi .....	20
2.9.3.7. Moleküler hidrojen gazının (H <sub>2</sub> ) potansiyel rolü .....	20
2.9.3.8. Cerrahi .....	20
2.10. PROGNOZU .....	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	22
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE AMACI.....	22
3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK İLKELERİ.....	22
3.3. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ZAMANI.....	22
3.4. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	22
3.4.1. Çalışmaya alınma kriterleri.....	22
3.4.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri .....	23
3.4.3. Kawasaki hastalığı tanı kriterleri .....	23
3.5. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI.....	23
3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME .....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA .....	38
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	47
KAYNAKLAR .....	49
EKLER.....	56
EK 1. ETİK KURUL KARAR FORMU .....	56
EK 2. İNTİHAL RAPORU .....	58

## KISALTMALAR

<b>AD</b>	: Atopik dermatit
<b>AHA</b>	: Amerikan Kalp Vakfı
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>ASA</b>	: Asetilsalisilik asit
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>BCG</b>	: Bacillus Calmette-Guérin
<b>BNP</b>	: B-tipi natriüretik peptid
<b>CK-MB</b>	: Kreatin kinaz miyokard bandı
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>Cx</b>	: Sircumfleks arter
<b>EF</b>	: Ejeksiyon fraksiyonu
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>EOS</b>	: Eozinofil
<b>ESR</b>	: Eritrosit sedimantasyon hızı
<b>eNOS</b>	: Endotelial NO sentaz
<b>FMD%</b>	: Akım aracılı dilatasyondaki yüzde değişim
<b>Hgb</b>	: Hemoglobin
<b>HHV6</b>	: İnsan herpes virüsü tip 6
<b>IgA</b>	: İmmüoglobulin A
<b>IVIG</b>	: İntravenöz immünoglobulin
<b>KAA</b>	: Koroner arter anevrizması
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>KAL</b>	: Koroner arter lezyonu
<b>KH</b>	: Kawasaki hastalığı
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>LAD</b>	: Sol ön inen arter
<b>LMCA</b>	: Sol ana koroner arter
<b>LMP</b>	: Lüminal miyofibroblastik proliferasyon
<b>LYM</b>	: Lenfosit sayısı
<b>MI</b>	: Miyokard enfarktüsü
<b>MIS-C</b>	: Multisistem inflamatuvar sendrom
<b>miRNA</b>	: MikroRNA

<b>Mono</b>	: Monosit
<b>MPO</b>	: Miyeloperoksidaz enzimi
<b>MPV</b>	: Ortalama trombosit hacmi
<b>NEU</b>	: Nötrofil sayısı
<b>NMD%</b>	: Nitrogliserin kaynaklı endotelden bağımsız vazodilatör yanıt
<b>NDH</b>	: Nabız dalga hızı
<b>NT-proBNP</b>	: N-terminal prohormonu
<b>PAF</b>	: Trombosit aktive edici faktör
<b>PAF-AH</b>	: Trombosit aktive edici faktör asetil-hidrolazı
<b>Plt</b>	: Trombosit sayısı
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>RAC</b>	: Sağ Koroner Arter
<b>RH-PAT</b>	: Reaktif hiperemi periferik arteriyel tonometri
<b>proBNP</b>	: Serum pro-brain natriüretik peptid
<b>PTCRA</b>	: Perkütan translüminal koroner rotasyonel atarektomi
<b>RV</b>	: Romatoid vaskülit
<b>SNP</b>	: Tek nükleoid polimorfizmi
<b>TAO</b>	: Tromboanjitis Obliterans
<b>Th1</b>	: T yardımcı sitokinler
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör alfa
<b>WBC</b>	: Beyaz kan hücreleri

## TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Kawasaki hastalığı tanı kriterleri. ....	7
Tablo 2.2. Kawasaki Hastalığının diğer klinik bulguları. ....	8
Tablo 2.3. Kawasaki hastalığında laboratuvar bulguları.....	10
Tablo 2.4. Kawasaki hastalığının ayırıcı tanısı. ....	12
Tablo 2.5. Kawasaki hastalığında AHA ve Japonya Kalp Derneği Klavuzuna göre KAL sınıflandırılması. ....	17
Tablo 4.1. KH tanılı olguların cinsiyete göre tanımlayıcı özellikleri (n=113).....	26
Tablo 4.2. KH tanılı olguların klinik bulguları (n=113). ....	26
Tablo 4.3. KH tanılı olguların laboratuvar bulguları (n=113).....	27
Tablo 4.4. AHA tanı kriterleri kılavuzuna göre olgularımızda klinik bulguların birliktelik oranı (n=113).....	27
Tablo 4.5. Koroner arter lezyon sıklığı ve zaman içerisindeki değişimi.....	28
Tablo 4.6. KAL olan olguların EKO ile KA z skor sonuçları(n=19).....	30
Tablo 4.7. Koroner arterlerin zaman içerisinde z skor oranları. ....	32
Tablo 4.8. Tanı tipine göre Demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması (n=113). ....	34
Tablo 4.9. Koroner Arter tutulum varlığına göre klinik, laboratuvar ve tedavi parametrelerinin karşılaştırılması (n=113).....	36

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 2.1. İnkomples kawasaki hastalığına yaklaşım algoritması ..... 9
- Şekil 4.1. Cinsiyetlere göre koroner arter tutulumu dağılımı..... 33
- Şekil 4.2. Tanı tipine göre koroner arter tutulumu dağılımı. .... 33



## ÖZET

### KAWASAKİ HASTALIĞI: KORONER ARTER TUTULUMU, RİSK FAKTÖRLERİ VE UZUN DÖNEM ETKİLERİ

Kawasaki Hastalığı (KH) özellikle koroner arterleri tutan kendi kendini sınırlayan orta damar vaskülitidir. Bu çalışma KH olan çocuklarda koroner arter tutulumu, risk faktörleri ve uzun dönem etkilerinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Ocak 2015 ile Nisan 2024 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde KH tanısı alan 113 olgunun dosya ve bilgisayar kayıtlarının geriye dönük olarak incelenmesiyle kesitsel ve olgu-kontrol çalışması olarak gerçekleştirilmiştir.

Yüz onüç olgunun ortalama tanı yaşı 43,2 ay olup, erkek/kız oranı 1,4:1 idi. Tanı kriterleri arasında en yaygın görülen bulgular mukokutanöz belirtiler (%81,4), döküntü (%77) ve konjonktivit (%76,1) idi. Olguların %60,2'si komplet KH tanısı almıştı. KH en fazla kış mevsiminde (%41,6) gözlemlendi. Yaz mevsiminde ise inkomplet KH görülme sıklığı komplet KH ya göre daha yüksek idi ( $p=0,026$ ). Hastaların %15,9'unda koroner arter tutulumu saptanmıştı. En fazla tutulum 16 olguda (%84,2) LMCA'da görüldü. Sadece 2 olguda 5 yıl takibinde koroner arter lezyonu (KAL) sebat etmekte idi. Rekürrens oranı %4,4 idi.

KAL olan olgularda ortalama hemoglobin ve albümin seviyeleri olmayanlara göre daha düşük (sırasıyla  $p=0,00$ ,  $p=0,036$ ) ve ALT, AST ve troponin seviyeleri ise daha yüksekti (sırasıyla  $p=0,029$ ,  $p=0,016$ ,  $p=0,031$ ). İntravenöz immünoglobulin direnci %15 oranında idi ve bu oran inkomplet KH olan hastalarda daha yüksekti ( $p=0,045$ ).

Uzamış ateşi olan olguların Kawasaki hastalığı açısından dikkatle değerlendirilmesi, beş günden kısa sürede ateşle başvuran veya tüm kriterleri karşılamayan olgularda erken tanı ve tedaviye erken başlamak koroner arter lezyon (KAL) etkilerini önlemek açısından

önemlidir. KAL saptanan olguların ise uzun vadede takip edilmesi ve tedavi stratejilerinin buna göre düzenlenmesi gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Kawasaki Hastalığı, koroner arter tutulumu, uzun dönem etkileri, IVIG direnci, risk faktörleri



## ABSTRACT

### KAWASAKI DISEASE: CORONARY ARTERY INVOLVEMENT, RISK FACTORS AND LONG TERM EFFECTS

Kawasaki Disease is a self-limiting mid-vascular vasculitis, especially involving the coronary arteries. This study aims to evaluate coronary artery involvement, risk factors and long-term effects in children with KD.

A cross-sectional, case-control study was conducted by retrospectively reviewing the files and computer records of 113 patients diagnosed with KD at Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital between January 2015 and April 2024.

The mean age at diagnosis was 43.2 months and the male to female ratio was 1.4:1. Among the diagnostic criteria, the most common findings were mucocutaneous symptoms (81.4%), rash (77%) and conjunctivitis (76.1%). Complete KD was diagnosed in 60.2% of the cases. KD was mostly observed in winter season (41.6%). In summer, the incidence of incomplete KD was higher than complete KD ( $p=0.026$ ). Coronary artery involvement was found in 15.9% of the patients. The most common involvement was seen in the LMCA in 16 patients (84.2%). CAL was persistent in only 2 patients at 5-year follow-up.

Mean hemoglobin and albumin levels were lower ( $p=0.00$ ,  $p=0.036$  respectively) and ALT, AST and troponin levels were higher ( $p=0.029$ ,  $p=0.016$ ,  $p=0.031$  respectively) in patients with CAL compared to those without CAL. Intravenous immunoglobulin resistance was 15% and this rate was higher in patients with incomplete KD ( $p=0.045$ ).

Careful evaluation of patients with prolonged fever in terms of Kawasaki disease, early diagnosis and early initiation of treatment in patients who present with fever in less than five days or who do not meet all criteria is important in terms of the development of coronary

artery lesions (CAL). CAL should be followed up in the long term and treatment strategies should be organized accordingly.

**Keywords:** Kawasaki Disease, coronary artery involvement, long-term effects, IVIG resistance, risk factors.



# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mukokutanöz lenf nodu sendromu adıyla da bilinen Kawasaki Hastalığı (KH), koroner arterleri tutan, akut başlangıçlı, kendi kendini sınırlayan orta damar vaskülitidir. Hastalığın en ciddi komplikasyonu ve en sık mortalite nedeni koroner arter tutulumudur (1). Gelişmiş ülkelerde edinilmiş kalp hastalığının önde gelen nedeni olan KH, günümüzde gelişmekte olan ülkelerde de daha sık görülmeye başlanmıştır (2, 3).

Kawasaki hastalığının (KH) etiyolojisi hala bilinmemekle birlikte bakteriyel ve viral kökenli mikroorganizmaların neden olduğu düşünülmektedir. KH tanısı alan çocukların %40'ından fazlasında viral solunum yolu patojenlerinin pozitif olduğu gösterilmiştir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında kardeşlerin hastalığa yakalanma olasılığı 10-20 kat daha fazladır. Genetik yatkınlık araştırmalarında bazı genetik belirteçlerin (HLA-B51 ve HLA-Bw22j2 serotipleri, kemokin reseptörü gen kümesi CCR2-CCR5 haplotipleri ve IgG reseptörü IIIa'nın FCGR3A polimorfizmi gibi) hastalığa yatkınlık ile ilişkili olduğunu gösteren sonuçlar bildirilmiştir (4).

Kawasaki hastalığında solunum yoluyla vücuda giren bir ya da daha fazla ajan; lenfositleri, sitokinleri ve proteinazları, özellikle tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), İnterlökin 1, 4 ve 6 ile matriks metaloproteinazları (MMP3 ve MMP9) aktive eden bir dizi reaksiyon başlatır. Oligoklonal IgA plazma hücrelerinin, koroner arterite yol açan basamakta önemli bir role sahip olduğu ve aynı zamanda solunum yollarında da belirgin olduğu bilinmekle birlikte, solunum yolu enfeksiyonlarının hastalık sürecini tetiklediği düşünülmektedir. Bu aktivasyon, iç elastik laminanın fibrinoid nekrozu ve damar duvarında nötrofil istilasından kaynaklanan anevrizmal formasyona yatkın hale getiren bir dizi reaksiyon gelişmesine yol açarak miyokardit ve arterite neden olur.

Yapılan çalışmalarda, doğal bağışıklık sisteminin tetiklediği ve monosit ve makrofajların atipik aktivasyonunun KH'na özgü olan bu vasküler lezyonların nedeni olduğu bildirilmektedir. Haftalar ve aylar içinde, koroner anevrizmaların duvarının kalınlaşması stenoz ve trombüs oluşumuna yol açabilir ve bu da miyokard enfarktüsü (MI), anevrizma rüptürü, iskemi ile ilişkili aritmiler veya ölümle sonuçlanabilir. Trombositoz dönemi kardiyak komplikasyonlar açısından en riskli dönemdir. Hastalığın erken

dönemindeki bulgular, damar yapısının nötrofiller tarafından tahrip edildiğini göstermektedir. Koroner arterit, tipik olarak hastalıktan 6-8 gün sonra gelişir ve damarın tüm katmanlarında granüloamatöz inflamasyonla sonuçlanmaktadır. Hastalık ilerledikçe infiltrasyon lenfositler, monositler ve fibroblastlara dönüşür ve bu da arteriyel yeniden şekillenmeye yol açar. Ayrıca bir tetikleyici ajanla ilişkili olarak hem ışık hem de elektron mikroskobu, akut ve geç dönem ölümlerin %85'inde RNA içeren sitoplazmik inklüzyon cisimciklerini varlığını göstermektedir (5).

Kawasaki hastalığında tedavi, koroner arterlerdeki inflamasyonu azaltarak hastalığın başlangıcından iki ila dört hafta sonra zirveye çıkan koroner arter anevrizması (KAA) oluşumu riskini en aza indirmeyi amaçlamaktadır. Tedavide 2 g/kg yüksek doz (10-12 saatte) intravenöz immünoglobulin (IVIG) ve ayrıca aspirin (ASA) (30 mg/kg/gün ila 50 mg/kg/gün, her altı saatte bir bölünmüş) önerilir. İlk IVIG dozundan 36-48 saat sonra hastanın ateşi hala devam ediyorsa IVIG dozu bir kez daha tekrarlanmalıdır. IVIG, olası kardiyak komplikasyonları önlemek için ateşin başlangıcından sonraki 7-10 gün içinde başlanmalıdır (4).

Hastalığın akut fazında kardiyak komplikasyonları değerlendirmek için Ekokardiyografi (EKO) yapmak gereklidir. İki boyutlu(2-D) EKO, KH olan çocukların değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak normal bir EKO sonucunun KH teşhisini dışlayamayacağını bilmek önemlidir. Bununla birlikte EKO değişiklikleri varsa tanı daha güvenlidir. Benzer şekilde, ilk 7 günde normal bir başlangıç EKO'su, daha sonra koroner arter anevrizmalarının gelişme olasılığını dışlamaz (4).

KH nadir görülmesine karşın koroner damarlar üzerindeki ciddi etkilerinden dolayı bu durumun profesyonel bir ekip tarafından en iyi şekilde yönetilmesi gerekmektedir. Tedaviyi takiben kısa vadeli prognoz iyi olmakla birlikte uzun vadeli prognoz pek çok çocuğun takipten çıkması nedeniyle bilinmemektedir. Kawasaki hastalığında takip eden ekokardiyogram çalışmalarının başlangıç ve zamanlamasını belirlemek, antikoagülasyon yönetimi, koroner arter anjiyografisinin gerekliliği ve uzun süreli takipte tedavi ve prognoz tayininin iyi bilinmesi hayati önem taşımaktadır (4).

Bu çalışma, Kawasaki Hastalığı olan çocukların klinik ve tedavi özelliklerini analiz etmek, uzun dönem koroner arter tutulumunu değerlendirmek amacıyla kesitsel ve olgu-kontrol olarak planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KAWASAKİ HASTALIĞI TANIMI

İlk kez 1967 yılında Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından tanımlanan Kawasaki hastalığı (KH), mukokutanöz lenf nodu sendromu olarak da isimlendirilmektedir. Ateşin eşlik ettiği bir vaskülit olan KH, küçük ve orta büyüklükteki arterleri, özellikle de koroner arterleri tercih eden çoklu sistem bozukluğudur. Tedavi edilmezse koroner arterlerde tromboz, darlık ve anevrizma ve hatta ani ölüm gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. KH, gelişmiş ülkelerde edinilmiş kalp hastalıkları arasında en sık görülen vaskülit olarak tanımlanmaktadır (6).

### 2.2. EPİDEMİYOLOJİSİ

Kawasaki hastalığı, sıklıkla 5 yaşın altındaki erkek çocuklarda görülür (erkek/kız oranı 1,5/1). KH tüm kıtalarda tanımlanmış ancak sıklığı değişkendir (1). Dünya’da en yüksek insidans oranları Japon kökenli çocuklarda bildirilmiştir. Makino ve arkadaşlarının Japonya’da KH’nın insidansını belirlemeye yönelik ülke çapında yaptıkları araştırmada, 2008, 2011 ve 2015 yıllarında sırasıyla yüz binde 218,6, 243,1 ve 330,2 olduğunu (7), Ae ve arkadaşları ise 2018 yılında bu oranın yüz binde 359’a kadar yükseldiğini bildirmişlerdir (8). Yıllık en yüksek görülme sıklığı Japonya’dan sonra sırasıyla Güney Kore’de yüz binde 197, Şangay’da 95, Tayvan’da ise 75’tir (9-11). Asya dışındaki ülkelerde yıllık görülme sıklığı, Kuzey Amerika, Avrupa, Şili veya Avustralya’da 5 yaşın altındaki yüz bin çocukta yaklaşık 10-20 arasında değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’de ise 2003 yılında 5 yaş altı çocuklarda yüz binde 18,1 olan prevalans, 2012 yılında 19,7 olarak saptanmıştır (12). Bununla birlikte Sanchez-Manubens ve arkadaşlarının West Midlands’da yaptıkları araştırmada, KH’nın Asyalı ve Kuzey Afrikalı çocuklarda beyaz ırk çocuklarına göre 3 kat daha fazla görüldüğünü saptamışlardır (13). Avrupa ülkelerinde Kawasaki hastalığının yıllık görülme oranları ise 5 yaş altı çocuklarda Çek Cumhuriyeti’nde yüz binde 1,6, Danimarka’da 4,9, Norveç’te 5,4 olarak bildirilmiştir (14). Ülkemizde ise KH vaka bildirimleri ile ilgili olarak sınırlı sayıda veri bulunmakta olup, çocukluk çağı vaskülitlerinin %9’unu KH’nın oluşturduğu bildirilmiştir (15).

Kawasaki hastalığının epidemiyolojisi mevsimselliğe göre de büyük ölçüde değişkenlik gösterir. KH'daki mevsimsel değişim, çevresel faktörlerin KH'ını tetiklediği hipotezini desteklemektedir. KH insidansı Japonya ve Kanada'da kışın. Tayvan'da ilkbaharda, Kore'de yaz Hindistan, Kosta Rika sonbaharda zirve yaparken Havaii'de mevsimsel farklılık gözlenmemiştir (16, 17).

## 2.3. ETYOLOJİSİ

### 2.3.1. Genetik

KH'ın etyolojisi tam anlaşılammış olsa da Doğu Asya ve Pasifik Ada kökenli çocuklarda görülme sıklığının yüksek olması, genetiğin etyolojide rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca tek yumurta ikizlerinde artan ~%13'lük riski, ebeveynlerinde KH geçmişi olan çocuklarda KH insidansının artması ve etkilenen hastaların kardeşlerinde de daha yüksek KH riskinin olması da genetik faktörün etkili olduğu hipotezini desteklemektedir (18).

Reindel ve arkadaşlarının KH olgularında ITGAM (İntegrin alfa M) (kromozom 16p11.2) (CD11b) protein ekspresyon seviyelerinin arttığını saptamışlardır. KH koroner arter lezyonlarında, ITGAM subakut/kronik vaskülitini arttırabilir, bu da düz kas hücrelerinin miyofibroblastlara dönüşmesine ve ardından bunların çoğalmasına neden olabilir (19). Başka bir çalışmada, akut KH olgularında artan miyeloperoksidaz (MPO) seviyeleri gözlenmiştir. MPO reaktif oksijen türleri üreten oksidan bir enzimdir ve vasküler inflamasyonun biyolojik belirteci olarak kabul edilmektedir. Oksidatif stres, antioksidanlar ile reaktif oksijen radikalleri arasındaki dengeyi bozarak proteinleri, lipitleri ve nükleik asitleri tahrip eder. MPO polimorfizmlerine yönelik çalışmalar esas olarak 463G>A polimorfizmi (GenBank ID: rs2333227) üzerinde yoğunlaşmış ve Weng ve arkadaşları bu polimorfizmin G alelinin KH için olası bir genetik risk faktörü olabileceğini ileri sürmüştür (20). Ek olarak, MMP9'un SLC11A1 genindeki 5' promotörü GT tekrarı alel 1'inin KH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (21).

Farklı genlerde ve gen bölgelerindeki çeşitli tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), KH ile genomik ilişkilendirme araştırmalarında yer almıştır: inositol 1,4, 5- trisfosfat kinaz C (ITPKC), CD40, kaspaz 3 (CASP3), B hücreli lenfoid kinaz (BLK) ve FCGR2a. KH ile ilişkili SNP'lerin birçoğu ülseratif kolit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve sistemik skleroz gibi inflamatuvar patolojilerde de tanımlanmıştır (18).

### **2.3.2. Aşıya maruz kalma teorisi**

Bağışıklık sisteminin doğal ve adaptif immün sistemin uyarılması yoluyla KH'nın tetiklenmesinde aşılamanın rol oynayabileceğini çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiştir. Ancak şu ana kadar aşı uygulamasının KH gelişimi ile ilişkili olduğunu gösteren bir kanıt bulunmamaktadır (18).

### **2.3.3. Bulaşıcı teori/mevsimsellik**

KH'nin patogeneziyle ilişkin önde gelen teori, bilinmeyen bir enfeksiyöz ajanın, genetik olarak duyarlı olgularda bağışıklık sisteminin aktivasyonuna yol açmasıdır. Çeşitli epidemiyolojik olaylar bu teoriyi desteklemektedir. Birincisi KH'nın görülme sıklığının mevsimsel dağılım göstermesidir. Vaka sayısı en fazla olarak kış aylarında özellikle de ocak ayında bildirilmiştir (7). Enfeksiyöz ajanlarla, özellikle de viral enfeksiyonlarla ilgili olarak mevsimsel dalgalanmalar sıklıkla görülmektedir. Japonya, Kanada, ABD ve Finlandiya'da bulaşıcı bir tetikleyici ajanı destekleyen salgınlar rapor edilmiştir (22).

Başka bir teori, farklı konumlardaki KH'nın görülme sıklığıyla uyumlu troposferik rüzgarların bulaşıcı ajan veya toksini taşıması ile ilgili teoridir. Araştırmalar, belirli bölgelerden kaynaklanan rüzgarların çevresel toksinleri veya bulaşıcı bir ajanı başka bir bölgeye taşıyabileceğini ve dolayısıyla KH gelişimini tetikleyebileceğini ileri sürmektedir. Bir diğer teori KH ile diğer enfeksiyöz ajanlar ve hastalıklar arasında klinik benzerlik göstermesidir. En önemlileri kızıl, MİS-C ve adenovirüs arasındaki klinik özelliklerin önemli ölçüde örtüşmesidir (18). Jaggi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KH tanısı alan hastaların %10'unda aynı zamanda düşük titreli adenovirüs enfeksiyonunun da pozitif olduğu bulunmuştur (23).

KH'nın ortaya çıkışında, bebeklik döneminde (9-11 ay) en yüksek insidansla tek-modlu bir yaş dağılımı vardır ve daha sonra ilerleyen yaşla birlikte insidans kademeli olarak azalır. Bu, yaşamın ilk birkaç ayından sonra azalan, enfeksiyona karşı koruyucu trans-plasental antikorların olası varlığını akla getirmektedir (18).

### **2.3.4. Bağışıklık faktörleri / disregulasyon**

Bugüne kadar, bakteriyel toksinler, süper antijenler, mantar toksinleri, bakteri ve viral patojenlerle ilgili birçok araştırmaya rağmen, altta yatan potansiyel etiyolojik ajan tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, bilinmeyen bir uyarının, bağışıklık sisteminin hem doğal hem de adaptif immün sistem aktivasyonu ile inflamatuvar bir süreci tetiklediği teorisi geçerliliğini korumaktadır. Doğal bağışıklık sistemi, patojenle ilişkili moleküler yapı

(PAMP'ler) veya hasarla ilişkili moleküler yapılar (DAMP'ler) yoluyla aktive olabilir. NLRP3 inflamasyonu vücuttaki bu anormal moleküler kalıpları tanır ve bir sinyalleme zincirini aktive eder, bu da pro-inflamatuar sitokinlerin salınmasına neden olur. Bu sitokinlerden İnterlökin (IL)-1, IL-18, IL-6, Tümör nekroz alfa (TNF-alfa), İnterferon gama (IFN-gama) ve IL-8 KH'da en iyi bilinenlerindedir. IL-1'in koroner arter endotel hücreleri üzerinde doğrudan inflamatuvar etkileri de bulunmaktadır (18, 24).

KH'da inflamatuvar mekanizmaları aktive etmede doğal bağışıklık immün yanıtı ek olarak, adaptif (antijene spesifik) immün yanıtta da önemli bir aktivasyon vardır. KH'nın akut fazında dolaşımdaki proinflamatuvar ve düzenleyici T (T reg) (CD4+ CD25+) hücrelerinin sayısında artış olduğu görülmektedir. Çalışmalar, etkilenen KH hastalarında dokularda ve koroner arter damar duvarlarında IgA üreten plazma hücrelerinin sayısının arttığını belirtmiştir (18). Literatürde miyokardiyal, endotelyal ve hücre dışı matriks proteinlerine karşı gelişen çeşitli oto-antikorlar da tarif edilmiştir ancak bunların klinik önemi tam olarak anlaşılammıştır (25). IVIG uygulamasının ardından düzenleyici T hücresi popülasyonunda bir artış ve B hücresi aktive edici faktörün normalleşmesi görülmektedir. Bu durum, KH'nın akut fazı sırasındaki ve sonraki klinik iyileşme ile ilişkilidir (26). B ve T hafıza hücrelerinin artması, KH'nın düşük tekrarlama oranı ve tipik olarak hastalığın kendi kendini sınırlama mekanizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (18).

## 2.4. PATOGENEZİ

Akut KH'da koroner arteriyel vaskülitin inflamatuvar fazı genellikle yaklaşık altı hafta sürer. Koroner arteritteki en erken histolojik değişiklik, KH'ın başlangıcından yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkan tunika adventisya ve tunika intimadaki inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonudur. Daha sonra inflamatuvar hücreler koroner arter duvarının tüm katmanlarının inflamasyonuna yol açar. İç elastik lamina ve tunika media gibi arteriyel bileşenlerdeki önemli hasar nedeniyle arter, KH'ın başlangıcından yaklaşık 10-12 gün sonra genişlemeye başlar. Enflamatuar hücre infiltrasyonu yaklaşık iki hafta devam eder ve daha sonra yavaş yavaş kaybolur, hastalıktan yaklaşık 40 gün sonra iyileşen doku hasarı izleri kalır. Enfekte hücreler yok olduktan sonra bile bu hasar uzun süre devam eder. Özellikle koroner arter anevrizmalı hastalarda anevrizma duvarında stenotik lezyonlar veya yaygın kalsifikasyon gibi çeşitli arterit bulguları görülebilmektedir. Gerilemiş veya geçici olarak genişlemiş anevrizma lezyonlarının kronik fazda vaskülitte bağlı olarak rezidüel skar dokusuna sahip olduğu bulunmuştur (27).

Klinik seyrin akut fazında esas olarak koroner arterler hasar görür, ancak diğer sistemik kan damarlarının da inflamasyon nedeniyle hasar gördüğü düşünülmektedir. Sistemik vaskülitin değerlendirilmesi için yapılan tüm vücut KH muayenesinde, başta subklavyen, brakial, aksiller ve iliak arterler olmak üzere vücudun çeşitli yerlerinde dilatasyon veya anevrizma gibi vasküler lezyonlar gelişebilmektedir (28). KH vaskülitinin seyrinin vücutta senkronize olduğu düşünülmektedir (29).

Endotelial NO sentaz (eNOS) ve indüklenebilir NO sentaz (iNOS) tarafından sentezlenen bir vazodilatör olan nitrik oksit (NO), kardiyovasküler sistemin patofizyolojisinde çeşitli rollere sahiptir. Nötrofiller, monositler ve endotel hücreleri, akut KH'nın farklı aşamalarında iNOS'u eksprese eder. Nötrofillerde iNOS ekspresyonu çok erken aşamayla sınırlıdır; bu durum, nötrofillerde iNOS tarafından sentezlenen NO'nun, akut KH'da erken endotel disfonksiyonunun tetiklenmesinde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (30).

## 2.5. KLİNİK TANI

Kawasaki Hastalığı için tanısal bir test olmayıp klinik kriterler ile tanı konur (Tablo 2.1). Ancak klinik belirtilerin hepsi aynı anda ortaya çıkmayabilir (18).

**Tablo 2.1. Kawasaki hastalığı tanı kriterleri (18).**

<b>Kriterler</b>	<b>Klinik özellikler</b>
<b>1. Mukozal değişiklikler</b>	Dudaklarda çatlama ve kızarıklık “Çilek dili” eritemi ve belirgin fungiform papillalar ve/veya oral ve faringeal mukozanın eritemi.
<b>2. Konjonktivit</b>	Bilateral eksüdatif olmayan konjonktival hiperemi
<b>3. Polimorf döküntü</b>	Makülopapüler, eritroderma veya eritema multiforme benzeri. Daha az yaygın olarak ürtikeryal veya ince mikro-püstüler döküntüler
<b>4. Ekstremitte değişiklikleri</b>	Akut faz: el ve ayaklarda ödem ve eritem, endurasyon Subakut faz: periungual deskuamasyon
<b>5. Lenfadenopati (LAP)</b>	Akut, süperatif olmayan, servikal lenfadenopati (≥ 1,5 cm çap), tipik olarak tek taraflı

Klasik (komplet) KH tanısı için hastada en az 5 gün süren ateşin yanı sıra beş temel klinik özelliğten en az 4'ünün bulunması ile konur (18). Tanı kriterleri arasında olmamasına rağmen KH görülen diğer klinik belirtiler ise Tablo 2.2'de verilmiştir (18).

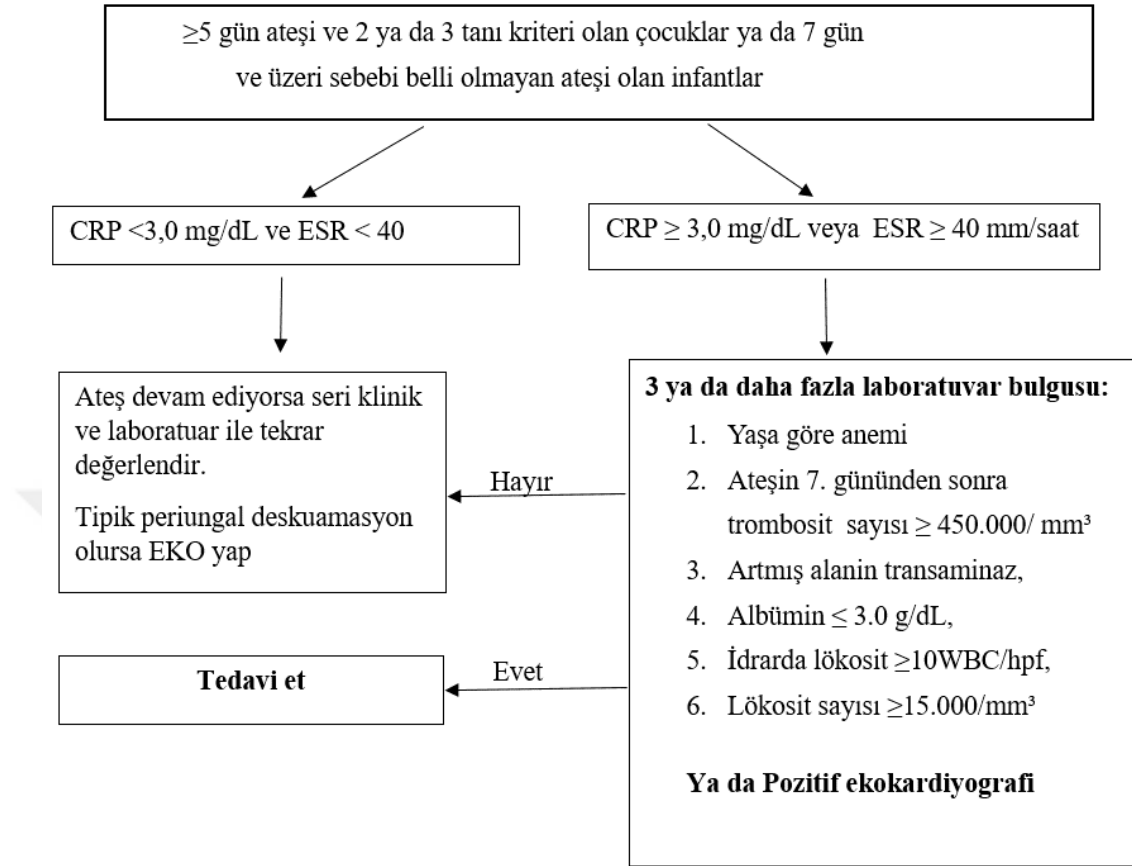
**Tablo 2.2. Kawasaki Hastalığının diğer klinik bulguları (18).**

<b>Sistem</b>	<b>Klinik Bulgular</b>
<b>Kardiyovasküler</b>	Miyokardit, perikardit Kapak yetersizliği, aort kökünde genişleme Koroner arter anomalileri Şok Periferik gangren Orta büyüklükteki koroner olmayan arterlerin anevrizmaları
<b>Solunum</b>	Akciğer grafisinde peribronşiyal ve intersiyel infiltrasyonlar Akciğer nodülleri Plevral efüzyon Ampiyem Çok nadiren pnömotoraks
<b>Kas-iskelet</b>	Artralji ve artrit
<b>Gastrointestinal</b>	Karın ağrısı Kusma, ishal Sarıklık ile birlikte hepatit Safra kesesi hidropsu Pankreatit
<b>Gastroüriner</b>	Üretrit Hidrosetel Fimozis
<b>Sinir Sistemi</b>	Davranış değişikliği ve sinirlilik Sensorinöral işitme kaybı Aseptik menenjit Periferik fasiyal sinir felci Beyin vasküler hasar Uyumsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu
<b>Diğer</b>	İnguinal bölgede döküntü Retrofarengeal flegmon

Aşı programlarının rutin olarak Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısını uyguladığı Tayvan, Çin ve Japonya gibi ülkelerde, KH hastalarının yaklaşık %50'sinde BCG aşılama bölgesinin çevresinde sertleşme, eritem veya kabuklanma görülmektedir. Bu semptomlar, özellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda KH tanısına potansiyel olarak yardımcı olabilmektedir (31). Ancak bu bulgu AHA ve Japon kılavuzlarının beş ana kriteri arasında yer almamaktadır. BCG aşılama bölgesindeki kızarıklığın, özellikle BCG aşılama rejimi olan ülkelerde KH tanısı için değerli bir gösterge olduğunu bildirilmiş ve önerilmiştir (31, 32).

Kawasaki hastalığı için tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan durumlar inkomplet (atipik) KH olarak tanımlanır ve yine koroner arter tutulumu açısından risk taşımaktadır (18). Bu nedenle, temel klinik özelliklerden herhangi biriyle birlikte uzun süreli açıklanamayan ateşi olan her olgu, EKO ile KH açısından değerlendirilmelidir. Amerikan Kalp Vakfı (AHA), tanı kriterlerini karşılamayan şüpheli KH hastalarının değerlendirilmesine yardımcı olacak bir algoritma oluşturmuştur (Şekil 2.1). Ek olarak, ateşi 5 gün ve üzerinde süren ve KH'nın temel semptomlarından iki veya üçünü sergileyen hastalarda, ateşin devam etmesi durumunda gūnaşırı ardışık klinik ve laboratuvar izleme yapılmasını, el ve ayak

parmaklarında periungual soyulma varsa da ekokardiyografinin planlanmasını tavsiye etmektedir (1).



Şekil 2.1. İnkomplet Kawasaki hastalığına yaklaşım algoritması (1).

KH akut, subakut ve iyileşme evresi olmak üzere üç fazlıdır. Akut faz yüksek ateşle (tipik olarak  $> 39,0^{\circ}\text{C}$ ) karakterizedir ve diğer temel kriterler Tablo 2.1’de gösterilmiştir. Akut ateşli dönem 7-14 gün sürer. Subakut faz genellikle ateşli ataktan sonraki asemptomatik dönemdir ve 4 hafta kadar sürer. Subakut fazda parmaklarda periungual deskuamasyon, eklem ağrıları ve anormal laboratuvar bulguları olabilmektedir. Bu dönem KAA insidansının en yüksek olduğu dönemdir. Kronik faz tipik olarak hastalığın başlangıcından 4-8 hafta sonra olan asemptomatik bir dönemdir. Bu dönemde klinik semptomlar olmamasına rağmen anevrizma gelişme riski hala mevcuttur (18).

Kawasaki Hastalığı’nda tekrarlama oranı Japonya’da hastaların %3’den az ve ABD’de ise  $\sim$  %1,7’sidir (Asya ve Pasifik Ada kökenli ABD’li KH hastalarında %3,5) (13). Tekrarlayan ataklarda koroner arter sekeli riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (18).

Kawasaki Hastalığı klinik bir tanı olmakla birlikte, klinik bulgular klasik KH tanısını karşılamadığında laboratuvar bulguları tanıyı desteklemede yardımcıdır. Tablo 2.3’de hastalığın farklı evrelerinde görülebilen laboratuvar bulguları özetlenmiştir (18).

**Tablo 2.3. Kawasaki hastalığında laboratuvar bulguları (18).**

Parametre	Değeri
Beyaz kan sayımı (WBC)	> 15.000 /mm <sup>3</sup> (Nötrofili; immature formula birlikte)
Hemoglobin	Anemi (yaşa göre)
Trombositler	> 450.000/ mm <sup>3</sup> (üçüncü haftada zirveye ulaşır)
Sedimantasyon oranı	> 40 mm/saat
CRP	> 3 mg/dL
Albümin	<3 g/dL
Ferritin	Normal aralığın üzerindeki yükseklik
Alanin aminotransferaz (ALT)	Normal aralığın üzerindeki yükseklik
Gamaglutamil transferaz (GGT)	Normal aralığın üzerindeki yükseklik
İdrarda WBC	>10 lökosit
Beyin omurilik sıvısı	Mononükleer pleositoz (Hipoglisemi olmadan) ve/veya yüksek protein

Kawasaki hastalığının en önemli prognostik faktör tedavi edilmeyen çocukların %20-25'inde ortaya çıkan koroner arter lezyonlarıdır (KAL). EKO hem koroner arter boyutunu hem de diğer kalp lezyonlarını değerlendirmek için standart görüntüleme yöntemi olmaya devam etmekte olup KAL tanımlanmasında radyasyon riski olmayan, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, invazif olmayan bir tanı yöntemidir. Beş yaşından küçük çocuklarda koroner arter lümen çapının 3 mm'yi aşması, 5 yaş ve üzeri çocuklarda lümen çapının 4 mm'den büyük olması koroner arter tutulumu açısından pozitif bulgu olarak kabul edilmektedir. Mutlak lümen boyutların yanı sıra, KAL'ları sınıflandırırken z skorları kullanılır. Z skorları, çocuğun vücut yüzey alanına göre hesaplanan koroner arter boyutlarıdır (18).

EKO değerlendirmeleri; tanı anında, tanıdan 1-2 hafta sonra ve ardından 6-8 hafta sonra (KAL olmadığı durumlarda) tekrar yapılması önerilir. KAL gelişme riskini arttıran faktörler arasında cinsiyet (erkek), yaşın <1 veya > 8 yaş olması, ateş süresinin >10 gün olması, lökosit sayısının >15.000 olması, düşük hemoglobin (<10 g/dL), trombositopeni, hipoalbuminemi hiponatremi ve inatçı ateş veya IVIG uygulamasından > 36 saat sonra ateşin tekrarlama bulunmaktır. Daha yüksek risk altındaki olgular ve KAL saptananların daha sık taranması önerilmektedir. Kullanılan diğer görüntüleme yöntemleri arasında manyetik rezonans anjiyografi, bilgisayarlı tomografik anjiyografi ve gerekiyorsa kalp kateterizasyonu yer almaktadır (18).

Kawasaki Hastalığı nadir olarak şiddetli bir klinik tablo olan Kawasaki hastalığı şok sendromu (KŞS) şeklinde görülebilir. Bu klinik tablo şok, hipotansiyon, bozulmuş sol ventriküler sistolik fonksiyon, mitral yetersizliği, tüketim koagülopatisi ve hem KAL

oluşumu hem de intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisine direnç açısından yüksek risk ile karakterizedir (33).

## **2.6. KAWASAKİ HASTALIĞI TANISINA YARDIMCI OLACAK YENİ BİYOBELİRTEÇLER**

B-tipi natriüretik peptid (BNP) ve inaktif formu olan beyin natriüretik peptidinin N-terminal prohormonu (NT-proBNP), KH için araştırılan testler arasındadır. BNP ventriküler kardiyomiyositler tarafından ventriküler gerilmeye yanıt olarak üretilir. Hem konjestif kalp yetmezliği hem de koroner arter hastalıkları için temel bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (34). NT-proBNP'nin KH'nı diğer ateşli hastalıklardan ayırmada tanısız bir biyobelirteç olarak değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında %89 duyarlılık ve %72 özgüllük gösterdiği bildirilmiştir (35). Bazı çalışmalar, NT-ProBNP'nin KH'nın akut döneminde yardımcı tanısız test olarak kullanılmasını önermesine rağmen bu test spesifik olmayıp pozitif cut-off değerleri net değildir (34-36).

Yi ve ark.ları ise trombosit aktive edici faktör (PAF) ve trombosit aktive edici faktör asetil-hidrolazın (PAF-AH) düzeylerini KH'lı çocuklarda akut fazda kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptamışlardır (37).

MikroRNA'lar (miRNA'lar), yaklaşık 22 nükleotid içeren kısa, kodlanmayan RNA molekülleridir. Bu moleküller, mRNA'nın proteinlere çevrilmesini engelleyerek gen regülasyonunda rol oynar. MiRNA'lar eritrositler, lökositler ve trombositler olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde bulunur. Son araştırmalar, eksozomların içinde yer alan miRNA'ların plazmada tespit edilebildiğini, potansiyel olarak gen regülasyonunda görev aldığını ve uzak hücreler arasındaki iletişime aracılık ettiğini göstermektedir (38). KH olgularının plazmasında tespit edilen miRNA'ların önemli bir kısmı, vasküler endotel hücrelerinin büyümesini ve işlevselliğini potansiyel olarak etkileyebilir. Bu miRNA'lar arasında miR-233, KH'lı bireylerin plazmasında en belirgin şekilde eksprese edilenlerden biridir (39). Wu ve ark.larının yaptığı araştırmada, miR-186 ve miR-125-5p gibi diğer birçok miRNA'nın apoptozu tetiklediği veya miR-27b ile gözlemlendiği gibi vasküler hücre proliferasyonunu engellediği, özellikle plazma miR-186'nın, SMAD6 ve MAPK yollarının katılımı yoluyla endotel hücre apoptozunun bir promoteri olarak tanımlandığı görülmüştür (40, 41). Yapılan bir çalışmada, KH hastalarından elde edilen serumda miR-483 seviyelerinde azalma görüldüğü miRNA'nın, koroner arteri yeniden şekillenmesinde ve fibroziste rol oynayan bir faktör olan bağ dokusu büyüme faktörünün (CTGF) çevrilmemiş bölgesini hedef aldığı ve endotel hücrelerinde baskılanmış miR-483 ekspresyonu, artan CTGF ekspresyonu ile ilişkisi

olduğu saptanmıştır (42). MiRNA'lar aynı zamanda KH'daki prognostik sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir vaka-kontrol çalışmada, IVIG tedavisine dirençli KH hastalarının plazmasında miR-200c ve miR-371-5p seviyeleri belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (43).

Tek bir miRNA'nın biyobelirteç olarak kullanılması, KH'nın ayırıcı tanısında tek başına anlamlı olmayabilir. Bunun nedeni, protein kodlayan genlerin yaklaşık %60'ının aynı anda birden fazla miRNA tarafından birlikte düzenlenmesi olasılığıdır. KH'ı diğer ateşli hastalıklardan ayırmak amacıyla miRNA panelleri Çin, Tayvan, Hong Kong, Japonya ve ABD dahil olmak üzere birçok bölgede patentli olarak kullanılmaya başlanmıştır (34).

## 2.7. AYIRICI TANI

Bazı hastalıklar KH ile benzer klinik özellikleri taşımaktadır (Tablo 2.4) ve ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. KH tanılı olguların eş zamanlı olarak bir patojenle enfekte olabileceği de dikkate alınmalıdır (18).

**Tablo 2.4. Kawasaki hastalığının ayırıcı tanısı (18).**

Enfeksiyon	Enterovirüs Epstein Barr Virüsü Kızıl Kayalık dağlar benekli humması Leptospirosis Servikal lenfadenit
Toksin aracılı	Toksik şok sendromu Stafilokokal haşlanmış deri sendromu (SHDS)
Aşırı duyarlılık reaksiyonları	İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu Steven-Johnson sendromu
Romatizmal hastalık	Jüvenil idiyopatik artirit ARA Poliarteritis nodosa Reaktif artrit
Toksisite	Akrodini (civa zehirlenmesi)
Diğer	MİS-C

Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C), KH benzeri klinik özelliklere sahip ve 2019 Coronavirüsü (COVID-19) ile ilişkisi olan bir inflamatuvar durumdur. İlk olarak Nisan 2020'de Birleşik Krallık'ta tanımlanmıştır. Bu olgularda inatçı ateş, konjonktivit, mukozit, lenfadenopati, döküntü, çoklu sistem tutulumuna ilişkin bulgular ön plandadır. (44-46). MIS-C vaka tanımı, ateş (> 38,0 °C), laboratuvarında inflamasyon kanıtı ve çoklu sistem organ tutulumu ile hastaneye yatış gerektiren, 21 yaşından küçük bireyleri

içermektedir. Hastalarda semptomların başlamasından önceki 4 hafta içerisinde COVID-19'a maruz kaldıklarına dair kanıt bulunmalı ve klinisyen tarafından alternatif tanımlar dışlamalıdır (47). MIS-C, hastalığın geç bir belirtisi olarak ortaya çıkmakta (COVID-19 maruziyetinden haftalar sonra) ve iyileşme dönemindeki bağışıklık aktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. COVID-19'un KH'ni tetikleyip tetiklemediği, tamamen ayrı bir durum mu, makrofaj aktivasyonu ile ilişkili bir hastalık spektrumu mu yoksa bir örtüşme sendromu mu olduğu hala bilinmemektedir. MIS-C'nin patogenezi ve optimal tedavi rejimi hala tam olarak bilinmemekte olup klinik olarak KH'na benzeriğinden dolayı destekleyici tedaviye ek olarak standart Kawasaki protokollerini kullanılmaktadır (44-46).

## **2.8. KAWASAKİ HASTALIĞINDA KORONER ARTER LEZYONLARI**

Kawasaki hastalığında tedaviye duyarlılık ve yanıtta çeşitli genler ve sinyal yollarının rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte net bir gen tanımlanamamıştır (48). Genetik olarak duyarlı KH olan çocuklarda bir tetikleyicinin, doğal ve adaptif bağışıklık sistemi yollarını aktivasyonu aracılığıyla koroner arter enflamasyonuna neden olmaktadır. Elektron mikroskobu ile koroner arter duvarında meydana gelen üç vaskülopatik süreç tanımlanmıştır; akut (nekrotizan arterit), subakut (subakut veya kronik vaskülit) veya kronik değişiklikler (lüminal miyofibroblastik proliferasyon (LMP)) dir (49).

Nekrotizan arterit olarak adlandırılan ilk süreç, ilk 2 hafta içinde akut olarak ortaya çıkar ve intimadan başlayıp adventisyaya doğru ilerleyen koroner arter duvarının tüm katmanlarının nötrofil aracılı nekrozundan oluşur. Nötrofilden salınan elastaz enzimleri bu süreçte rol oynar (50). Nekrotizan arterit 14. günden sonra başladığı veya tekrarladığı gözlemlenmediğinden kendi kendini sınırlayan bir süreçtir (49).

İkinci süreç (subakut ve kronik vaskülit); adventisyadan lümeneye doğru ters yönde ilerler (51). Bu süreçte nötrofilik infiltrasyon görülmez, ancak lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofillerin baskın olduğu inflamasyona neden olur. Subakut ve kronik vaskülit, akut durumdan aylar hatta yıllar sonra görülebilir. Daha çok proksimal damarların etkilendiği ve damar duvarının her iki ucunda kademeli olarak daralma gösteren fusiform anevrizmalarla ilişkilidir. Bu süreç kas hücresinden üretilen miyofibroblastları aktive ederek bir sonraki ve son süreç olan LMP'ye yol açar (1).

Üçüncü süreç ise, muhtemelen subakut veya kronik vaskülit tarafından tetiklenen ve orta tabakaları kısmen korunmuş anevrizmalarda ortaya çıkan LMP'dir. Arteriyel duvarda subakut veya kronik vaskülitin neden olduğu inflamatuvar hasar, media ve adventisyada

bulunan düz kas hücrelerinin miyofibroblastlara dönüşmesine neden olur. Bu miyofibroblastlar kronik olarak aktif kalır ve zamanla ilerleyici lümen daralmasına neden olarak potansiyel olarak iskemi veya enfarktüse yol açabilir. Nekrotik medial katmanlara sahip büyük veya dev anevrizmalar, LMP dönüşümü olmayacak ve bunun yerine katmanlı trombus oluşumuyla lümenleri normalleştirecektir. Otopside LMP'nin nadiren kalsifiye olduğu gösterilmiştir, aksine kalsifikasyon genellikle tabakalaşan trombozda gözlenmektedir (52). Radyografik olarak arter duvarındaki kalsifikasyonların varlığı, altta yatan vaskülopatolojik sürecin bir sonucu olarak kullanılabilir. Spesifik olarak, anevrizmal bir segmentte kalsifikasyonların varlığı, lümenin trombus oluşumu yoluyla normalleştiğini gösterirken, kalsifikasyonun olmaması LMP ile normalizasyon olduğunu göstermektedir (1, 52).

Kawasaki Hastalığı'nda prognoz, koroner arterlerin etkilenme derecesine göre değişir; bu durum, geçici genişlemeden dev koroner anevrizmaya kadar değişiklik gösterebilir (1). KH'ın uzun süreli komplikasyonları kalıcı KAA, stenoz veya trombozu içerir. Akut fazdan sonra anevrizmanın genişlemesi veya yeni anevrizmaların oluşması nadir olmakla birlikte, bazı çalışmalarda bildirilmiştir (53).

Akut hastalığın ilk 2 ayında anevrizma oluşumu, tromboz ve KAA rüptürü koroner arter komplikasyonları arasındadır. Rüptür nadir olmakla birlikte kalp tamponadı nedeniyle hızla ölümcül olabilmekte ve çoğunlukla dev KAA'sı olan olgularda görülmektedir (54). Dev KAA'lar KH tanısı alan hastaların %0,18'inde görülmekte ve mortalite bu hasta alt grubunda %6'ya yaklaşmaktadır (55). Tsuda ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, sol ve sağ koroner arterlerde dev KAA'lar bulunan hastalara oranla tek koroner arteri içeren dev KAA'lardan dört kat daha fazla ölüm riskine sahip olduğunu bildirilmiştir (56). Daha küçük anevrizmaların aksine dev KAA'lar zamanla gerilemez (1).

KH'da 1970'lerin sonlarından 1980'lerin başlarına kadar ölüm oranı %0,2 iken 1980'lerin ortasında IVIG tedavisinin kullanıma başlanması ile ölüm oranları %0,1'in altına kadar düşmüştür. Bu duruma paralel olarak KAA'nın görülme sıklığı da %25'ten %4'e kadar gerilemiştir. KAA trombozu, trombositoz, koroner arter rüptürü, miyokard enfarktüsü daha nadir olarak tamponad gibi komplikasyonlara bağlı olarak ölüm riski, akut hastalığın ilk 15-45 gün içinde en yüksek seviyededir. Mortalite oranları çocuklarda %9,86 (erkek %13,33 ve kız %3,85) olarak bildirilmiştir (49). Akut fazdan sonraki mortalite oranları ile ilgili olarak Nakamura ve ark.larının yaptığı çalışmada kardiyak sekeli olanlarda mortalite oranı %1,86 olarak saptanmıştır (57).

Kawasaki Hastalığının kronik fazında koroner arter stenozu devam ederek iskemi riskini artırmaktadır (52, 58). KH'lı koroner arter tutulumu olan hastaların 2 yıllık

takiplerinde %14'ünde stenotik segmentler meydana gelmekte ve yaygın olarak sağ koroner arterin proksimal veya distal kısmında anevrizma şeklinde görülmektedir (49). Stenoz oluşumu zamanla artış göstermekle birlikte 17 yıllık takipte KAA'lı hastaların yaklaşık %20'sini etkilediği, hasarlı medial tabakaya sahip KAA'da meydana gelen bu durumun altta yatan ve kronikleşen proliferatif süreci yansıttığı bilinmektedir (52). Araştırmacılar, 5 mm'den büyük koroner arter dilatasyonunun, KAA'nın kalıcılığı ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde müdahale gerektiren darlık gelişme riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (59). İlerleyen stenozu olan hastalarda kollateral dolaşım gelişimi daha iyi bir prognozla ilişkilidir (1).

Kalıcı anevrizmalarda, gerileyen anevrizmalarda ve stenotik lezyonlarda azalmış vazoreaktivite ve kalınlaşmış intima-medya kompleksi saptanmıştır. Ek olarak, anjiyografik olarak normal olan bitişik koroner arter segmentlerinde de vazoreaktivitenin azaldığı ve koroner arter intima-media kalınlığının arttığı da rapor edilmiştir (58). LMP'nin aynı zamanda uzak, sistemik arterlerde de meydana geldiği ve bunun dolaşımdaki birçok faktörle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (52). Benzer şekilde, sistemik vasküler yataklar, KH öyküsü olanlarda, akut fazda KAA olmasa bile endotel fonksiyonunun bozulmasına neden olmaktadır (60). Endotel disfonksiyonunun arkasındaki mekanizma çok faktörlü olup, kısmen eNOS'un azalması, sitokin üretiminin artmasıyla devam eden inflamasyon, adezyon moleküllerindeki değişiklikler ve anormal koroner vasküler yapı dahil olmak üzere koroner arter duvarı içindeki vazodilatör faktörlerin azalması ve inflamatuvar sitokinlerin artmasına bağlıdır (49).

Aterosklerotik hastalık ile KH arasında benzerlikler endotel disfonksiyonu, intimal kalınlaşma ve devam eden inflamasyonu içermektedir. Ancak temelde ateroskleroz ve KH arasında farklı süreçler bulunmaktadır. Aterosklerotik koroner arter hastalığında bozulmuş endotel fonksiyon önde gelen farklılıklardan biridir. Lipitlerin ve makrofajların endotel duvarına göçüyle tetiklenir, bu da köpük hücrelerinin oluşumuna ve düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonuna yol açmaktadır. KH'lı olgularda yapılan otopsilerinde aterosklerotik plakta görülen köpük hücreleri ve lipid yüklü makrofajlara rastlanmamıştır (52). Gupta-Malhotra ve ark.larının KH öyküsü olan ancak KAA'sı olmayan ve 20 yıllık takip yapılan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, arteriyel sertlik ve karotis intima-media kalınlığı ile değerlendirme sonucunda ateroskleroz göstermediği bildirilmiştir (61). Ayrıca yapılan farklı bir çalışmada, koroner arter duvarı içindeki vasküler büyüme faktörlerinin ekspresyonundaki farklılıklar da rapor edilmiştir, bu da KH vaskülopatisinin aterosklerozdan farklı bir hastalık süreci olduğu kanısını desteklemektedir (49). Bu verilerle birlikte KH'nin

yetişkinlikte aterosklerotik hastalığın gelişimi açısından bir risk oluşturup oluşturmadığının incelendiği araştırmalarda, kronik KAA'lı kişilerde yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyeleri de dahil olmak üzere olumsuz lipit profilleri rapor edilmiştir. Mevcut kılavuzlar, KH geçmişi olan kişiler için sağlıklı beslenme uygulamaları ve fiziksel aktivite ile aterosklerotik risk faktörü modifikasyonunun devam etmesini önermektedir (1).

KAA'ları, KH ve ateroskleroza ek olarak, vaskülit, bağ dokusu bozuklukları, koroner arterlerin konjenital veya edinsel fistülleri, enfeksiyon veya iatrojenik nedenlerden kaynaklanan, doğrudan travma dahil birçok patolojik durumda görülebilir. Koroner anjiyografi yapılan hastalarda tüm nedenlerden kaynaklanan KAA görülme sıklığının %1,4 olduğu tahmin edilmektedir. Vasküler dağılımların sayısı, yeri ve tutulumu, KAA'nın altında yatan nedene göre değişkenlik göstermektedir. Bu durumda, KAA nedenlerinin ayırıcı tanısında, hastanın geçmişine ilişkin bilgi, fizik muayene ve tanısal çalışmalar ve görüntüleme temel oluşturmaktadır (49).

Diğer KAA'ya neden olan durumların çoğundan farklı olarak KH, en sık proksimal sol inen koroner arter, ardından proksimal sağ koroner arteri ve en sonunda sol ana koroner arteri tutma eğiliminde olması açısından diğer nedenlerden benzersiz bir şekilde ayrılır. Birden fazla arter tutulumu tek arter tutulumuna göre daha sık görülür ve anevrizma hastalarının %67'sinde birden fazla bölge etkilenmektedir. Anevrizmal yapı genellikle sakkülo-fusiform veya fusiform lezyonlar şeklinde meydana gelir, sakkülo-fusiform anevrizmalar daha nadir olmakla birlikte prognozu daha kötü ve gerileme eğilimi göstermemektedir (62). KH'lı olgularda kalsifikasyon, önceki KAA bölgelerinde fokal olarak oluşma eğilimindeyken, aterosklerozlu kişilerde daha yaygın koroner kalsifikasyonlar olma eğilimindedir (63).

Kawasaki hastalığında akut fazdan sonra, ilaç tedavisi ve görüntüleme takibinin zamanlaması, vücut yüzey alanına göre hesaplanan koroner arter z skorları ile belirlenir. 2017 Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzları, akut KH'da koroner arter tutulumunun tanı anında ve takip sırasında tercih edilen görüntüleme yöntemi olarak transtorasik ekokardiyografiyi önermektedir. KAA'lar z puanı aralığına göre küçük (2,5 ila 5 arası), orta (5 ile 10 arası) ve büyük/dev (10'dan büyük) olarak sınıflandırılır. Koroner arter z skorlarının belirlenmesinde AHA ve Japonya Kalp Derneği'nin yayınladığı kılavuzlar kullanılır (Tablo 2.5) (1). Başlangıçtaki en büyük z puanı ve sonraki değerlendirmelerdeki z puanları, takip ve tedavi kararlarının sıklığını belirler. Bu nedenle doğru değerlendirme çok önemlidir. KAA z puanları hastalığın prognozu için yol gösterici olup, z skoru 10'un üzerinde olanlarda

gerileme görülmez ve tromboz, iskemi gibi riskler daha yüksektir. Ekokardiyografide (EKO) AHA kılavuzuna göre;

- Z skoru  $\geq 2,5$  olan LAD veya RCA'da KAL varlığı,
- KAA oluşumu,
- EKO'da 3 ve/veya daha fazla belirtilen patolojinin bulunması: mitral yetersizliği, perikardiyal efüzyon, sol ventriküler fonksiyonda azalma veya sol ön inen koroner arterdeki veya sağ koroner arterdeki Z skorlarının 2 ila 2,5 olması,

KH için pozitif bulgular olarak kabul edilmektedir (1)

**Tablo 2.5. Kawasaki hastalığında AHA ve Japonya Kalp Derneği Kılavuzuna göre KAL sınıflandırılması (1).**

<b>Amerikan Kalp Derneği (AHA) Kılavuzu: Koroner arter lezyonlarının Z skoru sınıflandırması</b>	<b>Japonya Kalp Derneği Kılavuzu: Akut aşamada koroner anevrizmaların sınıflandırılması</b>
Yalnızca dilatasyon: Z skoru 2-2,5	
Küçük anevrizma: Z skoru $\geq 2,5 < 5$	Küçük anevrizmalar veya dilatasyon: <ul style="list-style-type: none"><li>• 5 yaş altı çocuklar: Koroner arterin lokalize dilatasyonu <math>&gt;3</math> mm ancak iç çapı <math>\leq 4</math> mm</li><li>• 5 yaş ve üstü çocuklar: Koroner arterin lokalize dilatasyonu <math>&gt;4</math> mm veya bir segmentin iç çapı varsa komşu segmentin ölçümünün <math>&lt;1,5</math> katı</li></ul>
Orta anevrizma: Z skoru $\geq 5 < 10$ veya mutlak ölçüm $<8$ mm	Orta anevrizmalar: <ul style="list-style-type: none"><li>• 5 yaş altı çocuklar: koroner arterin iç çapı <math>&gt;4</math> mm ila <math>&lt;8</math> mm arası</li><li>• Çocuklar <math>\geq 5</math> yaş: koroner arterin iç çapı segment komşu segmentin 1,5-4 katı büyüklüğünde</li></ul>
Büyük veya Dev anevrizma: Z skoru $\geq 10$ veya mutlak ölçüm $\geq 8$ mm	Büyük anevrizmalar: <ul style="list-style-type: none"><li>• 5 yaş altı çocuklar: iç çapı <math>\geq 8</math> mm</li><li>• <math>\geq 5</math> yaş çocuklar: koroner arter segmentinin iç çapı <math>&gt;</math> Bitişik segmentin 4 katı</li></ul>

## 2.9. TEDAVİ

### 2.9.1. İntravenöz immünoglobulin (IVIG)

KH tanısı konduğunda ilk 10 gün içinde IVIG (2 g/kg) 10-12 saatte IV infüzyon şeklinde uygulanması önerilmektedir (1). Tanısı EKO değerlendirilmesi ile doğrulanmış KH olgularının %10-15 kadarı AHA tanı kriterlerini karşılamamaktadır. AHA hazırlamış olduğu inkomplet KH tanı kılavuzuna göre (Şekil 2.1) kriterlerden dördünü karşılayan hastalarda da yüksek dozda IVIG (2 g/kg) uygulanmasını önermektedir.

Tedavinin zamanında başlanması KAL görülme sıklığını büyük ölçüde azalttığı için KH'da erken tanı konması çok önemlidir. IVIG, ateşin başlangıcını takiben 10 gün içerisinde

uygulandığında hem en etkin sonucun alınmasını sağlamakta hem de KAA oluşum riskini %20-25'ten %3-5'e kadar azaltmaktadır (64, 65). Etkili başlangıç tedavisi, asetilsalisilik asit (ASA) ile birlikte 2 g/kg yüksek doz IVIG'in tek bir infüzyonundan oluşur (18).

IVIG tedavisi zamanında uygulansa bile hastaların %20 kadarında tekrarlayan veya inatçı ateş gelişmektedir. İlk IVIG uygulanmasından sonra 36 saat içinde ateşin tekrarlaması veya ateşin devam etmesi durumu IVIG direnci olarak tanımlanmaktadır. Literatürde IVIG başlama zamanının gecikmesi artmış eritrosit sedimentasyon oranı (ESR), azalmış hemoglobin ve trombosit düzeyleri, oral mukozal değişiklikler, servikal lenfadenopati, ekstremitelerde ödem gibi çeşitli faktörler IVIG direnci açısından risk faktörleri olarak belirtilmiştir (66). Sekellerin önlenmesi açısından bu çocuklara ikinci doz IVIG verilmesi önerilmektedir. IVIG sonrasında tedaviye sekonder ESR yükselmeleri, tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılmasını kısıtlamaktadır (67).

## **2.9.2. Asetilsalisilik asit (ASA)**

Orta doz (30-50 mg/kg/gün) veya yüksek doz (80 ila 100 mg/kg/gün) ASA ABD, Japonya ve Batı Avrupa'da genellikle hasta ateşsiz olana kadar kullanılmaktadır. IVIG ile birlikte düşük doz (3-5 mg/kg/gün) ya da yüksek doz(>30 mg/kg/g) ASA başlanması arasında KAL insidansı, hastanede kalış veya ateş süresi bakımından istatistiksel bir fark olmadığı ayrıca herhangi bir ASA dozunun KAL gelişimini azaltacağına dair açık bir kanıt bulunmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (66, 68). Ayrıca yüksek doz ASA'da görülen potansiyel toksisitelerden kaçınmak için orta dozda ASA verilmesi önerilir. Doza bakılmaksızın ASA ve IVIG standart başlangıç tedavisi olmaya devam etmektedir. ASA genellikle hastalığın akut fazında her 6 saatte bir planlanır. Bazı klinisyenler ateş düştükten sonra bile ASA tedavisini 14. gününe tamamlamaktadır. Akut fazdan sonra antitrombosit etki için çocuklarda düşük dozda (3-5 mg/kg) ASA'ya geçilir. Hastalar iyileşme aşamasına kadar düşük dozda ASA almaya devam eder. Tedaviye devam etme veya tedaviyi bırakma kararı genellikle KAL oluşma riski olarak görülen yaklaşık 6-8 haftalık takip periyodunda verilir. Tedavi direnci açısından yüksek risk altında olan ve/veya koroner sekeli olan hastalar, yardımcı tedavilerden fayda görebilir (67).

## **2.9.3. IVIG ve ASA'ya dirençli olgularda adjuvan tedaviler**

### **2.9.3.1. Kortikosteroidler**

Etkisinin kısa süre içinde ortaya çıkması, güçlü antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle çoğu vaskülitte kullanılmaktadır. KH'da kullanımları tartışmalı olsa da ortaya çıkan veriler,

KAL gelişimi açısından özellikle yüksek risk altındaki hastaların, IVIG ve ASA ile birlikte yardımcı tedavi olarak kortikosteroidlerin erken kullanımından fayda görebileceğini düşündürmektedir (18).

KH'da kortikosteroid (KS) kullanımını değerlendiren çalışmalarda doz, süre ve kullanım zamanlaması açısından farklılıklar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, pulse steroid tedavisi (69, 70) ile steroid idame doz tedavisinin KAL insidansında anlamlı bir fark göstermediği bildirilmiştir (71, 72). Akut fazda KS'lerin erken kullanımının IVIG dirençli vakalarda faydalı olduğu bildirilmiştir (73). KAL açısından daha yüksek risk taşıyan hastalarda da erken KS tedavisinin büyük fayda sağladığı çalışmalarda bildirilmiştir (69, 71-74). Güncel AHA kılavuzları, yüksek riskli hastalarda birincil tedavi olarak veya IVIG'e dirençli vakalarda daha uzun süreli KS tedavisinin düşünülebileceğini belirtmektedir (1).

### **2.9.3.2. Tümör nekroz faktörü (TNF) inhibisyonu**

TNF ve IL-1 beta, vasküler endotel hücre hasarında ve akut KH'da görülen KAL'nda rol oynamaktadır. Birkaç çalışmada, KH'nın akut fazı sırasında ya birincil tedavisinde ya da IVIG'e dirençli olguların tedavisinde TNF blokajının potansiyel yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir. İnflximabın ateş ve hastanede kalış süresini kısalttığı, akut faz reaktanlarının normalleşmesine yardımcı olduğu ancak KAL'larına etkisi olmadığı bildirilmiştir (75, 76).

### **2.9.3.3. İnterlökin 1 inhibisyonu**

Birkaç küçük vaka çalışması, dirençli KH tedavisinde anakinranın (IL-1 reseptör antagonisti) faydalı olduğunu bildirmiştir (77, 78).

### **2.9.3.4. Kalsinörin inhibisyonu**

Hamada ve ark.larının IVIG kullanılan standart tedavi ile IVIG artı siklosporinin birlikte kullanıldığı yüksek riskli hastaları kıyasladığı randomize kontrollü çalışmasında Siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri, birincil tedaviye yardımcı olarak veya IVIG'e dirençli vakalarda tedavide yararlı olabileceğini tek başına KAL insidansının azaldığını, yan etki insidansında herhangi bir artış olmadığını bulmuşlardır (79).

### **2.9.3.5. Diğer tedaviler**

Dirençli KH'lı hastalarda plazma değişimi, siklofosamid, metotreksat ve rituksimab gibi birçok immünoşüpresif ajanın etkili olduğu rapor edilmiştir (80-82). Toksikite riskleri ve prospektif klinik çalışmaların eksikliği göz önüne alındığında, bu ajanların kullanımı

yaygın değildir (34). Nozawa ve ark.larının dirençli KH'lı ve tosilizumab ile tedavi edilen 4 olgudan 2'sinde ilerleyici dev koroner arter anevrizması geliştiğini bildirmişlerdir (83).

#### **2.9.3.6. Trombozun önlenmesi**

KAL olmayan KH olgularına, hastalığın akut fazı boyunca düşük dozda ASA tedavisi verilmekte olup 6-8 haftalık takibinde EKO değerlendirilmesinde olumsuz bir değişim görülmediğinde ASA tedavisi sonlandırılabilir. Küçük KAL'u olan hastalarda düşük dozda ASA tedavisine devam edilirken, orta büyüklükte anevrizmaları olanlarda ASA ile birlikte klopidoğrel (ADP reseptör antagonisti) ile tedavi sürdürülmektedir. Dirençli anevrizmalı (mutlak boyut  $\geq 8$  mm) çocuklarda ise, antitrombosit bir ajanın yanı sıra antikoagülan tedavi (örn. Warfarin veya Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin) ile tedavi planlanmaktadır (18).

#### **2.9.3.7. Moleküler hidrojen gazının (H<sub>2</sub>) potansiyel rolü**

Oksidatif stres, inflamasyon ve serbest radikallerin üretimi, KH'nın patogenezinde ve KAL oluşumunda önemli rol oynayan birbirine bağlı süreçlerdir (84). Moleküler H<sub>2</sub>'nin oksidatif stresi azaltarak çeşitli hastalıklarda faydalı etkiler gösterdiği rapor edilmiştir. Bu hastalıklar arasında romatoid artrit (RA), atopik dermatit (AD), saman nezlesi, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), COVID-19, MİS-C, inme, depresyon, demans, Dressler sendromu, subaraknoid kanama, miyokard enfarktüsü, kronik böbrek hastalığı, sepsis, hemorajik şok ve çeşitli kanserler yer alır (85).

#### **2.9.3.8. Cerrahi**

Çocuklarda koroner arter bypass ameliyatı nadir olarak yapılsa da KH çocuklarda koroner arter bypass ameliyatının en sık endikasyonlarından biridir. Kwak ve ark.larının koroner arter baypas greftlemesinden sonra greft açıklığı da dahil olmak üzere uzun vadeli klinik sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada, ameliyat sonrası tek foton emisyonlu BT bulguları, ameliyat öncesi tek foton emisyonlu BT ile karşılaştırıldığında perfüzyonun arttığını ve koroner arter bypass greftlemenin koroner lezyonları olan çocuklarda iyi bir cerrahi seçenek olarak bildirmişlerdir (86).

### **2.10. PROGNOZU**

Küçük çocuklarda koroner arterlerde genişleme, anevrizma, darlık ve hatta tıkanma gibi lezyonlara neden olan KH'nın akut döneminde, koroner arterlerde endotel disfonksiyonu ve sklerotik vasküler değişiklikler gözlemlenebilmektedir. KH'nın uzun

dönem prognozunda ateroskleroz gelişimi açısından CRP, inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres gibi risk faktörleri yer almaktadır. KH'nın vasküler sekeli olarak görülen morfolojik ve fonksiyonel endotel disfonksiyonu, KH olan hastalarda aterosklerozun erken gelişimini nedeni olarak görülmektedir (87).

KH'lı çocuklarda gelişen KAL, KAA (özellikle büyük anevrizmalar), miyokard enfarktüsü (MI), kalp yetmezliği ve hatta ölüm gibi çeşitli komplikasyonlara neden olabilir (88).



## **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

### **3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE AMACI**

Bu çalışma retrospektif kesitsel ve olgu-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Çalışmanın amacı Kawasaki Hastalığı olan çocukların klinik özelliklerini ve tedavi yöntemlerini analiz etmek, koroner arter tutulumu ve uzun dönem etkilerini değerlendirmektir.

### **3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK İLKELERİ**

Bu araştırma için Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan ...../..... proje numarası ile onay alınmıştır (Ek 1). Araştırma süresince hasta gizliliği ve kişisel haklarına saygı gibi etik kurallar çerçevesinde çalışmalar yürütülmüştür.

### **3.3. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ZAMANI**

Araştırma, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde Ocak 2015 - Nisan 2024 tarihleri arasında Kawasaki Hastalığı tanısı alan olguların hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtlarının geriye dönük olarak incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir.

### **3.4. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ**

Araştırmanın evrenini İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde Ocak 2015 - Nisan 2024 tarihleri arasında Kawasaki hastalığı tanısı ile tedavisi ve takibi yapılan 18 yaşından küçük çocuklar oluşturmuştur. Örneklem büyüklüğü Raosoft programı kullanılarak vaka sayısı 110 olarak hesaplanmış (hata payı: %5, güven düzeyi: %95) ve çalışmaya toplam 113 hasta dahil edilmiştir.

#### **3.4.1. Çalışmaya alınma kriterleri**

- 0-18 yaş arası olmak
- KH tanısı almış olmak
- En az süre 3 ay süre Pediatrik kardiyolojik değerlendirilmesinin yapılmış olması

### 3.4.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak
- Konjenital kalp hastası olmak
- Dosya kayıtlarının eksik olması

### 3.4.3. Kawasaki hastalığı tanı kriterleri

Kawasaki Hastalığı tanısı American Heart Association (AHA) tanı kriterlerine göre konulmuştur (Tablo 2.1) (1).

## 3.5. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Veri toplama aracı olarak, literatür taraması sonrasında araştırmacılar tarafından geliştirilen çalışmaya dahil edilen Kawasaki Hastalıklı çocukların sosyodemografik (yaşı, cinsiyeti) ve klinik (tanıyı alma yaşı ve mevsimsel zamanı, tanı anındaki ateş süresi, tanı kriterlerinin varlığı/yokluğu, tanının komplet/inkomplet (atipik) olması, klinik semptom ve bulguları) özellikleri, aldıkları tedavi (IVIG, asetilsalisilik asit (ASA) steroid.siklosporin), tedavi başlama zamanı, dozu ve süresi ile rekürrens varlığı dosya kayıtlarından incelendi. Laboratuvar tetkiklerinden WBC, hemoglobin (Hgb), NEU, lenfosit sayısı (LYM), trombosit sayısı (PLT), ortalama trombosit hacmi (MPV), eozinofil (EOS) ve monosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, CK-MB, troponin T, serum proBNP, albümin, total protein, total bilirubin, indirekt bilirubin, ALT, aspartat aminotransferaz (AST) ile idrarda piyüri değerleri kaydedildi. Ekokardiyografi raporlarından hastaların sol ana koroner arter (LMCA), sol inen arter (LAD) ve sağ koroner arter (RCA) ölçümleri ve z skorları kullanılarak AHA kriterlerine göre koroner arter tutulumu varlığı değerlendirildi. Koroner arter tutulumu uzun dönem etkileri açısından 2 yıl ve üzerinde takipli hastaların ekokardiyografileri incelendi.

EKO da kullanılan materyal ve metod: Ekokardiyografik değerlendirme Philips Epic 7C cihazı ile S5-1 lineer probu kullanılarak standart pozisyon ve tekniklere uygun olarak Pediatrik kardiyolog tarafından yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine uygun şekilde kalbin apikal görüntülerinde biplane Simpson yöntemi yardımıyla hesaplanan Ejeksiyon Fraksiyonu (EF), KF, IVSs, LVIDs, LVPws değerleri incelendi. Diastolik fonksiyonları değerlendirmek için kullanılan IVSD, LVIDD, LVESD gibi parametreler için M-Mode kullanıldı. Ek olarak Doku Doppler Görüntülemesi ile sol ventrikül lateral duvarla, interventriküler septumdaki akım hızları ölçüldü. EKO tetkik sıklığı ise ilk tanı anında,

sonrasında ise 1. ay, 3. ay, 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve en son 5. yıl olmak üzere toplamda 7 kez uygulandı.

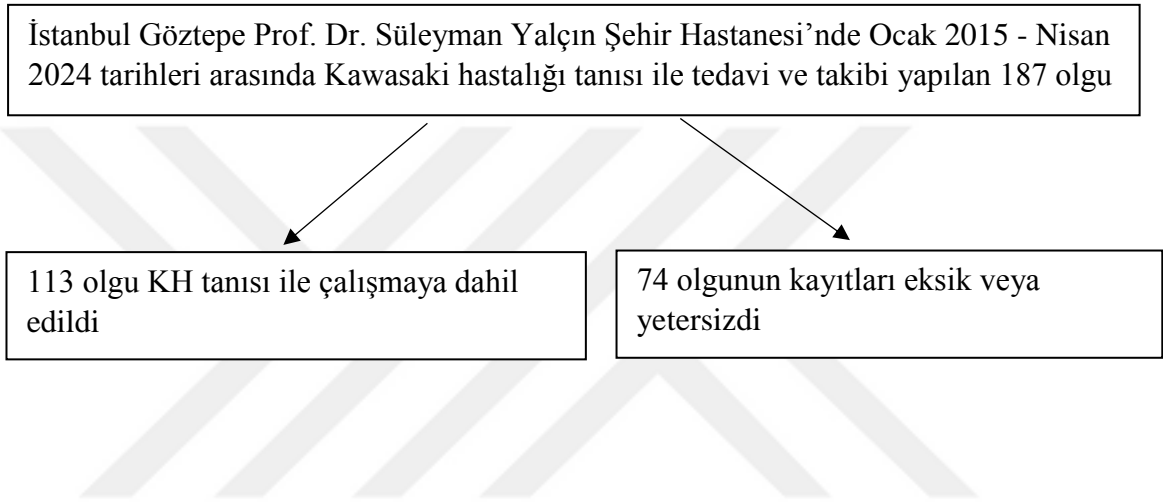
İVIG direnci ilk İVIG dozundan 36 saat sonra vücut ısısının 38C üzerinde seyretmesi durumunda tanımlandı.

### **3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

İstatiksel analizler IBM SPSS versiyon 25.0 for Windows istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlardan (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum, sayı, oran) yararlanıldı. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, ikiden fazla grup karşılaştırmasında One Way Anova testi, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal wallis testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı.  $P < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Kawasaki hastalığı tanısı ile tedavi ve takibi yapılan geriye dönük incelemesinde 18 yaş altı 187 olgunun 113'ü çalışmaya dahil edildi.



Çalışmamıza katılan olguların %58,4'ü(n=66) erkek idi. Çocukların KH tanı alma yaş ortalaması  $43,2 \pm 34,7$  ay olup, en sık başvuru kış mevsiminde (%41,6;n=47) idi. Çocukların tanı anındaki ortalama ateş süreleri ise  $7,58 \pm 3,12$  gündü. Hastaların %60,2'si (n=68) komplet KH, %39,8(n=45) inkomplet KH tanılı olup, %15,9'(n=18)inde koroner arter tutulumu ve sadece %4,4'ünde rekürrens varlığı saptandı. Koroner arter tutulumu oranı kızlarda (%21,3) erkeklere (%12,1) göre daha fazla görüldü(Tablo 4.1).

**Tablo 4.1. KH tanılı olguların cinsiyete göre tanımlayıcı özellikleri (n=113).**

Özellikler		Kız (n=47)		Erkek (n=66)		Toplam (n=113)	
		n	%	n	%	n	%
<b>Cinsiyet</b>		47	41,6	66	58,4	113	100
<b>Tanı yaşı</b>		46,8±41,5		40,6±29,0		43,2±34,7	
<b>Tanıyla aldığı mevsim</b>	Kış	21	44,7	26	39,4	47	41,6
	İlkbahar	9	19,1	21	31,8	30	26,5
	Yaz	10	21,3	10	15,2	20	17,7
	Sonbahar	7	14,9	9	13,6	16	14,2
<b>Tanı anındaki ateş süresi (gün)</b>		7,83±2,92		7,41±3,26		7,58±3,12	
<b>Tanı tipi</b>	Komplet	28	59,6	40	60,6	68	60,2
	İnkomplet	19	40,4	26	39,4	45	39,8
<b>Koronar arter tutulumu</b>		10	21,3	8	12,1	18	15,9
<b>Rekürrens varlığı</b>		1	2,1	4	6,1	5	4,4

Araştırmamıza dahil edilen KH tanılı olguların yapılan klinik değerlendirmesinde tanı anında en sık saptanan fizik muayene bulguları sırasıyla ateş n=113(%100), mukokutanöz bulgular n=92(%81,4), döküntü n=87 (%77), konjoktivit n=86(%76,1) idi. Olguların klinik bulguları Tablo 4.2’de, laboratuvar bulguları ise Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2. KH tanılı olguların klinik bulguları (n=113).**

Klinik semptom ve bulguları		n (113)	%
<b>Ateş</b>		113	100
<b>Mukokutanöz bulgular</b>		92	81,4
	Çilek dil	64	56,6
	Dudakta çatlama	70	61,9
<b>Döküntü</b>		87	77,0
	Morbiliform döküntü	3	2,7
	Hedef benzeri döküntü	27	23,9
	Maküler döküntü	85	75,2
	BCG skar etrafında döküntü	16	14,2
	Rash	14	12,4
<b>Konjoktivit</b>		86	76,1
<b>Lenfadenopati</b>		86	76,1
<b>Ekstremitelerde değişim</b>		78	69,0
	Palmar ödem	43	38,1
	Parmaklarda soyulma	41	36,3
	Endurasyon	13	11,5

**Tablo 4.3. KH tanılı olguların laboratuvar bulguları (n=113).**

WBC (Ort±SS)	16969,9±12594,8
HGB (Ort±SS)	10,2±1,2
PNL (Ort±SS)	10126,2±5785,7
Lenfosit (Ort±SS) (uL)	4023,2±3041,4
Trombosit (Ort±SS) (mm <sup>3</sup> )	447128,3±171629,5
MPV (Ort±SS) (fL)	7,4±1,5
Eozinofil (Ort±SS) (hücre/mcL)	292,8±404,3
Monosit (Ort±SS) (hücre/mcL)	1051,2±589,3
CRP (Ort±SS) (mg/L)	82±49,2
Sedimentasyon (Ort±SS) (mm/saat)	65,9±31,1
Albumin (Ort±SS) (g/dL)	3,5±0,6
Total Protein (Ort±SS) (g/dL)	6,6±0,9
Total Bilirubin (Ort±SS) (g/dL)	0,4±0,4
İndirekt Bilirubin (Ort±SS) (g/dL)	0,2±0,1
ALT (Ort±SS) (U/L)	48,9±7,2
AST (Ort±SS) (U/L)	51,3±5,9
Sodyum (Ort±SS) (mEq/L)	134,6±2,7
Kalsiyum (Ort±SS) (mg/dL)	8,9±0,6
Piyüri n(%)	62(54,9)

Çalışmamıza katılan olguların KH tanısında AHA'nın yayınladığı kılavuzda yer alan 5 tanı kriteri (Tablo 2.1) değerlendirilmiştir. Buna göre çocukların ateş semptomuyla birlikte %21,2'si tüm tanı kriterlerini, %38'i 4 tanı kriterini, %24,8'i 3 tanı kriterini ve %16'sı 2 tanı kriterini karşıladığı görüldü (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4. AHA tanı kriterleri kılavuzuna göre olgularımızda klinik bulguların birliktelik oranı (n=113).**

Kriterler	Hasta Sayısı		Toplam		
	n	%	n	%	
<b>Tüm kriterlerin varlığı (Ateş, mukozal değişiklikler, konjoktivit, polimorf döküntü, ekstremitte değişiklikleri, lenfadenopati (LAP))</b>	24	21,2	24	21,2	
<b>Ateş + 4 kriterin varlığı</b>	Mukozal değişiklikler, konjoktivit, polimorf döküntü, ekstremitte değişiklikleri	31	27,4	43	38
	Mukozal değişiklikler, konjoktivit, polimorf döküntü, LAP	7	6,1		
	Mukozal değişiklikler, konjoktivit, ekstremitte değişiklikleri, LAP	3	2,7		
	Konjoktivit, polimorf döküntü, ekstremitte değişiklikleri, LAP	2	1,8		
	Mukozal değişiklikler, konjoktivit, polimorf döküntü	3	2,7	28	24,8

<b>Ateş + 3 kriterin varlığı</b>	Mukozal değişiklikler, konjoktivit, ekstremitte değişiklikleri	2	1,8		
	Mukozal değişiklikler, konjoktivit, LAP	5	4,4		
	Konjoktivit, polimorf döküntü, LAP	6	5,3		
	Konjoktivit, ekstremitte değişiklikleri, LAP	2	1,8		
	Ateş, mukozal değişiklikler, ekstremitte değişiklikleri, LAP	7	6,1		
	Mukozal değişiklikler, polimorf döküntü, ekstremitte değişiklikleri	1	0,9		
	Mukozal değişiklikler, polimorf döküntü, LAP	2	1,8		
<b>Ateş + 2 kriterin varlığı</b>	Konjoktivit, LAP	3	2,7	18	16
	Mukozal değişiklikler, LAP	5	4,4		
	Ekstremitte değişiklikleri, LAP	5	4,4		
	Mukozal değişiklikler, ekstremitte değişiklikleri	3	2,7		
	Mukozal değişiklikler, polimorf döküntü	2	1,8		

### Ekokardiyografi bulguları:

Kawasaki hastalığı tanıli hastalarımızın (n=113) EKO incelemeleri değerlendirildiğinde tüm hastaların tanı anı, 1. ay ve 3. ay EKO değerlendirilmeleri yapılmıştı. 98 hastanın 6. ay, 78 hastanın 1. yıl, 74 hastanın 2. yıl ve 26 hastanın ise 5. yıl EKO değerlendirilmesi yapılmıştı. Olguların 19'unda z skoru >2 olup koroner arter tutulumu saptandı. Bu olguların 19'unda tanı anında koroner arter tutulumu varken, 1'inde ise 3. Ay EKO değerlendirilmesinde KAL geliştiği görüldü.

Çalışmaya dahil edilen çocukların 19(%15,9)'unda tanı anında LMCA/LAD/ RCA arterlerde tutulum mevcuttu. KAL'larının zaman içindeki değişim oranları Tablo 4.5 gösterilmiştir.

**Tablo 4.5. Koroner arter lezyon sıklığı ve zaman içerisindeki değişimi.**

EKO zamanı	KAL n (%)			
	Var			Yok
	Tek arter	3 arter	Toplam	
<b>Tamda (n=113)</b>	7(6,2)	12(10,6)	19(16,8)	94 (83,2)
<b>1. ayda (n=113)</b>	6(5,4)	11(9,6)	17(15)	96 (85)
<b>3. ayda (n=113)</b>	2(1,8)	7(6,1)	9(7,9)	104(92,1)
<b>6. ayda (n=98)</b>	1(1)	3(3)	4(4)	94(96)
<b>1.yıl (n=78)</b>	1(1,3)	1(1,3)	2(2,6)	76(97,4)
<b>2.yıl (n=74)</b>	1(1,4)	1(1,4)	2(2,8)	72(97,2)
<b>5. yıl (n=26)</b>	1(3,8)	1(3,8)	2(7,6)	24(92,4)

Olgular tanı anında koroner arterin hangi dalında tutulum olduğuna göre değerlendirildiğinde tanı anında 19 olgunun 16 (%14,1)'sında LMCA'da 13 olguda LAD'

de, 14 olguda ise RCA da lezyon saptandı. 1 olguda ise ilk tanıda KAL yokken 3. Ayında rekürres saptanmış olup hem LMCA, RCA ve LAD lezyonu geliştiği görüldü. Bu olgunun 5. Yıl değerlendirilmesinde LMCA ve LAD z skoru 2,5-5, RCA ise 5-10 arasında devam etmekteydi. Olgularımız hiçbirinde LCX arterinde tutulum saptanmadı. Koroner arter lezyonu olan olguların tanı ve takibi süresince korner arter z skorları Tablo. 4.6 da ve oranları Tablo 4.7 de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



Tablo 4.6. KAL olan olguların EKO ile KA z skor sonuçları(n=19).

Olgu	Yaş(ay)	Cinsiyet	KAL	EKO1(Tanı anında)	EKO2(1. Ay)	EKO3(3. Ay)	EKO4(6. Ay)	EKO5(1. Yıl)	EKO6(2. Yıl)	EKO7(5. Yıl)
1.	8	K	LMCA	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
			LAD	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
			RCA	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2	<2
2.	8	K	LMCA	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	>2,5-<5	>2,5-<5	>2,5-<5
			LAD	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
			RCA	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2
3.	9	K	LMCA	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2
			LAD	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2
			RCA	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2
4.	53	K	LMCA	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2	-
			LAD	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2	-
			RCA	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2	-
5.	50	K	LMCA	<2	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	-	-
			LAD	<2	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	-	-
			RCA	<2	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	-	-
6.	4	E	LMCA	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2	-
			LAD	>2,5-<5	>2,5-<5	<2	<2	<2	<2	-
			RCA	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2	-
7.	33	E	LMCA	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2
			LAD	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2
			RCA	>2,5-<5	>2,5-<5	>2,5-<5	>2,5-<5	<2	<2	<2
8.	21	K	LMCA	<2	<2	>2-<2,5	>5-<10	>5-<10	>2,5-<5	>2,5-<5
			LAD	<2	<2	>2-<2,5	>2,5-<5	>2,5-<5	>2,5-<5	>2,5-<5
			RCA	<2	<2	>2-<2,5	>5-<10	>5-<10	>5-<10	>5-<10
9.	46	E	LMCA	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2	<2	<2
			LAD	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2	<2	<2
			RCA	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2	<2	<2
10.	52	E	LMCA	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2
			LAD	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2
			RCA	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2

**Tablo 4.6 (Devam). KAL olan olguların EKO ile KA z skor sonuçları(n=19).**

Olgu	Yaş(ay)	Cinsiyet	KAL	EKO1(Tanı anında)	EKO2(1. Ay)	EKO3(3. Ay)	EKO4(6. Ay)	EKO5(1. Yıl)	EKO6(2. Yıl)	EKO7(5. Yıl)
11.	30	K	LMCA	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	-	-	-
			LAD	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	-	-	-
			RCA	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	-	-	-
12.	62	K	LMCA	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2	<2	-
			LAD	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2	<2	-
			RCA	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2	<2	-
13.	9	E	LMCA	<2	<2	<2	<2	<2	<2	-
			LAD	<2	<2	<2	<2	<2	<2	-
			RCA	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	-
14.	43	K	LMCA	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	-
			LAD	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	-
			RCA	>2-<2,5	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	-
15.	14	K	LMCA	>2,5-<5	>2,5-<5	<2	<2	-	-	-
			LAD	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	-	-	-
			RCA	>2,5-<5	>2,5-<5	<2	<2	-	-	-
16.	11	E	LMCA	>2,5-<5	>2,5-<5	<2	<2	<2	-	-
			LAD	<2	<2	<2	<2	<2	-	-
			RCA	<2	<2	<2	<2	<2	-	-
17.	15	E	LMCA	<2	<2	<2	<2	<2	<2	-
			LAD	>2,5-<5	>2,5-<5	<2	<2	<2	<2	-
			RCA	<2	<2	<2	<2	<2	<2	-
18.	5	K	LMCA	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	-	-
			LAD	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	-	-
			RCA	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	-	-
19.	82	E	LMCA	>2,5-<5	>2,5-<5	<2	<2	<2	<2	<2
			LAD	>2-<2,5	>2,5-<5	<2	<2	<2	<2	<2
			RCA	>2-<2,5	>2-<2,5	<2	<2	<2	<2	<2

**Tablo 4.7. Koroner arterlerin zaman içerisinde z skor oranları.**

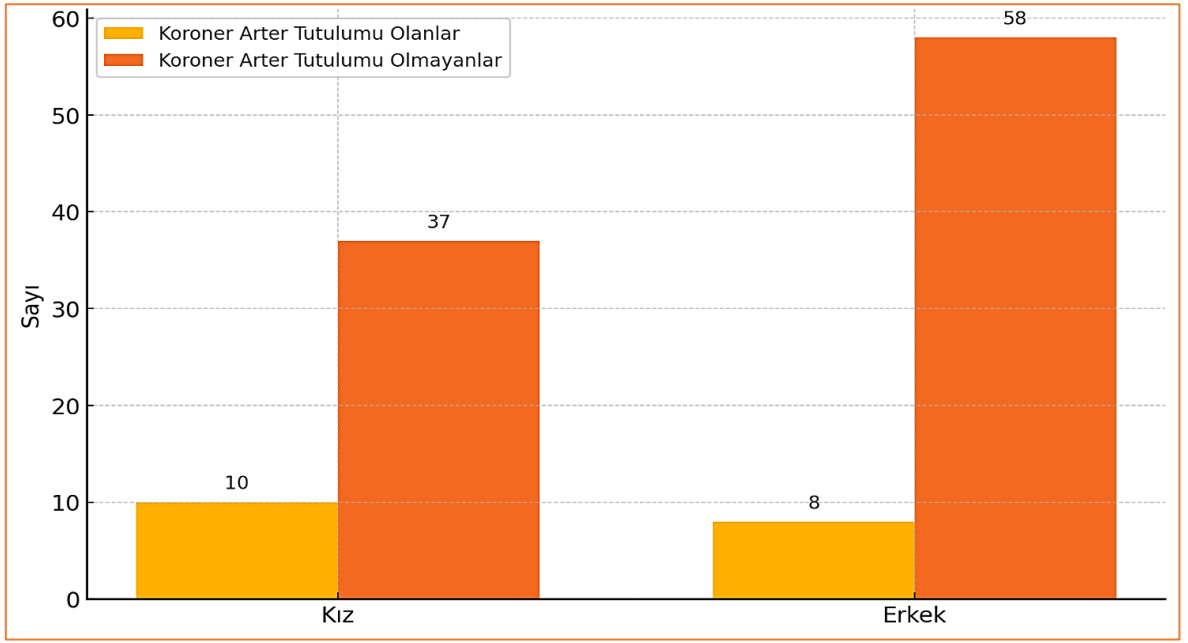
Arter	EKO zamanı	Z skoru <2*		Z skoru 2-2,5**		Z skoru 2,5-5***		Z skoru >5****	
		n	%	n	%	n	%	n	%
LMCA	Tanıda (n=113)	97	83,2	12	10,6	4	3,5	0	0
	1. ayda (n=113)	99	87,7	10	8,8	4	3,5	0	0
	3. ayda (n=113)	104	92,8	6	5,3	2	1,7	0	0
	6. ayda (n=98)	94	96	2	2	1	1	1	1
	1.yıl (n=78)	77	98,7	1	1,3	0	0	1	1,3
	2.yıl (n=74)	72	97,4	1	1,3	1	1,3	0	0
	5. yıl (n=26)	24	92,4	1	3,8	1	3,8	0	0
LAD	Tanıda (n=113)	100	88,6	11	9,7	2	1,7	0	0
	1. ayda (n=113)	103	91,3	8	7	3	2,7	0	0
	3. ayda (n=113)	106	93,7	7	6,3	0	0	0	0
	6. ayda (n=98)	95	97	2	2	1	1	0	0
	1.yıl (n=78)	77	98,7	0	0	1	1,3	0	0
	2.yıl (n=74)	73	98,6	0	0	1	1,4	0	0
	5. yıl (n=26)	25	96,2	0	0	1	3,8	0	0
RCA	Tanıda (n=113)	99	87,6	12	10,6	2	1,8	0	0
	1. ayda (n=113)	100	88,5	11	9,7	2	1,8	0	0
	3. ayda (n=113)	105	93	7	6,1	1	0,9	0	0
	6. ayda (n=98)	94	95	2	2	1	1	1	1
	1.yıl (n=78)	77	98,7	0	0	0	0	1	1,3
	2.yıl (n=74)	73	98,6	0	0	0	0	1	1,4
	5. yıl (n=26)	25	96,2	0	0	0	0	1	3,8

LMCA: Sol ana koroner arter, LAD: Sol inen arter RCA: Sağ koroner arter

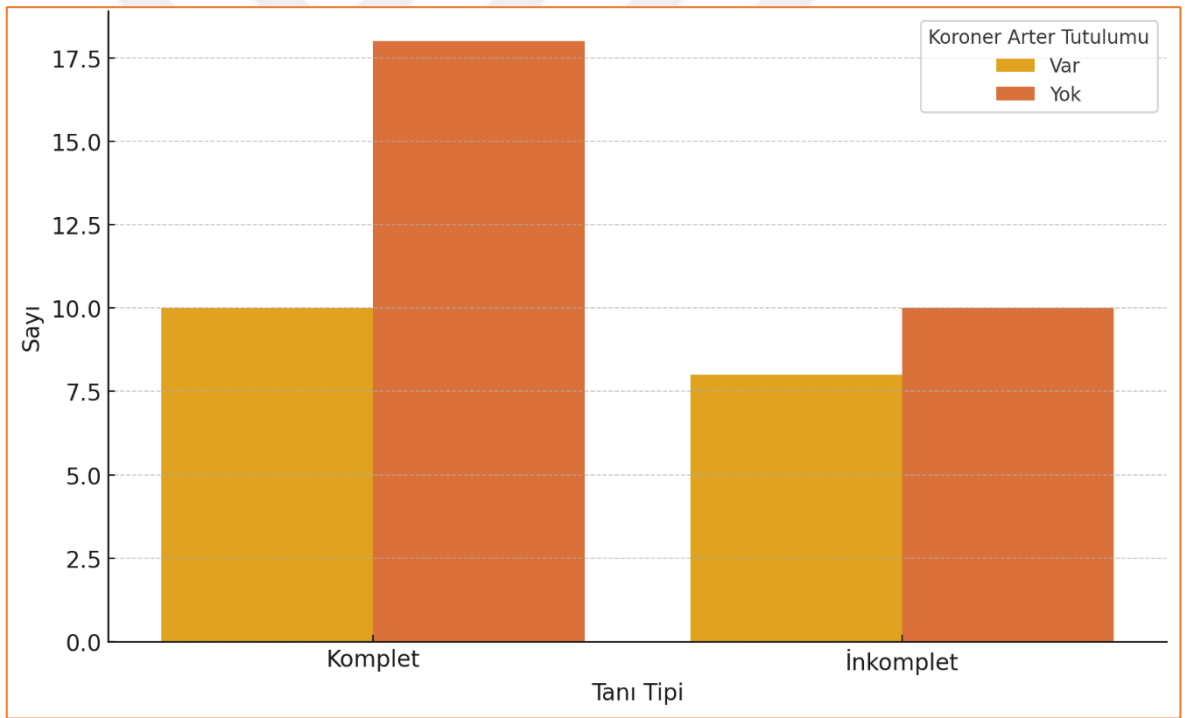
\*:Dilatasyon yok, \*\*:Sadece dilatasyon, \*\*\*: Küçük anevrizma, \*\*\*\*:Orta veya büyük anevrizma

Çalışmamızda KH tanılı olgular komplet ve inkomplet KH olarak iki gruba ayrıldığında, komplet KH tanılı olguların kış ayında inkomplet KH tanısı olanlara göre daha fazla buna karşın yaz olanlarda inkomplet KH, komplet KH'na oranla daha fazla (p=0,026) idi. Komplet ve inkomplet KH tanısı olan olgularımız karşılaştırıldığında cinsiyet, tanı yaşı, tanı anındaki ateş süresi, koroner arter tutulumu ve rekkürens varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşın KH tanı tipi ile tanı mevsiminde anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (Tablo 4.8).

Olguların koroner arter tutulumu ile tanı tipi ve cinsiyet arasındaki ilişki şekil 4.1 ve 4.2 de verilmiştir.



Şekil 4.1. Cinsiyetlere göre koroner arter tutulumu dağılımı.



Şekil 4.2. Tanı tipine göre koroner arter tutulumu dağılımı.

Klinik semptom ve bulgular ile tanı türü arasındaki ilişki incelendiğinde ise; Konjktivit, mukokutanöz bulgular, çilek dil, dudakta çatlama, ekstremitelerde değişim, palmar ödem, döküntü ve maküler döküntü ( $p=0,000$ ) arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Komplet tanı türüne sahip KH'lı çocuklarda inkomplet tanı türüne sahip KH'lı çocuklara oranla daha fazla konjktivit, mukokutanöz bulgular, çilek dil, döküntü, ekstremitelerde değişiklikleri, palmar ödem, maküler döküntü görülmektedir. Ayrıca Kawasaki

tanı tipi ile laboratuvar bulguları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.8).

Çalışmamıza katılan KH'lı olgulara IVIG tedavisi semptomlar başladıktan ortalama  $8,7\pm 3,2$  gün sonra başlanmıştır, IVIG hastaların  $100(\%88,5)$ 'üne  $2 \text{ g/kg}$ ,  $13(\%11,5)$ 'üne  $1\text{g/kg}$  doz olarak verilmiştir. IVIG direnci hastaların  $17(\%15)$ 'inde saptanmıştır. ASA ise,  $n=87(\%77)$ 'sine  $80\text{-}100 \text{ mg/kg}$ ,  $n=26(\%23)$ 'sine  $30\text{-}50 \text{ mg/kg}$  dozda ortalama  $8,8\pm 3,2$  günde verilmiştir. Çocukların  $n=44(\%38,3)$ 'üne steroid,  $n=12(\%10,6)$ 'ine pulse steroid ve sadece  $n=2(\%1,8)$ 'ine siklosporin verilmiştir.

Çalışmamızda tedaviye yönelik özelliklerle tanı türü arasında ilişkinin varlığına baktığımızda, IVIG başlama zamanı ve dozu, ASA başlama zamanı ve dozu ve pulse steroid kullanımı ile tanı türü arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte inkomplet olanların komplet olanlara göre IVIG direncinin daha yüksek olduğu ( $p=0,045$ ) ve steroid tedavisini daha çok aldıkları ( $p=0,042$ ) bulunmuştur (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8. Tanı tipine göre Demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması (n=113).**

Özellikler		Komplet		İnkompert		p*
		n=68	%	n=45	%	
Tanı yaşı (ay) (Ort±SS)		42,4±3,5		44,5±3,5		0,567
Tanıda ateş süresi (gün)		7,7±0,4		7,4±0,4		0,600
Cinsiyet	Kız	28	41,1	19	42,2	1,000
	Erkek	40	58,9	26	57,8	
Tanı Mevsimi	İlkbahar	20	29,4	10	22,2	0,026
	Yaz	6	8,8	14	31,1	
	Sonbahar	11	16,1	5	11,1	
	Kış	31	45,5	16	35,5	
Koroner Tutulum		10	14,7	8	17,7	0,862
Rekurrens varlığı		3	4,4	2	4,4	1,000
Klinik Semptom ve Bulgular	Konjoktivit	64	94,1	22	48,8	0,000
	Mukokutanöz bulgular	66	97	26	57,7	0,000
	Çilek dil	46	67,6	18	40	0,007
	Dudakta çatlama	53	77,9	17	37,7	0,000
	Ekstremitelerde değişim	61	89,7	17	37,7	0,000
	Palmar ödem	41	60,2	2	4,4	0,000
	Parmaklarda soyulma	29	42,6	12	26,6	0,126
	Morbiliform döküntü	3	4,4	0	0	0,275
	Hedef döküntü	19	27,9	8	17,7	0,310
	Maküler döküntü	63	92,6	22	48,8	0,000

**Tablo 4.8 (Devam). Tanı tipine göre Demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması (n=113).**

Özellikler	Komplet		İnkomplet		p*	
	n=68	%	n=45	%		
<b>Klinik semptom ve bulgular</b>						
<b>BCG skar döküntü</b>	13	19,1	3	6,6	0,113	
<b>Rash</b>	11	16,7	3	6,6	0,226	
<b>Endürasyon</b>	10	14,7	3	6,6	0,313	
<b>Piyüri</b>	34	44,1	28	24,8	0,278	
<b>Laboratuvar bulguları</b>						
<b>Lökosit (Ort±SS) (hücre/mcL)</b>	17280,3±1847,5		16500,9±1053,8		0,653	
<b>Hemoglobin (Ort±SS) (g/dL)</b>	10,3±0,1		9,9±0,2		0,126	
<b>Nötrofil (Ort±SS) (uL)</b>	9662,9±692,7		10826,2±877,5		0,283	
<b>Lenfosit (Ort±SS) (uL)</b>	4069,6±377,1		3953,1±442,6		0,476	
<b>Trombosit (Ort±SS) (mm<sup>3</sup>)</b>	435000±18861,4		46455,6±28895,7		0,358	
<b>MPV (Ort±SS) (fL)</b>	7,45±0,2		7,3±0,2		0,812	
<b>Eozinofil (Ort±SS) (hücre/mcL)</b>	315,±47,9		258,4±62,7		0,107	
<b>Monosit (Ort±SS) (hücre/mcL)</b>	997,94±61,2		1131,8±103,9		0,493	
<b>CRP (Ort±SS) (mg/L)</b>	80,1±5,8		84,8±7,7		0,690	
<b>Sedimentasyon (Ort±SS) (mm/saat)</b>	66,93±4		64,3±4,2		0,913	
<b>Albumin (Ort±SS) (g/dL)</b>	3,5±0,1		3,4±0,1		0,409	
<b>Total Protein (Ort±SS) (g/dL)</b>	6,6±0,1		6,4±0,1		0,188	
<b>Total Bilirubin (Ort±SS) (g/dL)</b>	0,5±0,1		0,4±0,0		0,135	
<b>İndirekt Bilirubin (Ort±SS) (g/dL)</b>	0,2±0,0		0,2±0,0		0,062	
<b>ALT (Ort±SS) (U/L)</b>	57,7±10		43,1±8,1		0,292	
<b>AST (Ort±SS) (U/L)</b>	50,1±6,6		53,1±7,2		0,382	
<b>Sodyum (Ort±SS) (mEq/L)</b>	134,9±0,3		134,2±0,4		0,142	
<b>Kalsiyum (Ort±SS) (mg/dL)</b>	9±0,1		8,8±0,1		0,110	
<b>CK-MB (Ort±SS) (U/L)</b>	6,9±1,7		6,4±1,5		0,675	
<b>Troponin (Ort±SS) (ng/ml)</b>	1,8±0,2		3,1±1,2		0,262	
<b>IVIG başlama zamanı (gün) (Ort±SS)</b>	8,7±0,4		8,8±0,5		0,856	
<b>IVIG direnci</b>	6	8,8	11	24,4	0,045	
<b>ASA başlama zamanı (gün) (Ort±SS)</b>	8,7±0,4		8,9±0,5		0,653	
<b>ASA dozu</b>	30-50 mg/kg	11	16,1	15	33,3	0,058
	80-100 mg/kg	57	83,8	30	66,6	
<b>Steroid kullanımı</b>	14	20,5	18	40	0,042	
<b>Pulse steroid kullanımı</b>	4	5,8	8	17,7	0,062	

\*p≤0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızda, KAL ile bazı parametreleri karşılaştırdığımız Tablo 4.9 incelendiğinde, koroner arter tutulumunun varlığı ile cinsiyet, tanı yaşı, tanı sırasındaki ateş, tanı mevsimi, tanı tipi ve rekürrens varlığı ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki

bulunmazken, KAL olanların, tutulumu olmayanlara göre yaşının daha küçük olduğu bulunmuştur (p=0,015) (Tablo 4.9).

Araştırmamızda KAL ile klinik semptom ve bulgular arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Laboratuvar sonuçları ile koroner arter tutulum arasındaki ilişki incelendiğinde ise, WBC, PNL, lenfosit, PLT, MPV, eozinofil, monosit, CRP, sedimentasyon, total ve indirekt bilirubin, sodyum, kalsiyum ve CK-MB değerleri arasında anlamlı bir ilişki yokken hemoglobin, albümin, ALT, AST, troponin arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p≤0,05). Koroner arter tutulumu olanların olmayanlara göre hemoglobin ve albümin değerleri daha düşükken, ALT, AST ve troponin değerleri daha yüksektir (Tablo 4.9).

Kawasaki hastalığının tedavisinde kullanılan IVIG ve ASA'nın başlama zamanı ve dozu, pulse ve idame steroid dozu tedavisi ile KAL arasında bir ilişki bulunmazken, IVIG direnci ile KAL varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,006). KAL olanların olmayanlara göre IVIG direncinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9. Koroner Arter tutulum varlığına göre klinik, laboratuvar ve tedavi parametrelerinin karşılaştırılması (n=113).**

Özellikler		KAL Var		KAL Yok		p*
		n= 19	%	n=94	%	
Tanı yaşı (ay) (Ort±SS)		34,8±9,5		44,9±3,4		0,059
Tanda ateş süresi (gün)		8±0,7		7,5±0,3		0,307
Cinsiyet	Kız	10	55,5	37	38,9	0,294
	Erkek	9	44,5	57	61	
Tanı Mevsimi	İlkbahar	5	27,8	25	26,3	0,470
	Yaz	5	27,8	15	15,7	
	Sonbahar	1	0,9	15	15,7	
	Kış	7	6,2	40	42	
Rekürrens varlığı		1	5,5	4	4,2	0,587
Tanı tipi	Komplet	10	55,5	58	61	0,862
	İnkomplet	8	44,5	37	38,9	
Klinik Semptom ve Bulgular	Konjoktivit	13	72,2	73	76,8	0,764
	Mukokutanöz bulgular	14	77,7	78	82,1	0,742
	Çilek dil	8	44,4	56	58,9	0,379
	Dudakta çatlama	11	61,1	59	62,1	1,000
	Ekstremitelerde değişim	10	55,5	68	71,5	0,285
	Palmar ödem	6	33,3	37	39,8	0,853
	Palmarde soyulma	5	27,7	36	38,8	0,581
	Döküntü	14	77,7	73	76,8	1,000
	Hedef döküntü	2	11,1	25	26,3	0,233
	Maküler döküntü	13	72,2	72	75,7	0,769

**Tablo 4.9 (Devam). Koroner Arter tutulum varlığına göre klinik, laboratuvar ve tedavi parametrelerinin karşılaştırılması (n=113).**

Özellikler		KAL Var		KAL Yok		p*
		n= 19	%	n=94	%	
Klinik Semptom ve Bulgular	BCG skar döküntü	4	3,5	12	10,6	0,282
	Rash	3	2,7	11	9,7	0,695
	Endürasyon	2	1,8	11	9,7	1,000
	Piyüri	14	12,4	48	42,5	0,061
	EKG'de sinüs taşikardisi	0	0	4	3,5	1,000
<b>Lökosit (Ort±SS) (hücre/mcL)</b>		16751,1±1820,2		17011,4±1369,6		0,672
<b>Hemoglobin (Ort±SS) (g/dL)</b>		9,2±0,3		10,3±0,1		0,001
<b>Nötrofil (Ort±SS) (uL)</b>		11261,67±1647,8		9911±568,9		0,567
<b>Lenfosit (Ort±SS) (uL)</b>		3996,11±721,9		4028,3±313,3		0,724
<b>Trombosit (Ort±SS) (mm<sup>3</sup>)</b>		508111,1±39514		435573,7±17522,2		0,087
<b>MPV (Ort±SS) (fL)</b>		7,6±0,4		7,4±0,2		0,596
<b>Eozinofil (Ort±SS) (hücre/mcL)</b>		371,7±112,2		277,8±40		0,401
<b>Monosit (Ort±SS) (hücre/mcL)</b>		833,3±120,7		1092,5±61,1		0,079
<b>CRP (Ort±SS) (mg/L)</b>		84,7±14,8		81,4±4,8		0,896
<b>Sedimentasyon (Ort±SS) (mm/saat)</b>		71,4±7,2		64,8±3,2		0,288
<b>Albumin (Ort±SS) (g/dL)</b>		3,2±0,1		3,5±0,1		0,036
<b>Total Protein (Ort±SS) (g/dL)</b>		6,5±0,3		6,6±0,1		0,783
<b>Total Bilirubin (Ort±SS) (g/dL)</b>		0,5±0,1		0,4±0,1		0,185
<b>İndirekt Bilirubin (Ort±SS) (g/dL)</b>		0,2±0,0		0,2±0,0		0,860
<b>ALT (Ort±SS) (U/L)</b>		73,3±16,8		44,2±7,4		0,029
<b>AST (Ort±SS) (U/L)</b>		65,7±11,1		48,5±5,4		0,016
<b>Sodyum (Ort±SS) (mEq/L)</b>		133,9±0,7		134,8±0,3		0,459
<b>Kalsiyum (Ort±SS) (mg/dL)</b>		8,8±0,2		8,9±0,1		0,519
<b>CK-MB (Ort±SS) (U/L)</b>		4,3±1,2		7,1±1,4		0,394
<b>Troponin (Ort±SS) (ng/ml)</b>		5,3±2,9		1,8±1,1		0,031
<b>IVIG başlama zamanı (gün) (Ort±SS)</b>		9±0,7		8,7±0,3		0,411
IVIG dozu	1 g/kg	2	1,8	11	9,7	1,000
	2 g/kg	16	14,2	84	74,3	
<b>IVIG direnci</b>		7	38,8	10	10,5	0,006
<b>ASA başlama zamanı (gün) (Ort±SS)</b>		9±0,7		8,71±0,3		0,451
ASA dozu	30-50 mg/kg	2	11,1	24	25,2	0,237
	80-100 mg/kg	16	88,9	71	74,8	
<b>Steroid kullanımı</b>		7	38,8	25	26,3	0,424
<b>Pulse steroid kullanımı</b>		4	22,2	8	8,4	0,098

## 5. TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı sıklıkla beş yaşından küçük çocuklarda görülen bir vaskülitir. Gradoux ve ark.ları İsviçre’de yaptıkları çalışmada tanı yaşını ortalama 38,2 ay olarak saptamıştır (89). Ülkemizde ise KH’nın tanı yaşını ortalama 33,5-49,2 ay olarak bildiren çalışmalar mevcuttur (15, 90-94). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da KH tanı alma yaşı ortalama 43,2 ay olarak bulundu.

AHA Kawasaki hastalığının erkek çocuklarda daha fazla görüldüğünü (erkek/kız oranı ~ 1,5 -1,7/1) bildirmiştir (1). Makino ve arkadaşları bu oranı 1,34/1 (7), Ozeki ve ark. İse 1,37/1olarak bildirmiştir (95). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise erkek/kız oranı 1,18-1,87 arasında saptanmıştır (93, 96-99). Farklı olarak ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ise erkek/kız oranı 1/1 olarak bildirilmiştir (100). Çalışmamızda da literatüre benzer olarak erkeklerde görülme oranı kızlardan 1,4 kat daha fazla olduğu bulundu.

Kawasaki hastalığı, kış mevsiminde özellikle ocak ayında zirve yaptığı bilinmektedir (22). Burns ve ark.ları Japonya’da yaptıkları araştırmada KH her mevsimde görülmekle birlikte kış mevsiminde daha çok vakanın görüldüğünü bildirmiştir (101). Binnetoğlu ve ark.ları Kocaeli’nde en sık ilkbahar ve kış aylarında (97), Ülkemizde yapılan çalışmaların çoğunda da KH’nın kış mevsiminde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (102). (94, 98) Buna karşın Tekin yaptığı çalışmada, KH’nın en sık görüldüğü mevsimi ilkbahar (%31,9) olarak bildirmiştir (100). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak vakaların en sık görüldüğü mevsim kış mevsimi olup bunu ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimleri takip etmekteydi. Araştırmamızda ayrıca tanı mevsimi yaz olanlarda inkomplet KH’nın, komplet KH’na oranla daha fazla görüldüğü bulundu (p=0,026).

Kawasaki hastalığı klinik olarak tanı kriterlerinin en az dördünün varlığıyla birlikte beş gün ve üzerinde süren ateş ile tanı konmaktadır (18). Çalışmamızda tanı anında hastaların tümünde ateş mevcuttu. Tanı anında ateş süresi incelendiğinde Chbeir ve ark.ları 7 gün (103), Coşkan 7,1 gün (94), Koçak ve ark.ları (2021) 8,1 gün (92), Tekin (2023) 7,6 gün olarak bildirmiştir (100). Araştırmamızda da benzer şekilde olguların tanı anındaki ateş süresi ortalama 7,58±3,12 gündü. Kocagöz (2022) yaptığı çalışmada 5 tanı kriterinin de tümünü karşılayan hasta olmadığını, %12,2’sinin 4, %34,1’inin 3, %39’nun 2 ve %9,8’nin

sadece bir tanı kriterini karşıladığını bildirmiştir (93). Çalışmamızda da %21,2'si tüm tanı kriterlerini, %38 (n=43)'i 4 tanı kriterini, %24,8 (n=20)'i 3 tanı kriterini ve %16 (n=18)'sı 2 tanı kriterini karşıladığı görüldü.

Ateş haricindeki tanı kriterlerinin görülme sıklığına bakıldığında, Fernandez- Cooke ve ark.ları İspanya'da yaptıkları çalışmada, komplet KH tanılı hastalarda en sık oral mukozal değişikliklerin(%96.3) olduğu, sonrasında sırasıyla döküntü (%94,4), konjonktivit (%93,8), ekstremitte değişiklikleri (%81,5) ve LAP (%74,2) saptandığını bildirilmiştir (104). Koçak ve ark.ları çalışmalarında en sık görülen tanı kriterinin oral mukoza lezyonları (%89), konjonktivit (%88), lenfadenopati (%86), döküntü (%81) ve ekstremitte bulguları (%75) olduğunu bildirmiştir (92). Kocagöz yaptığı çalışmada tanı kriterleri arasında en sık orofaringeal/mukozal tutulum (%65,9), sonrasında sırasıyla lenfadenopati (%58,5), konjonktivit (%53,6), döküntü (%39) ve ekstremitte değişiklikleri (%21,9) olduğunu saptamıştır (93). Araştırmamızda da olgularımızda en sık saptanan bulgu literatürle uyumlu olarak mukokutanöz bulgular (%81,4) idi. İkinci sıklıkta saptadığımız bulgu ise Fernandez-Cooke ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde döküntü (%77) iken Türkiye'de yapılan önceki çalışmalarda görülen bulgu LAP olarak bildirilmişti. Diğer bulgular ise sırasıyla LAP, konjonktivit, ekstremitelerde değişim olduğu görüldü.

KH'nın komplet ve inkomplet olarak değerlendirildiğinde, Bressieux-Degueldre ve ark.ları İsviçre'de yaptıkları çalışmada hastaların %62,4'ünü komplet KH, %37,6'sı inkomplet KH olarak tanımlamış ve inkomplet KH hastalarının daha sık (%54,9) olarak bir yaşın altında olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada komplet KH %61, inkomplet KH %58 oranında erkeklerde tespit edilmiş, ancak komplet ve inkomplet KH olan olgular arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır(p=0787) (105). Kanada, Tayvan ve Kore'de yapılan araştırmalarda inkomplet KH oranı %15-56,6 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (106-108). Ülkemizde ise Erol ve ark.ları komplet KH'nın görülme sıklığının (%59,1) inkomplet KH'na(%40,9) oranla daha fazla olduğunu bildirmiş ve cinsiyet açısından istatistiksel farklılık saptamamışlardır(p=0173) (98). Farklı olarak Kocagöz ise çalışmasında hastaların %12,2'sinin komplet KH, %87,8'inin inkomplet KH tanısı aldığını tespit etmiştir (93). Coşkan ise çalışmasında inkomplet KH'ın erkeklerde görülme oranını %62 komplet KH'da ise %56 olarak bildirmiş ve inkomplet ve komplet KH cinsiyet açısından istatistiksel anlamlılık saptamamıştır (94). Çalışmamızda da benzer olarak komplet KH tanılı olguların erkek oranı %59 inkomplet KH tanılı erkeklerin oranı ise %58 olarak birbirine oldukça yakın oranlar olup istatistiksel anlamlılık yoktu.

Kawasaki Hastalığında bazı laboratuvar parametreleri tanı koymada belirleyici olmasa da tanıyı desteklemede önemli rol oynar. Tremoulet ve ark.ları çalışmasında KH'nda WBC sayısı, eozinofil yüzdesi, nötrofil sayısı ve yüzdesi, trombosit sayısı, CRP ve ESH değerlerinin yükseldiğini, hemoglobinin ise düştüğünü göstermiştir (109). Ece yaptığı çalışmada, hastaların %61,5'inde anemi, %92,3'ünde ESH yüksekliği, %76,3'ünde CRP yüksekliği, %84,6'sında trombositoz, %76,9'unda WBC sayısında artış olduğunu saptamıştır (110). Bozabalı ve ark.ları çalışmasında nötrofil, WBC sayısı ve trombosit değerlerinde artış olduğunu bildirmiştir (111). Çalışmamızda hastaların laboratuvar sonuçlarının ortalama değerleri incelendiğinde, lökosit ( $16969,9 \pm 12594,8$ ), nötrofil ( $10126,2 \pm 5785,7$ ), monosit ( $1051,2 \pm 589,3$ ), CRP ( $82 \pm 49,2$ ), sedimentasyon ( $65,9 \pm 31,1$ ), ALT ( $48,9 \pm 72,2$ ) ve tropoin ( $5,3 \pm 2,1$ ) değerleri referans sınırlarından yüksek olmakla birlikte, hemoglobin ( $10,2 \pm 1,2$ ), albümin ( $3,5 \pm 0,6$ ) ve sodyum ( $134,6 \pm 2,7$ ) ortalama değerleri ise düşük bulunmuştur. Bu laboratuvar parametreleri komplet ve inkomplet KH olan olgular arasında karşılaştırıldığında ise literatürle uyumlu olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Kawasaki hastalığında lökosit sayısındaki değişimin incelendiği çalışmalarda; Liu ve ark.ları yaptığı çalışmada, KH tanılı olguların sağlıklı gruba oranla lökosit sayısının anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuştur ( $p=0,001$ ) (112). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Yılmaz ve ark.ları KH tanılı olgularda lökosit değerlerini ortalama  $15040 \pm 6800/\text{mm}^3$  (90), Celiloğlu ve ark.ları  $19310 \pm 6500/\text{mm}^3$  (99), Erol ve ark.ları  $15600 \pm 7550/\text{mm}^3$  (98), Kocagöz  $16200 \pm 6500/\text{mm}^3$  olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak lökosit sayılarının ortalama değerinin ( $16969,9 \pm 12594,8/\text{mm}^3$ ) yüksek olduğu, koroner tutulum ve tanı tipi ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

CRP düzeyleri, inflamatuvar hastalıklar, bakteriyel enfeksiyonlar gibi ateşli hastalıkların tanılmasında bir belirteç olarak kullanılmaktadır (113). Tsai ve ark.ları yaptıkları çalışmada, Kawasaki hastalığında CRP ( $\text{CRP} > 25 \text{ mg/L}$ ) düzeylerinin yükseldiği, buna bağlı olarak da CRP değerlerinin KH için önemli bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir (114). Kocagöz çalışmasında ortalama CRP değerini  $9,76 \pm 6,94 \text{ mg/dL}$  olarak bulmuş, tanı tipine göre anlamlı bir fark olmadığını saptamıştır (93). Coşkan yaptığı çalışmada, KH'da CRP değerini koroner arter tutulumu olmayan hastalarda  $66,7 \text{ mg/L}$ , koroner arter tutulumu olan hastalarda  $47,7 \text{ mg/L}$  olduğunu, CRP değerleri ile koroner tutulum arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (94). Çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak CRP değerleri ile koroner arter tutulumu ve tanı tipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmalarda laboratuvar bulguları arasında anemi, KH hastalarında en sık görülen bulgu olup aktif inflamasyonun süresi uzadıkça normositik normokrom anemi geliştiği bildirilmiştir (114-117). Ülkemizde yapılan çalışmalarında KH'nda anemi görülme sıklığı yaklaşık %49-79,5 oranında bildirilmiştir (91, 98, 118, 119). Perrin ve ark.ları Fransa'da yaptıkları bir çalışmada KH tanılı çocuklarda hemoglobin değerinin ortalamasını  $10,8 \pm 1,1$  g/dl, Yılmaz ve ark.ları Türkiye'de yaptığı araştırmada  $10,45 \pm 1,3$  g/dl olarak bildirmiştir (90, 120), Coşkan koroner tutulum açısından ortalama hemoglobin değerleri açısından koroner arter tutulumu olanlar ( $10,2$  g/dL) ile olmayanlar ( $11,1$  g/dL) arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmiştir (94). Çalışmamızda ise koroner arter tutulumu açısından ortalama hemoglobin değerleri koroner arter tutulumu olanlarda olmayanlara göre daha düşük bulunmuş olup literatüre benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,001$ ).

Coşkan çalışmasında, koroner arter tutulumu olan hastalarda nötrofil değerlerini  $6,934 \times 10^3/uL$ , olmayan hastalarda  $9,875 \times 10^3/uL$ , koroner tutulum ile nötrofil değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır ( $p<0,05$ ) (94). Çalışmamızda KH tanı tipi ve koroner arter tutulum ile nötrofil değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kawasaki hastalığı olan olgularda, safra kesesi hidrops ve bozulmuş karaciğer fonksiyon paneli dahil çeşitli spesifik olmayan bulgular görülebilir (121). Çeşitli çalışmalar yüksek AST ve ALT düzeylerinin ve düşük albümin düzeylerinin, IVIG direnci ve koroner arter lezyonu oluşumu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (122-124). Yapılan bir çalışmada KH'nı ateşli kontrollerden ayırmada ALT'nin AST'den daha spesifik olduğunu bildirmişlerdir ( $p<0,001$ ) (114). Kocagöz ise ALT seviyesinin ortalama  $33,44 \pm 29,75$  U/L olduğunu bildirmiştir. Ayrıca aynı çalışmada inkomplet KH tanılı olgularda komplet KH tanılı olanlara oranla AST değeri daha yüksek ölçüldüğü ancak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (93). Manlhiot ve ark.larının Kanada'daki çalışmasında ise komplet KH tanılılarda AST daha yüksek tespit edilmiş, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır (125). Coşkan ise koroner arter tutulumu olanların AST değerini  $64,1$  U/L, olmayanların  $54,8$  U/L, ALT değerini koroner arter tutulumu olanlarda  $58$  U/L, olmayanlarda ise  $44,1$  U/L olarak bulmuş ve koroner arter tutulumu ile AST ve ALT değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (94). ElAdawy ve ark.ları Amerika'da yaptığı çalışmada, inkomplet KH tanılı hastalarda komplet KH tanılı hastalara göre daha yüksek AST değeri ölçülmüş ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır (125, 126). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde komplet KH olgularında ortalama değerleri ALT değeri, inkomplet KH olgularında ise AST değeri daha yüksek bulunmasına rağmen KH tanı tipi ile AST ve ALT değerleri arasında anlamlı bir fark

saptanmadı. Buna karşın koroner arter tutulumu olanlarda AST ve ALT değerleri olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,01$  ve  $p=0,029$ ).

Manlhiot ve ark.ları komplet ve inkomplet KH tanılı hastalarda albümin seviyelerini her iki grupta da benzer bulmuştur (125). Arat ve ark.larının çalışmasında hastaların %14,4'ünde hipoalbüminemi olduğu bulunmuştur (119). Yılmaz ve ark.ları ortalama albümin değerlerini  $3,06\pm 0,5$ g/dl (90), Erol ve ark.ları  $2,96\pm 0,6$  g/dl olarak saptamıştır (98). Kocagöz çalışmasında KH tanılı hastalarda albümin değerinin ortalamasını  $3,55\pm 0,46$  g/dL olarak tespit etmiştir (93). Coşkan yaptığı çalışmada hastaların %37'sinde hipoalbüminemi saptamış, koroner arter tutulumu olanların albümin değerlerini ortalama  $3,4$  g/dL, olmayanların ise  $3,7$  g/dL olarak saptamış ve koroner arter tutulum varlığı ile albümin değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir ( $p < 0,05$ ) (94). Çalışmamızda da benzer şekilde komplet KH olguları ile inkomplet KH olgularında arasında albumin ortalama değerleri açısından anlamlı fark saptanmazken, koroner arter tutulumu olanların olmayanlara göre daha düşük albümin değerlerine sahip olduğu saptandı ( $p=0,036$ ).

Armaroli ve ark.ları yaptıkları çalışmada, monosit kökenli S100A12 ekspresyonunun arttığı buna bağlı olarak interlökin-1 $\beta$ 'nin aktivasyonunda artış görülmüş ve KH'nın ayırıcı tanısında monositlerin önemini vurgulamışlardır (127). Tsai ve ark.ları ise IVIG sonrası persistan monositozun KH'da KAL gelişimi ile ilişki olduğunu bildirmişlerdir (114). Lin ve ark.ları ise koroner arteritin olduğu KH fare modelinde, monositlerde artmış Toll Like Reseptör (TLR) 2 ekspresyonunun olduğunu, KH'da S100A gen ailesinin epigenetik modülasyonunu ve bunların nötrofil transendotelyal göçünde önemli rol oynadığını tanımlamışlardır (128). Aydın ve Tanır çalışmalarında, lenfosit monosit oranını koroner arter tutulumu olanlarda olmayanlara göre düşük olarak bildirmiştir ( $p<0,05$ ) (91). Çalışmamızda da ise önceki çalışmalardan farklı olarak inkomplet KH'nda komplet KH olgularında göre, KAL olmayanlarda olanlara göre daha yüksek değerlerde monosit sayısı görülmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Watanabe ve ark.ları yaptığı çalışmada KH olan çocukların %44,7'sinde ise hiponatremi olduğunu bildirmiştir (129). Chang ve arkadaşları sodyum ortalama değerlerini koroner arter tutulumu olanlarda  $135,2$  mmol/L, olmayanlarda  $136,3$  mmol/L (130), Chantasiriwan ve ark.ları ise koroner tutulumu olan/olmayan iki grup hastada da  $137$  mmol/L olarak bulmuştur (131). Tsuji Japonya'da yaptığı çalışmada, hastaların %91'inde hiponatremi olduğunu ve bu durumun KH seyrini ağırlaştırdığını, hiponatremisi olan hastalarda koroner arter tutulumunun daha fazla görüldüğünü bildirmiştir (132). Kocagöz

ise KH tanılı hastaların sodyum değerlerini ortalama  $134,56 \pm 3,52$  mEq/L olarak ölçmüş ve KH tanı tipine göre anlamlı bir fark olmadığını saptamıştır (93). Coşkan çalışmasında koroner tutulumu olanların ortalama sodyum değerini 135 mmol/L, olmayanların ise 134,5 mmol/L olarak bulmuş, ayrıca hastaların %45,2'sinde hiponatremi tespit etmiştir (94). Çalışmamızda ise ortalama sodyum değeri düşük bulunmuş olup koroner arter tutulumu ve KH tanı tipi, açısından gruplar arasında sodyum düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Kawasaki hastalığında olgularda %80 oranında piyüri görülebilmektedir (1). Alexopoulos ve ark.ları hastaların %34,6 (133), Davidson ve ark.ları %14,9'unda (134), Kocagöz %23'ünde piyüri saptamışlardır (93). Liu ve ark.ları KH tanısı olan 702 hasta ile yaptıkları çalışmada piyüri görülme sıklığını %9 olarak bildirmiş ve steril piyüri olan hastalarda orta/dev koroner arter anevrizması görülme sıklığını piyüri olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır ( $p=0,002$ ) (135). İran'da Sepahi ve ark.larının yaptıkları çalışmada hastaların %68'inde piyüri görüldüğünü ancak piyüri ile KAL arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (136). Araştırmamızda ise olguların %54,9'unda piyüri tespit edildi. Piyüri varlığı ile KH tanı tipi arasında farklılık saptanmadı. Koroner arter tutulumu olanlarda steril piyüri görülme oranı koroner arter tutulumu olmayanlara göre yüksek saptanmasına rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kawasaki hastalığının tedavisinde IVIG direnci oranlarını incelediğimizde, Tekin bu oranı %20,8 (100), Yılmaz ve ark.ları %15 (90), Chen ve ark.ları IVIG direncini %11,9 bulmuş olup erkeklerde %12,7, kızlarda %3,6 (137), Japonya'da Teraguchi ve ark.ları IVIG direncini %22 olarak tespit etmiş olup bu olguların cinsiyete göre dağılımı erkeklerde %10,1 kızlarda %7,2 olarak bulmuşlardır (138), Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak saptandı. Huang ve ark.ları yaptığı çalışmada IVIG direncini KH tanılı olgularda %5,5 olarak tespit etmiş ve komplet KH tanılı olguların %6,4'ünde ve inkomplet KH tanılı olguların ise %2,2'inde olduğunu bildirmişlerdir (139). Kanamitsu ve ark.ları inkomplet KH tanılı 51 olguda Kobayashi, Egami ve Sano IVG direnci skorlamasını kullanarak yaptıkları araştırmada, olguların %4,9'unda IVIG direnci saptamışlardır (140). Bir diğer çalışmada 115 olgu ile retrospektif kohort çalışmada %30 oranında IVIG direnci saptanmış bu olguların %55'i komplet KH, %45'i ise inkomplet KH tanılı olarak tespit edilmiştir (141). Coşkan ise inkomplet KH tanılıların %4,8'inde ve komplet KH tanılı olanların %20,2'sinde IVIG direnci bildirmiştir (94). Çalışmamızda literatürden farklı olarak IVIG direnci inkomplet KH'nda komplet KH olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti

ve steroid tedavisi de bu olgularda komplet KH olgularına göre daha yüksek oranda kullanılmıştı(sırasıyla  $p=0,045$ ,  $p=0,042$ ).

Kawasaki hastalığının akut ve uzun döneminde kardiyovasküler tutulumların ve komplikasyonların takibi mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir. Hastalığın akut döneminde koroner arter anormallikleri hafif dilatasyondan dev anevrizmatik değişikliğe kadar farklılık gösteren boyut ve özellikte tutulum gösterebilmektedir. Bu nedenle EKO ile koroner arter değişikliklerinin saptanması hastalığın prognozu açısından hayati öneme sahiptir (93).

KH hastaların tanı ve takiplerinde EKO ile değerlendirme önemlidir (1). Bressieux-Deguedre ve ark.ları çalışmalarında, olguların EKO değerlendirilmesinde %27,4'ünde tanı anında koroner arter tutulumu saptamıştır. Ayrıca bu çalışmada koroner arter tutulumu olan olguların %11,1'inde sadece koroner arter dilatasyonu, %16,2'sinde en az bir koroner arterde anevrizma olduğu bildirilmiştir (105). Uysal ve ark.larının yaptığı çalışmada, KH tanılı olguların %38,6'sında KAL, %25'inde koroner arterde dilatasyon, %20 sinde ise KAA olduğu bulunmuştur (118). Kocagöz hastaların %19,5'inde EKO'da koroner arterlerde patoloji olduğunu saptamıştır (93). Coşkan ise %23,8'inde koroner arter tutulumu saptamış olup, KH'lı hastaların %4,8'inde koroner arter anevrizması görüldüğünü bildirmiştir (94). Araştırmamızda literatüre uyumlu olarak KH'lı olgularda KAL oranı %16,8 olup; kızlarda görülme sıklığı (%21,3) erkeklere (%12,1) oranla daha fazla idi, 5 yıllık takipte sadece 2 hastamızda KAL devam etmekte olup 1 hastamızda orta anevrizma diğer hastamız ise küçük anevrizma şeklinde takibi ve tedavisi devam etmekteydi.

Ae ve ark.ları Japonya'da 2011-2018 tarihleri arasında ulusal çaplı 103 222 olgudan oluşan geniş bir kohort ile yaptıkları çalışmada  $<12$  ay ve  $\geq 60$  ay çocuklarda koroner arter tutulumunun 12-59 ay arası çocuklara göre daha fazla olduğunu bildirmiştir (142). Davidson ve ark.ları da benzer şekilde Avustralya'da 141 hastadan oluşan çalışmalarında  $<12$  ay çocuklarda koroner arter tutulumunun daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir (197). Sadeghi ve ark.ları, İran'da 190 olgudan oluşan çalışmalarında altı ayın altındaki KH tanılı çocuklarda diğer yaş gruplarına göre koroner arter tutulum insidansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir ( $p<0,05$ ) (143). Ülkemizde ise Kocagöz çalışmasında koroner arter tutulumu olanların yaş ortalamasının koroner arter tutulumu olmayanlara göre anlamlı olarak daha küçük yaşlara sahip olduğunu bildirmiştir( $p=0,009$ ) (93). Diğer taraftan Demir ve ark.ları ise koroner arter tutulumu ile yaş arasında anlamlı bir fark saptamamıştır (144), Çalışmamızda da literatürün çoğuna benzer şekilde koroner arter tutulumu olanlarda yaş ortalaması, tutulumu olmayanlara göre anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,015$ ).

Koroner arter tutulum ile cinsiyet arasında ilişkinin incelendiği çalışmalara bakıldığında, Sadeghi ve arkadaşları anlamlı bir ilişki saptamazken (205), Erol ve ark.ları koroner arter tutulumunun erkeklerde daha fazla olduğunu bildirmiştir (148). Çalışmamızda koroner arter tutulumu ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Komplet KH ve inkomplet KH hastalarının koroner arter tutulumları incelendiğinde; Sonobe ve ark.larının çalışmasında, inkomplet KH olan hastaların %18,4'ünde ve komplet KH olan hastaların %14,2'sinde koroner arter tutulumu saptanmıştır (145). Perrin ve ark.ları çalışmasında koroner arter tutulum oranlarını inkomplet KH tanılı hastalarında %90, komplet KH tanılı hastalarda %48,7 olarak tespit etmiştir ( $p=0,002$ ) (120). Manlhiot ve ark.larının yaptığı araştırmada, inkomplet KH tanılı hastaların %13'ünde ve komplet KH tanılı hastaların %11'inde koroner arter tutulumu olduğu bildirilmiştir (125). Demir ve ark.larının araştırmasında koroner arter tutulumu olan hastaların oranını %34,6 bulmuş, inkomplet tanılı KH hastalarında ise oranın %40'a kadar çıktığını bildirmiştir (144). Kocagöz koroner arter tutulumu olanlarının tamamının inkomplet KH tanılı olduğunu, inkomplet KH tanılarda koroner arter tutulum sıklığını %22,2 olarak saptamıştır (93). Bu çalışmalardan farklı olarak Avusturalya'da Davidson ve ark.ları yaptığı çalışmada inkomplet KH olanların %11,1'inde, komplet KH olanların %18,2'sinde koroner arter tutulumu bildirmişlerdir (134). Coşkan İstanbul'da yaptığı araştırmada inkomplet KH tanılı hastaların %7,1'inde, komplet KH tanılı hastaların %16,7'sinde koroner arter tutulumu olduğu ancak tanı tipi ile koroner tutulum arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirmiştir (94). Perrin ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada komplet ve inkomplet KH olgularında koroner arter tutulumu istatistiksel olarak inkomplet KH olgularında anlamlı derecede yüksek iken diğer çalışmalarda her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştı. Çalışmamızda ise koroner arter tutulumu KH tanılı hastalarında biraz daha fazla oranda olmakla birlikte her iki tipte de hemen hemen benzer oranda gözlemlendi. Tanı tipi ile koroner arter tutulum arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulundu.

Hastalığın takibinde koroner arter tutulumu açısından risk faktörlerinin belirlenmesi oldukça önemlidir (93). Fabi ve ark.ları İtalya'da 13 pediatri merkezini içeren 302 vakalılık araştırmada, altı aylıktan küçük olma, tedavinin geç başlanması, albümin seviyesinin düşük olması, IVIG direncinin olması koroner arter tutulumu için risk faktörleri olarak bildirmiştir (146). Fernandez-Cooke ve ark.ları yaptıkları çalışmada hemoglobinin 10 g/dL'nin altında olması, 10 gün ve üzerinde ateş varlığı, tedavinin 8 günden sonra başlanmasının koroner arter tutulumu açısından risk faktörleri arasında olduğunu gözlemlemiştir (104). Yapılan diğer çalışmalarda koroner arter lezyonları açısından risk faktörleri arasında erkek

cinsiyet, yüksek CRP, IVIG direnci, 1 yaşından küçük olması, yüksek nötrofil ve lökosit değeri, düşük hemoglobin, trombosit, sodyum değerleri bildirilmiştir (147-150). Çalışmamızda da koroner arter tutulumu açısından risk faktörleri, küçük yaş, IVIG direnci, düşük hemoglobin ve albümin değerleri, yüksek ALT, AST ve troponin değerleri yer almaktaydı.

Ergüven ve ark.ları çalışmasında rekkürens insidansını %5,8 olarak (102), Kocagöz %2,4 olarak saptamışken (93), Alexopoulos ve ark.ları rekkürens varlığı saptamamıştır (133). Araştırmamızda da literatüre benzer şekilde rekürrens varlığı %4,4 olarak saptanmış ve koroner tutulumu olanlarda (%3,5) olmayanlara oranla (%0,9) daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Caguit ve arkadaşları çalışmasında Filipinler’de 38 olgu ile yapılan vaka serisinde KAL olan hastaların %29’ unda LMCA, %26’ sında RCA, %21’ inde LAD ve %10’da LCx tutulumu olduğunu göstermiştir (151). Öztarhan ve arkadaşları 259 hastadan oluşan tek merkezli çalışmasında, hastaların %45’inde LAD %44,5’inde LMCA %20’sinde RCA tutulumu görülürken bu olguların %35,5’inde RCA ve LMCA’nın birlikte tutulumu, %10’nunda LAD ve LCx arterlerin tutulumu bulunduğunu bildirilmişlerdir (152). Coşkan ise 84 vakanın 20 (%23,8)’inde KAL saptamış ve bu lezyonların 16 (%80)’ini dilatasyon 4(%20)’in ise anevrizma olarak bildirmiştir Anevrizmalar 3 olguda LAD 1 olguda ise LMCA’da saptanmış, dilatasyonlar ise en fazla LMCA (n=10)’da sonras sırasıyla RCA ve LAD’de saptanmıştır (94). Araştırmamıza dahil edilen olgular değerlendirildiğinde olguların %16,8’sinde tanı anında LMCA, LAD, RCA arterlerde en az birinde KAL görüldüğü saptandı. Çalışmamızda KAL’ların daha çok LMCA tutulumu şeklinde olduğu saptandı. Olgularımızın hiçbirinde LCx arterinde tutulum saptanmadı. LAD arterde ise ilk beş yıllık takipte z skoru 5’in üzerine çıkmadı. Olgularımızın çoğunda LMCA tutulumu gözlemlendi. 5. Yıl değerlendirilmesinde sadece iki olguda KAL devam etmekteydi. Bu olgulardan birinde LMCA ve LAD küçük anevrizmal değişiklik, RCA da ise orta büyüklükte anevrizma, diğer olgumuzda ise LMCA da küçük anevrizmal değişiklik şeklinde lezyon sebat etmekte olup takibi ve tedavisi devam etmekteydi.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma, KH tanısı olan çocukların klinik ve tedavi özelliklerini analiz ederek, tanı tipi koroner arter tutulumu ve uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek amacıyla 113 hasta üzerinde yapılmıştır. Sonuç olarak;

- Çalışmamızda ortalama tanı yaşının 43,2 ay olduğu,
- Erkek/kız oranının 1,4:1 olduğu,
- Koroner arter tutulum oranının %16,8 olduğu,
- Komplet KH'nın (%60,2), inkomplet KH'ya (%39,8) oranla daha fazla görüldüğü,
- KH tipine göre (komplet/inkomplet); cinsiyet, tanı alma yaşı, tanı anındaki ateş süresi, KAL ve rekkürens varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı,
- Yaz mevsiminde inkomplet KH'nın, komplet KH'ya göre daha fazla görüldüğü,
- Olguların %21,2'sinin AHA'nın tüm tanı kriterlerini taşıdığını,
- Hastaların %16,8'inde KAL görüldüğü,
- KAL olanların, olmayanlara göre yaş ortalamasının daha küçük olduğu,
- Olguların %4,4'ünde rekürrens varlığının bulunduğu,
- Olguların klinik değerlendirilmelerinde en sık mukokutanöz bulgular (%81,4) ve döküntü (%77) görülürken, en az endurasyon (%11,5) ve morbiliform döküntü (%2,7) saptandığı,
- Komplet KH'lı olgularda inkomplet KH'lı olgulara oranla daha fazla konjktivit, mukokutanoz bulgular, döküntü, ekstremitte değişiklikleri, palmar ödem görüldüğü,
- Olguların laboratuvar sonuçlarında, WBC, CRP, PNL, monosit, sedimantasyon, ALT, AST ve tropoin ortalama değerlerinin referans sınırlarından yüksek; hgb, albümin ve sodyum ortalama değerlerinin ise düşük olduğu,
- KAL olanların olmayanlara göre hemoglobin ve albümin değerleri daha düşükken, ALT, AST ve troponin değerlerinin daha yüksek olduğu,

- IVIG tedavisinin ortalama  $8,7 \pm 3,2$  günde başladığı ve olguların %88,5'ine 2 g/kg, %11,5'ine 1g/kg dozda verildiği
- ASA tedavisinin ortalama  $8,8 \pm 3,2$  günde başladığı ve olguların %77'sine 80-100 mg/kg, %23'üne 30-50 mg/kg dozda verildiği
- Sadece %23'ünde steroid kullanıldığı, .... Pulse steroid verildiği.
- Hastaların %15'inde IVIG direnci olduğu,
- İnkomplet KH olanların komplet KH olanlara göre IVIG direncinin daha yüksek olduğu ve steroid tedavisini daha çok aldıkları,
- KAL olanların olmayanlara göre IVIG direncinin daha yüksek olduğu,
- KH tanısında ilk yapılan EKO çoğunlukla (%84,1) normal saptandığı
- Koroner arterlerdeki z skor değişimlerinin ilk 6 ay içerisinde sadece küçük anevrizmalar veya dilatasyonlarla sınırlı kaldığı,
- Koroner arterlerdeki orta ve küçük anevrizmaların rekürrenste ortaya çıktığı görüldüğü,
- Koroner arter tutulumu olan 19 olgudan sadece ikisinde 5. Yıl sonunda KAL nun devam ettiği,
- 5 yıl sonunda devam eden lezyonun RCA da orta anevrizma, LMCA da küçük anevrizma olarak devam ettiği
- LDA arterde ise ilk beş yıllık takipte koroner arter z skorunda 5'in üzerine çıkmadığı görüldü.

Bu sonuçlar doğrultusunda, uzamış ateşi olan olguların KH açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli. Beş günden daha kısa sürede ateş ile başvuran veya tüm kriterleri karşılamayan olgularda KH erken tanısının tedaviye erken başlamak ve KAL gelişimini azaltmak açısından oldukça önemli olacağı kanaatindeyiz. Tanı anında KAL saptanmayan olgularda da tedaviye rağmen KAL gelişebileceğinden tanı konduktan sonraki ilk 6 ay hastaların dilatasyonlar ve anevrizmalar açısından EKO değerlendirilmesinin devam etmesi gerektiği, KAL saptanan olguların ise uzun vadede yakın takip edilmesi ve tedavi stratejilerinin buna göre düzenlenmesi önemlidir. Tedavi ve KAL larının uzun dönem sonuçları açısından ileriye yönelik geniş çaplı yayımlara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. McCrindle, B.W., 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): p. e927-e999.
2. Saguil, A., M. Fargo, and S. Grogan, *Diagnosis and management of kawasaki disease*. *Am Fam Physician*, 2015. **91**(6): p. 365-71.
3. Vervoort, D., M. Donné, and D. Van Gysel, *Pitfalls in the diagnosis and management of Kawasaki disease: An update for the pediatric dermatologist*. *Pediatr Dermatol*, 2018. **35**(6): p. 743-747.
4. Owens, A.M. and M.C. Plewa, *Kawasaki Disease*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
5. Rowley, A.H., et al., *RNA-containing cytoplasmic inclusion bodies in ciliated bronchial epithelium months to years after acute Kawasaki disease*. *PLoS One*, 2008. **3**(2): p. e1582.
6. Agarwal, S. and D.K. Agrawal, *Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies*. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017. **13**(3): p. 247-258.
7. Makino, N., et al., *Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016*. *Pediatr Int*, 2019. **61**(4): p. 397-403.
8. Ae, R., et al., *Epidemiology, Treatments, and Cardiac Complications in Patients with Kawasaki Disease: The Nationwide Survey in Japan, 2017-2018*. *J Pediatr*, 2020. **225**: p. 23-29.e2.
9. Kim, G.B., et al., *Epidemiology of Kawasaki Disease in South Korea: A Nationwide Survey 2015-2017*. *Pediatr Infect Dis J*, 2020. **39**(11): p. 1012-1016.
10. Huang, Y.H., et al., *Increased Incidence of Kawasaki Disease in Taiwan in Recent Years: A 15 Years Nationwide Population-Based Cohort Study*. *Front Pediatr*, 2019. **7**: p. 121.
11. Xie, L.P., et al., *Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Shanghai From 2013 Through 2017*. *J Epidemiol*, 2020. **30**(10): p. 429-435.
12. Maddox, R.A., et al., *Abstract O. 03: monitoring the occurrence of kawasaki syndrome in the United States*. *Circulation*, 2015. **131**(suppl\_2): p. AO03.
13. Sánchez-Manubens, J., et al., *(Kawasaki disease is more prevalent in rural areas of Catalonia (Spain))*. *An Pediatr (Barc)*, 2017. **87**(4): p. 226-231.
14. Piram, M., *Epidemiology of Kawasaki Disease in Europe*. *Front Pediatr*, 2021. **9**: p. 673554.
15. Ozen, S., et al., *Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey*. *Clin Rheumatol*, 2007. **26**(2): p. 196-200.
16. Dawson, T.J., et al., *Mapping the Trends of Kawasaki Disease in Hawai'i from 1996 to 2018*. *Hawaii J Health Soc Welf*, 2020. **79**(5 Suppl 1): p. 104-111.
17. Piram, M. and I. Koné-Paut, *(Kawasaki disease: what's new in 2012?)*. *Arch Pediatr*, 2012. **19**(10): p. 1012-4.
18. Rife, E. and A. Gedalia, *Kawasaki Disease: an Update*. *Curr Rheumatol Rep*, 2020. **22**(10): p. 75.
19. Reindel, R., et al., *Integrins  $\alpha 4$  and  $\alpha M$ , collagen1A1, and matrix metalloproteinase 7 are upregulated in acute Kawasaki disease vasculopathy*. *Pediatr Res*, 2013. **73**(3): p. 332-6.
20. Weng, K.P., et al., *Myeloperoxidase genetic polymorphisms and susceptibility to Kawasaki disease in Taiwanese children*. *J Microbiol Immunol Infect*, 2016. **49**(5): p. 788-796.
21. Sakata, K., et al., *Matrix metalloproteinase-9 in vascular lesions and endothelial regulation in Kawasaki disease*. *Circ J*, 2010. **74**(8): p. 1670-5.
22. Uehara, R. and E.D. Belay, *Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States*. *J Epidemiol*, 2012. **22**(2): p. 79-85.
23. Jaggi, P., et al., *Human adenovirus infection in Kawasaki disease: a confounding bystander?* *Clin Infect Dis*, 2013. **56**(1): p. 58-64.

24. Anzai, F., et al., *Crucial role of NLRP3 inflammasome in a murine model of Kawasaki disease*. J Mol Cell Cardiol, 2020. **138**: p. 185-196.
25. Lindquist, M.E. and M.D. Hicar, *B Cells and Antibodies in Kawasaki Disease*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(8).
26. Franco, A., et al., *Specificity of regulatory T cells that modulate vascular inflammation*. Autoimmunity, 2014. **47**(2): p. 95-104.
27. Harada, M., et al., *Histopathological characteristics of myocarditis in acute-phase Kawasaki disease*. Histopathology, 2012. **61**(6): p. 1156-67.
28. Zhao, Q.M., et al., *Systemic Artery Aneurysms and Kawasaki Disease*. Pediatrics, 2019. **144**(6).
29. Takahashi, K., et al., *Kawasaki disease as a systemic vasculitis in childhood*. Ann Vasc Dis, 2010. **3**(3): p. 173-81.
30. Yu, X., et al., *Enhanced iNOS expression in leukocytes and circulating endothelial cells is associated with the progression of coronary artery lesions in acute Kawasaki disease*. Pediatr Res, 2004. **55**(4): p. 688-94.
31. Uehara, R., et al., *Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site*. Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(5): p. 430-3.
32. Tseng, H.C., et al., *Bull's eye dermatoscopy pattern at bacillus Calmette-Guérin inoculation site correlates with systemic involvements in patients with Kawasaki disease*. J Dermatol, 2016. **43**(9): p. 1044-50.
33. Kanegaye, J.T., et al., *Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome*. Pediatrics, 2009. **123**(5): p. e783-9.
34. Kuo, H.C., *Diagnosis, Progress, and Treatment Update of Kawasaki Disease*. Int J Mol Sci, 2023. **24**(18).
35. Lin, K.H., et al., *Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis*. BMJ Open, 2015. **5**(4): p. e006703.
36. Kwon, H., et al., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide can be an adjunctive diagnostic marker of hyper-acute phase of Kawasaki disease*. Eur J Pediatr, 2016. **175**(12): p. 1997-2003.
37. Yi, L., et al., *Elevated Levels of Platelet Activating Factor and Its Acetylhydrolase Indicate High Risk of Kawasaki Disease*. J Interferon Cytokine Res, 2020. **40**(3): p. 159-167.
38. Faruq, O. and A. Vecchione, *microRNA: Diagnostic Perspective*. Front Med (Lausanne), 2015. **2**: p. 51.
39. Chen, Y., et al., *Identification of differentially expressed microRNAs in acute Kawasaki disease*. Mol Med Rep, 2018. **17**(1): p. 932-938.
40. Wu, R., et al., *miR - 186, a serum microRNA, induces endothelial cell apoptosis by targeting SMAD6 in Kawasaki disease*. Int J Mol Med, 2018. **41**(4): p. 1899-1908.
41. Rong, X., et al., *miR-27b Suppresses Endothelial Cell Proliferation and Migration by Targeting Smad7 in Kawasaki Disease*. Cell Physiol Biochem, 2018. **48**(4): p. 1804-1814.
42. He, M., et al., *miR-483 Targeting of CTGF Suppresses Endothelial-to-Mesenchymal Transition: Therapeutic Implications in Kawasaki Disease*. Circ Res, 2017. **120**(2): p. 354-365.
43. Zhang, W., et al., *Serum miR-200c and miR-371-5p as the Useful Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets in Kawasaki Disease*. Biomed Res Int, 2017. **2017**: p. 8257862.
44. Belhadjer, Z., et al., *Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic*. Circulation, 2020. **142**(5): p. 429-436.
45. Verdoni, L., et al., *An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study*. Lancet, 2020. **395**(10239): p. 1771-1778.
46. Riphagen, S., et al., *Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic*. Lancet, 2020. **395**(10237): p. 1607-1608.
47. Control, C.f.D. and Prevention, *Health Alert Network (HAN): multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Atlanta: CDC, 2020.

48. Nakamura, Y., *Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it*. Int J Rheum Dis, 2018. **21**(1): p. 16-19.
49. Thangathurai, J., et al., *Coronary Artery Aneurysm in Kawasaki Disease: Coronary CT Angiography through the Lens of Pathophysiology and Differential Diagnosis*. Radiol Cardiothorac Imaging, 2021. **3**(5): p. e200550.
50. Kanai, T., et al., *Ulinastatin, a urinary trypsin inhibitor, for the initial treatment of patients with Kawasaki disease: a retrospective study*. Circulation, 2011. **124**(25): p. 2822-8.
51. Newburger, J.W., M. Takahashi, and J.C. Burns, *Kawasaki Disease*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(14): p. 1738-49.
52. Orenstein, J.M., et al., *Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study*. PLoS One, 2012. **7**(6): p. e38998.
53. Tsuda, E., et al., *Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease*. Heart, 2005. **91**(2): p. 177-82.
54. Fukazawa, R., et al., *Nationwide Survey of Patients With Giant Coronary Aneurysm Secondary to Kawasaki Disease 1999-2010 in Japan*. Circ J, 2017. **82**(1): p. 239-246.
55. Makino, N., et al., *Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey*. J Epidemiol, 2015. **25**(3): p. 239-45.
56. Tsuda, E., et al., *A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by Kawasaki disease*. Am Heart J, 2014. **167**(2): p. 249-58.
57. Nakamura, Y., et al., *Mortality among Japanese with a history of Kawasaki disease: results at the end of 2009*. J Epidemiol, 2013. **23**(6): p. 429-34.
58. Gordon, J.B., et al., *The Spectrum of Cardiovascular Lesions Requiring Intervention in Adults After Kawasaki Disease*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(7): p. 687-96.
59. Mueller, F., et al., *Long-term follow-up of acute changes in coronary artery diameter caused by Kawasaki disease: risk factors for development of stenotic lesions*. Clin Res Cardiol, 2009. **98**(8): p. 501-7.
60. Pinto, F.F., et al., *Vascular function long term after Kawasaki disease: another piece of the puzzle?* Cardiol Young, 2017. **27**(3): p. 488-497.
61. Gupta-Malhotra, M., et al., *Atherosclerosis in survivors of Kawasaki disease*. J Pediatr, 2009. **155**(4): p. 572-7.
62. Onouchi, Z., et al., *Aneurysms of the coronary arteries in Kawasaki disease. An angiographic study of 30 cases*. Circulation, 1982. **66**(1): p. 6-13.
63. Jeudy, J., et al., *Spectrum of Coronary Artery Aneurysms: From the Radiologic Pathology Archives*. Radiographics, 2018. **38**(1): p. 11-36.
64. Wu, M.H., et al., *Prevalence and the long-term coronary risks of patients with Kawasaki disease in a general population <40 years: a national database study*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012. **5**(4): p. 566-70.
65. Newburger, J.W., et al., *The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin*. N Engl J Med, 1986. **315**(6): p. 341-7.
66. Li, X., et al., *Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases*. Eur J Pediatr, 2018. **177**(8): p. 1279-1292.
67. Wu, S., et al., *Prediction of intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease in children*. World J Pediatr, 2020. **16**(6): p. 607-613.
68. Zheng, X., et al., *Efficacy between low and high dose aspirin for the initial treatment of Kawasaki disease: Current evidence based on a meta-analysis*. PLoS One, 2019. **14**(5): p. e0217274.
69. Newburger, J.W., et al., *Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease*. N Engl J Med, 2007. **356**(7): p. 663-75.
70. Sundel, R.P., et al., *Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial*. J Pediatr, 2003. **142**(6): p. 611-6.
71. Inoue, Y., 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): p. 336-341.

72. Kobayashi, T., 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, 2012. **379**(9826): p. 1613-20.
73. Wardle, A.J., et al., *Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **1**(1): p. Cd011188.
74. Kimura, M., et al., *Targeted use of prednisolone with the second IVIG dose for refractory Kawasaki disease*. Pediatr Int, 2017. **59**(4): p. 397-403.
75. Tremoulet, A.H., et al., *Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet, 2014. **383**(9930): p. 1731-1738.
76. Son, M.B., et al., *Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study*. The Journal of pediatrics, 2011. **158**(4): p. 644-649. e1.
77. Shafferman, A., J.D. Birmingham, and R.Q. Cron, *High dose Anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report*. Pediatr Rheumatol Online J, 2014. **12**: p. 26.
78. Kone-Paut, I., et al., *The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series*. Autoimmun Rev, 2018. **17**(8): p. 768-774.
79. Hamada, H., et al., *Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial*. The Lancet, 2019. **393**(10176): p. 1128-1137.
80. Hokosaki, T., et al., *Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease*. Pediatr Int, 2012. **54**(1): p. 99-103.
81. Sauvaget, E., et al., *Resistant Kawasaki disease treated with anti-CD20*. J Pediatr, 2012. **160**(5): p. 875-6.
82. Lee, T.J., et al., *Low-dose methotrexate therapy for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease*. Yonsei Med J, 2008. **49**(5): p. 714-8.
83. Nozawa, T., T. Imagawa, and S. Ito, *Coronary-Artery Aneurysm in Tocilizumab-Treated Children with Kawasaki's Disease*. N Engl J Med, 2017. **377**(19): p. 1894-1896.
84. Chen, K.D., W.C. Lin, and H.C. Kuo, *Chemical and Biochemical Aspects of Molecular Hydrogen in Treating Kawasaki Disease and COVID-19*. Chem Res Toxicol, 2021. **34**(4): p. 952-958.
85. Guan, W.J., et al., *Hydrogen/oxygen mixed gas inhalation improves disease severity and dyspnea in patients with Coronavirus disease 2019 in a recent multicenter, open-label clinical trial*. J Thorac Dis, 2020. **12**(6): p. 3448-3452.
86. Kwak, Y., et al., *Long-term clinical outcomes of coronary artery bypass grafting in young children with Kawasaki disease*. Cardiol Young, 2022. **32**(3): p. 459-464.
87. Fukazawa, R. and S. Ogawa, *Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease: at risk for future atherosclerosis?* J Nippon Med Sch, 2009. **76**(3): p. 124-33.
88. Fukazawa, R., *Long-term prognosis of Kawasaki disease: increased cardiovascular risk?* Curr Opin Pediatr, 2010. **22**(5): p. 587-92.
89. Gradoux, E., et al., *Epidemiology of Kawasaki Disease in children in Switzerland: a national prospective cohort study*. Swiss Med Wkly, 2022. **152**: p. w30171.
90. Yılmaz, M.M., 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): p. 648-656.
91. Aydın, Z.G.G. and G. Tanır, *Value of Lymphocyte: Monocyte Ratio in Predicting Coronary Artery Abnormalities in Kawasaki Disease*. Bakirkoy Tıp Dergisi, 2019. **15**(2): p. 182.
92. Koçak, M., et al., *ANKARA KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KAWASAKI HASTALIĞI DENEYİMİ*. Ege Tıp Bilimleri Dergisi, 2021. **4**(1): p. 1-7.
93. Kocagöz, M.E., *Kawaasakşi Hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların klinik ve laboratuar bulgularıyla değerlendirilmesi*. 2022.
94. Coşkan, G.E., *Kawasaki hastalığı ile takip edilen hastaların risk skorlarının değerlendirilmesi*. 2023.

95. Ozeki, Y., et al., *Epidemiologic features of Kawasaki disease: Winter versus summer*. *Pediatr Int*, 2017. **59**(7): p. 821-825.
96. Yavuz, T., et al., *Kawasaki hastalığı: 34 olgu sunumu Orijinal Araştırma*. *Türk Pediatri Arşivi*, 2006. **41**(4): p. 197-200.
97. Binnetoğlu, K., et al., *Kocaeli Bölgesinde Kawasaki Hastalığı Tanısı Alan 24 Hastanın Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri*. *Turkish Thoracic Journal/Turk Toraks Dergisi*, 2010. **11**(2).
98. Erol, M.U., et al., *Kawasaki Hastalarında Klinik, Laboratuvar Bulguların ve Prognozun Değerlendirilmesi*. *Journal of Child*, 2022. **22**(2): p. 75-79.
99. Celiloğlu, C., et al., *Kawasaki Hastalığı Tanılı Olgularımızın Geriye Yönelik Değerlendirilmesi*. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2020. **14**(2).
100. Tekin, N., *Kawasaki Hastalığı tanısı ile izlenen hastaların klinik, laboratuvar hematolojik parametreler ile değerlendirilmesi*. 2022.
101. Burns, J.C., et al., *Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome*. *Epidemiology*, 2005. **16**(2): p. 220-5.
102. Ergüven, M., et al., *Kawasaki hastalığı tanısı almış hastalarımızda epidemiyolojik, klinik, laboratuvar, prognostik özelliklerinin ve ekokardiyografik bulgularının değerlendirilmesi*. *Çocuk Dergisi*, 2010. **10**(2): p. 86-89.
103. Chbeir, D., et al., *Kawasaki disease: abnormal initial echocardiogram is associated with resistance to IV Ig and development of coronary artery lesions*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018. **16**(1): p. 48.
104. Fernandez-Cooke, E., 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): p. e0215665.
105. Bressieux-Deguedre, S., et al., *Complete and incomplete Kawasaki disease: Clinical differences and coronary artery outcome from a national prospective surveillance study in Switzerland*. *Front Pediatr*, 2023. **11**: p. 1137841.
106. Gong, G.W., et al., *Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease*. *J Pediatr*, 2006. **148**(6): p. 800-5.
107. Dengler, L.D., et al., *Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease*. *Pediatr Infect Dis J*, 1998. **17**(6): p. 478-81.
108. Ting, E.C., et al., *Elevated gamma-glutamyltransferase concentrations in patients with acute Kawasaki disease*. *Pediatr Infect Dis J*, 1998. **17**(5): p. 431-2.
109. Tremoulet, A.H., et al., *Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease*. *Pediatr Infect Dis J*, 2011. **30**(12): p. 1022-6.
110. Ece, A., et al., *Kawasaki hastalığı: 13 vakanın değerlendirilmesi/Kawasaki disease: Evaluation of 13 cases*. *Dicle Tip Dergisi*, 2013. **40**(1): p. 95.
111. Bozabalı, S., *Kawasaki Hastalığı: Olgularımızın Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri*. *Turkish Journal of Pediatric Disease*, 2018. **12**(4): p. 258-263.
112. Liu, R., et al., *Study on the relationship between mean platelet volume and platelet distribution width with coronary artery lesion in children with Kawasaki disease*. *Platelets*, 2012. **23**(1): p. 11-6.
113. Chiu, I.M., et al., *Diagnostic values of C-reactive protein and complete blood cell to identify invasive bacterial infection in young febrile infants*. *Pediatr Neonatol*, 2019. **60**(2): p. 197-200.
114. Tsai, C.M., et al., *A novel score system of blood tests for differentiating Kawasaki disease from febrile children*. *PLoS One*, 2021. **16**(1): p. e0244721.
115. Newburger, J.W., 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*. *Circulation*, 2004. **110**(17): p. 2747-71.
116. Alves, N.R., et al., *Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases*. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2011. **57**(3): p. 295-300.

117. Kuo, H.C., et al., *Persistent monocytosis after intravenous immunoglobulin therapy correlated with the development of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease*. J Microbiol Immunol Infect, 2007. **40**(5): p. 395-400.
118. Uysal, F., et al., *Outcomes of Kawasaki Disease: A Single-Center Experience*. Clin Pediatr (Phila), 2015. **54**(6): p. 579-84.
119. Arat, C., et al., *Kawasaki hastalığı: 21 olgunun değerlendirilmesi*. Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi), 2016. **41**(1): p. 97-104.
120. Perrin, L., et al., *Comparative study of complete versus incomplete Kawasaki disease in 59 pediatric patients*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(5): p. 481-5.
121. Huang, Y.H., et al., *Hepcidin-Induced Iron Deficiency Is Related to Transient Anemia and Hypoferremia in Kawasaki Disease Patients*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(5).
122. Baek, J.Y. and M.S. Song, *Meta-analysis of factors predicting resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease*. Korean J Pediatr, 2016. **59**(2): p. 80-90.
123. Yılmaz, M.M., et al., *Risk factors for persistence of coronary artery abnormalities in Turkish children with Kawasaki disease*. The Turkish journal of pediatrics, 2015. **57**(3): p. 248-253.
124. Kuo, H.C., et al., *Serum albumin level predicts initial intravenous immunoglobulin treatment failure in Kawasaki disease*. Acta Paediatr, 2010. **99**(10): p. 1578-83.
125. Manlhiot, C., et al., *Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin*. European journal of pediatrics, 2012. **171**: p. 657-662.
126. Eladawy, M., et al., *Abnormal liver panel in acute kawasaki disease*. Pediatr Infect Dis J, 2011. **30**(2): p. 141-4.
127. Armaroli, G., et al., *Monocyte-Derived Interleukin-1 $\beta$  As the Driver of S100A12-Induced Sterile Inflammatory Activation of Human Coronary Artery Endothelial Cells: Implications for the Pathogenesis of Kawasaki Disease*. Arthritis Rheumatol, 2019. **71**(5): p. 792-804.
128. Lin, I.C., et al., *Augmented TLR2 expression on monocytes in both human Kawasaki disease and a mouse model of coronary arteritis*. PLoS One, 2012. **7**(6): p. e38635.
129. Watanabe, T., et al., *Hyponatremia in Kawasaki disease*. Pediatr Nephrol, 2006. **21**(6): p. 778-81.
130. Chang, L.S., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio and scoring system for predicting coronary artery lesions of Kawasaki disease*. BMC Pediatr, 2020. **20**(1): p. 398.
131. Chantasiriwan, N., et al., *Predictors of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease*. Paediatr Int Child Health, 2018. **38**(3): p. 209-212.
132. Tsuji, S., *Significance of hyponatremia in Kawasaki disease*. Pediatr Int, 2020. **62**(3): p. 307.
133. Alexopoulos, A., et al., *Kawasaki disease in Greek children: a retrospective study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27**(5): p. 580-8.
134. Davidson, H., A. Kelly, and R. Agrawal, *Retrospective review of Kawasaki disease at the Women's and Children's Hospital, South Australia*. J Paediatr Child Health, 2021. **57**(12): p. 1893-1898.
135. Liu, X., et al., *Sterile Pyuria in Kawasaki Disease: A Large Prospective Cohort Study*. Front Cardiovasc Med, 2022. **9**: p. 856144.
136. Sepahi, M.A., R. Miri, and H.T. Ahmadi, *Association of sterile pyuria and coronary artery aneurysm in Kawasaki syndrome*. Acta Med Iran, 2011. **49**(9): p. 606-11.
137. Chen, Y., et al., *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Intravenous Immunoglobulin-Resistance in Infants Under 12-Months Old With Kawasaki Disease*. Front Pediatr, 2019. **7**: p. 81.
138. Teraguchi, M., et al., *Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: a prospective study*. Pediatr Cardiol, 2013. **34**(4): p. 959-63.
139. Huang, H., et al., *Nomogram to predict risk of resistance to intravenous immunoglobulin in children hospitalized with Kawasaki disease in Eastern China*. Ann Med, 2022. **54**(1): p. 442-453.
140. Kanamitsu, K., et al., *Verification of risk scores to predict i.v. immunoglobulin resistance in incomplete Kawasaki disease*. Pediatr Int, 2016. **58**(2): p. 146-51.
141. Natarajan, R.K., et al., *Novel Score to Predict Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease*. Pediatr Cardiol, 2023. **44**(7): p. 1546-1551.

142. Ae, R., et al., *Kawasaki Disease With Coronary Artery Lesions Detected at Initial Echocardiography*. J Am Heart Assoc, 2021. **10**(7): p. e019853.
143. Sadeghi, P., et al., *A 10-year cross-sectional retrospective study on Kawasaki disease in Iranian children: incidence, clinical manifestations, complications, and treatment patterns*. BMC Infect Dis, 2021. **21**(1): p. 368.
144. Demir, F., et al., *Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease*. Balkan Medical Journal, 2015. **32**(4): p. 371-376.
145. Sonobe, T., et al., *Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease*. Pediatr Int, 2007. **49**(4): p. 421-6.
146. Fabi, M., et al., *Gastrointestinal presentation of Kawasaki disease: A red flag for severe disease?* PLoS One, 2018. **13**(9): p. e0202658.
147. Nakamura, Y., et al., *Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease*. Pediatr Int, 2004. **46**(1): p. 33-8.
148. Beiser, A.S., et al., *A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease*. US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. Am J Cardiol, 1998. **81**(9): p. 1116-20.
149. Duan, J., H. Jiang, and M. Lu, *Risk factors for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease*. Arch Argent Pediatr, 2020. **118**(5): p. 327-331.
150. Qiu, H., et al., *Prognosis and Risk Factors of Coronary Artery Lesions before Immunoglobulin Therapy in Children with Kawasaki Disease*. Balkan Med J, 2020. **37**(6): p. 324-329.
151. Caguit, P., C. Tee, and L. Dans, *AB1010 Cardiac Involvement in Kawasaki Disease Patients in Philippine General Hospital: A Retrospective Study*. 2015, BMJ Publishing Group Ltd.
152. Öztarhan, K., Y.Z. Varlı, and N. Aktay Ayaz, *Usefulness of Kawasaki disease risk scoring systems to the Turkish population*. Anatol J Cardiol, 2020. **24**(2): p. 97-106.

## EKLER

### EK 1. ETİK KURUL KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	<b>ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI</b>	Kawaski Hastalığı: Koroner Arter Tutulumu, Risk Faktörleri ve Uzun Dönem Etkileri			
	<b>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI</b>	Ramazan Durankuş			
	<b>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI</b>	As. Dr.			
	<b>KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ</b>	İstanbul			
	<b>DESTEKLEYİCİ</b>	-			
	<b>ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER</b>	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

<b>Değerlendirilen Belgeler</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarihi</b>	<b>Versiyon Numarası</b>	<b>Dili</b>
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
<b>Karar Bilgileri</b>	<b>Karar No: 724</b>	<b>Tarih: 18.07.2024</b>		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>	
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI</b>	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Prof. Dr. İzzet KESEKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARKANCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Nezihe HACIHASANOĞLU ÇAKIRMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Ermen ÇENDEKİ	Sağlık Yönetimi	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YIGİT	Biyostatistik/ Sayısal Yöntemler	İstanbul Medipol Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	E imzalıdır

\* :Toplantıda Bulunma

## EK 2. İNTİHAL RAPORU

### İntihal için .docx

#### ORJİNALLİK RAPORU

%**4**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>2</b>	<a href="http://dspace.kocaeli.edu.tr:8080">dspace.kocaeli.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>3</b>	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>4</b>	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<a href="http://www.yumpu.com">www.yumpu.com</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>6</b>	Seda Topçu, Özlem Akgün Doğan, Nur Öz, Gönül Tanır. "Clinical Evaluations of 49 Cases with Kawasaki Disease: A Retrospective Cohort Study", Journal of Pediatric Infection, 2014 Yayın	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<a href="http://acikerisim.baskent.edu.tr">acikerisim.baskent.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>