

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

KAWASAKİ HASTALIĞI TANILI ÇOCUK HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. TUĞBA AYÇİÇEK

SAMSUN-2013

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

KAWASAKİ HASTALIĞI TANISI ALMIŞ ÇOCUK HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. TUĞBA AYÇİÇEK

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. KEMAL BAYSAL

SAMSUN-2013

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan, bilgi ve tecrübesiyle meslek yaşantıma önemli katkılarda bulunan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof Dr. Kemal BAYSAL' a, tezimi yaparken bana her türlü desteği veren Doç.Dr. Şükrü PAKSU ve Yrd.Doç.Dr. Şule PAKSU' ya, her konuda yardımını esirgemeyen ve çalışmaktan onur duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Ayhan Dağdemir'e, üzerimde büyük emekleri olan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları öğretim üyelerine, çıktığımız bu zorlu yolda beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım ve her an desteklerini gördüğüm tüm hekim arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, en zor anlarımda hep benimle olan canım aileme teşekkür ederim.

Dr. Tuğba AYÇİÇEK

ÖZET

Kawasaki hastalığı etyolojisi bilinmeyen, özellikle 5 yaş altı çocuklarda izlenen akut febril bir vaskülitir. Hastalığın temel bulguları en az 5 gün süren ateşle birlikte, bilateral noneksudatif konjunktivit, dudaklarda ve oral mukozada eritem, ekstremitte periferindeki değişiklikler, polimorfik döküntü ve servikal lenfadenopati ile karakterizedir. Tedavi edilmeyen olgularda %15 ile %33 oranında koroner arter anevrizması gelişmektedir. Koroner arter tutulumuna bağlı myokardial infarktüs, iskemik kalp hastalıkları ve ani ölüm izlenebilmektedir. Tedavide intravenöz gamma globulin ile birlikte kullanılan yüksek doz aspirin sonrası kardiyak komplikasyonlar %33'ten %3'e düşmüştür.

Bu çalışmada, Ocak 2000 - Aralık 2012 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda Kawasaki hastalığı tanısı alan 48 hasta değerlendirildi. Hastaların 33'ü erkek, 15'i kız idi. Tanı sırasında ortalama yaş 35.4 ± 30.3 (4-155 ay) ay idi. Hastaların 40'ı 5 yaş altında idi. Başvuru sırasında ortalama hastalık süresi 8.19 ± 2.6 (6-17) gündü. Ateş hastaların tümünde tespit edildi. İkinci en sık görülen bulgu ekstremitte değişiklikleriydi ve hastaların 29'unda (%60.4) vardı. Hastaların 15'inde (%31.3) koroner arter patolojisi var idi. Hastaların hepsine intravenöz immunglobulin ve asetilsalisilik asit verilmişti. Ateşi düşmeyen ve CRP yüksekliği devam eden üç hastaya IVIG ve asetilsalisilik asite ek olarak dipiridamol ve metilprednizolon verilmişti. Üç hastada rekürrens gözlenmişti. Ölüm olmamıştı.

Kawasaki hastalığının epidemiyolojik ve klinik bulgularında farkındalığın artması ile erken tanı ve optimal tedavinin başlanması, koroner arter tutulumu riskini azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: Kawasaki hastalığı, ateş, koroner arter anevrizması.

ABSTRACT

Kawasaki disease is an acute febrile, systemic vasculitic syndrome of an unknown etiology that primarily occurs in children younger than five years of age. The principal presentations of Kawasaki disease include fever, bilateral nonexudative conjunctivitis, erythema of the lips and oral mucosa, changes in the extremities, rash, and cervical lymphadenopathy. Coronary artery aneurysms or ectasia develops in 15% to 25% of untreated children with disease, which may later lead to myocardial infarction, sudden death, or ischemic heart disease. Prompt treatment with both high-dose aspirin and intravenous gamma globulin is essential as it has been shown to reduce the incidence of cardiac complications from 33% to 3% in the world. In this study, 48 children (33 boys, 15 girls) with Kawasaki disease, diagnosed in Ondokuz Mayıs University Department of Pediatric Cardiology between January 2000 and December 2012 were evaluated. At admission mean age was 35.4 ± 30.3 (4-155) months. 40 patients were under five years of age. At the time of diagnosis the mean duration of disease was 8.19 ± 2.6 (6-17) days. Fever was present in all patients. The most commonly seen sign was hand-foot changes present in 29 (60.4%) patients. In 15 (31.3%) of patients, coronary artery pathology was observed. All the patients diagnosed as Kawasaki disease were treated with intravenous immunoglobulin and acetylsalicylic acid. Resistance to treatment was seen in three patients. Patients who have high CRP and fever treated with dipyridamol and methyl prednisolone. None of the patients were death. We suggest that, awareness of epidemiological and clinical presentation of KD in order to prevent fatal complications, which decrease the risk of coronary aneurism.

Key words: Kawasaki disease, fever, coronary artery aneurisma.

KISALTMALAR LİSTESİ

IL-1	: İnterlökin 1
IL-2	: İnterlökin 2
IL-4	: İnterlökin 4
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IL-10	: İnterlökin 10
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
IFN-gama	: İnterferon gama
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factors
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factors
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	: C-reaktif protein
Hb	: Hemoglobin
BK	: Beyaz küre
PLT	: Platelet
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
EKG	: Elektrokardiyografi
KH	: Kawasaki hastalığı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
KISALTMALAR	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLER	VI
TABLolar	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KAWASAKİ HASTALIĞI.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etyoloji ve patogeneZ	4
2.1.4. Patoloji	5
2.1.5. Klinik	6
2.1.6. Laboratuvar	9
2.1.7. Ekokardiyografi	10
2.1.8. Tanı.....	10
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	16
2.1.10. Tedavi	17
2.1.11. Diğer tedaviler	21
2.1.12. Akut komplikasyonlar	21
2.1.13. İzlem	22
3. MATERYAL VE METOD.....	24

3.1. İstatistiksel analizi	25
4. BULGULAR	26
4.1. Tanı koydurucu bulgular	28
4.2. Kardiyak bulgular	30
4.3. Ekstrakardiyak bulgular	30
4.4. Laboratuvar bulguları	31
4.5. Ekokardiyografi bulguları	32
5.TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR.....	44

ŞEKİLLER

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

Şekil 2. Cinsiyete göre Kawasaki hastaları

Şekil 3. Olguların yaşa göre dağılımı

Şekil 4 . Olguların mevsimlere göre dağılımı

Şekil 5. Kawasaki hastalarında tanı koydurucu bulguların dağılımı

Şekil 6. İnkomplet olguların yaşa göre dağılımı

Şekil 7. Cinsiyete göre İnkomplet Kawasaki hastaları

Şekil 8. İnkomplet olgularda tanı koydurucu bulgular

Şekil 9. Kawasaki hastalarının ekokardiyografi bulguları

TABLÖLAR

Tablo I. Kawasaki hastalığında sık görülen diğer bulgular

Tablo II. Kawasaki hastalığının tanı kriterleri

Tablo III. İ nkomplet Kawasaki hastalığı için tamamlayıcı laboratuvar kriterleri
(2004 Amerikan Kalp Birliği(AHA))

Tablo IV. Kawasaki hastalığında tanıya yardımcı diğer bulgular

Tablo V. Kawasaki hastalığında ayırıcı tanı

Tablo VI. Kawasaki hastalarının yaş, vücut ağırlığı, boy, kan basıncı
değerleri

Tablo VII. Kawasaki hastalarında ek şikayet ve ekstrakardiyak bulgular

Tablo VIII. Kawasaki hastalarının laboratuvar bulguları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kawasaki hastalığı; en az 5 süren ateş, ekstremitte periferinde eritem, deskuamasyon, ödem, polimorfik döküntü, bilateral konjunktival konjesyon, orofarenks mukozasındaki değişiklikler ve servikal lenfadenopati ile karakterize bir hastalıktır. İlk tanımlandığı yıllarda ‘mukokutanöz lenf nodu sendromu’ veya ‘infantil poliarteritis nodosa’ adı ile anılan hastalık sıklıkla infantları ve küçük çocukları etkileyen, etyolojisi bilinmeyen, kendini sınırlayan, akut febril bir vaskülitir (1). Kawasaki hastalığı Asya kökenlilerde, özellikle de Japonlarda daha sık olmak üzere tüm dünyada gözlenmektedir (1). Tedavi edilmeyen hastalarda %15-33 oranında koroner arter anevrizması gelişmektedir (2). Koroner arterde tromboz ve miyokard infarktüsü ile ölüme neden olan önemli bir sağlık sorunudur. Türkiye’ de yapılan çalışmalarda Kasapçopur ve ark.’nın (3) serisinde koroner arter tutulumu % 4.5, Özyürek ve ark.’nın (4) çalışmasında % 27.2, Ece ve ark.’nın (5) çalışmasında %38 , Binnetoğlu ve ark.’nın (6) çalışmasında %12.5, Yavuz ve ark.’nın (7) çalışmasında % 32.3, Ergüven ve ark.’nın (8) çalışmasında % 21.9, yurt dışında ise Brezilya’ da (9) yapılan bir çalışmada %21.7, Ürdün’ de (10) yapılan bir çalışmada %20.5, Portekiz’ de (11) yapılan bir çalışmada ise %15.7 saptanmıştır. Erken tanı ve tedavi ile koroner arter hastalığı riski önemli derecede azalmaktadır. Kawasaki hastalığı günümüzde Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya gibi gelişmiş ülkelerdeki çocuklarda edinsel kalp hastalıklarının sebebi olarak akut romatizmal ateşin yerini almıştır (12,13) . Japonya’ da 2007-2008 yıllarını kapsayan ulusal tarama çalışmasında 216.7/100.000 olarak bildirilmiştir (14,15). Amerika’ da ise 5 yaş altında hastaneye yatış sıklığı 2006 yılında yapılan bir çalışmada 100.000’ de 20.8 olarak bildirilmektedir (16,17).

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Ana Bilim Dalı tarafından Kawasaki hastalığı tanısı konulan hastaların şikayet, fizik muayene, laboratuvar, ekokardiyografi bulgularını retrospektif değerlendirmek ve daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KAWASAKİ HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Kawasaki hastalığı, diğer adlarıyla mukokutanöz lenf nodu sendromu veya infantil poliarteritis nodosa ilk kez 1967 yılında Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından Japonya’da tanımlanmıştır. Şu anda Amerika ve Japonya gibi gelişmiş ülkelerde çocuklardaki edinsel kalp hastalıklarının en sık nedenidir (18). Sıklıkla infant ve çocukları etkileyen, etiyolojisi bilinmeyen, kendini sınırlayan, primer koroner arterleri tutan, akut febril bir vaskülitir. En az 5 gün süren ateş, ekstremitte periferinde değişiklikler, polimorf döküntü, dudak ve oral mukoza değişiklikleri, bilateral noneksüdatif konjunktivit ve unilateral servikal lenfadenopati ile karakterizedir. Kawasaki hastalığı özellikle Japonya ve Asya ülkelerinde görülmekle birlikte insidansı tüm dünyada artmaktadır (19). Tedavi edilmeyen olgularda koroner arter anevrizması sıklığı %33’ e kadar çıkmaktadır (20). Bunların yarısında koroner trombüs, miyokard infarktüsü ve bunlara bağlı ani ölüm gelişebilir. Erken tanı ve tedavi ile bu sıklık %3-5’ e inmektedir (21,22).

2.1.2.Epidemiyoloji

Kawasaki hastalığında hastaların %80’ i 6 ay - 5 yaş arasındadır. Pik yaşı Japonya, Kore ve Tayvan’ da 9-11 ay iken, diğer ülkelerde ise 12 ayın üstündedir. Erkeklerde kızlara oranla daha sık görülür (erkek/kız oranı 1.6) (23). Asya ve Asya kökenli Amerikalılarda daha sık görülmesi genetik yatkınlığı düşündürmektedir (24).

Japonya’ da hastalığın insidansı 5 yaşından küçük çocuklar arasında 2002’ de 151/100.000, 2003-2004’ te 174/100.000, 2005-2006’ de 184.6/100.000, 2007-2008 yıllarını kapsayan ulusal tarama çalışmasında ise 216.7/100.000 olarak bildirilmiştir (24,25). Bu çalışmada en yüksek insidans kış aylarında saptanmıştır. Rekürrens %3.5’ tir ve hastaların %1.4’ ünde kardeşlerinde de KH görülmüştür.

Kore’ de 5 yaş altındaki çocuklarda 2006-2008 yılları arasında sıklık 113.1/100.000 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada en yüksek insidans aralık, ocak, haziran ve temmuz aylarındadır. Rekürrens %2.2 ve kardeşlerde görülme oranı %0.17 saptanmıştır (26).

Asya’ da en az Çin’ de görülmektedir . Çin’ de 5 yaş altındaki çocuklarda yıllık insidans 55/100.000, Tayvan’da 69/100.000 olarak bildirilmiştir. En sık yaz aylarında görülmektedir ve rekürrens %1.5 olarak saptanmıştır (26).

Amerika’ da 1988-1997 yıllarını kapsayan bir çalışmada hastalığın insidansının arttığı belirtilirken (8.1/100.000’ den 18.5/100.000), 1997-2000 yıllarını kapsayan ikinci bir araştırmada ise 2000 yılında 1997’deki orana benzer olarak 17.1/100.000 bulunmuş ve insidanda belirgin bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (23). Yeni yayınlanan bir çalışmada ise 1997-2007 yılları arasında hastalığın insidansının stabil kaldığı belirtilmiştir (27). Amerika’ da 5 yaş altında hastaneye yatış sıklığı 2006 yılında yapılan bir çalışmada 20.8/100.000 olarak bildirilmektedir (23). Asya-Pasific adalı çocuklarda bu insidans 30.3/100.000 olarak saptanmıştır. Amerika’ da en yüksek insidans Hawaii’ de saptanmıştır. Hawaii’ de KH sıklığı 1996-2006 yılları arasında 50.4/100.000 saptanmış ve etnik gruplar arasında en yüksek insidans sırasıyla Japon, yerli ve Çinli çocuklarda görülmüştür (23).

Avrupa’ daki insidans ise Kuzey Amerika’ dan azdır (28). Beş yaşından küçük çocuklarda hastalığın insidansının 10/100.000’ den az olduğu (Finlandiya’ da 7.2/100.000, İsveç’ te 6.2/1000.000) belirtilmektedir. 1998-2003 yılları arasında İngiltere’ de 5 yaş altı çocukların KH nedeniyle hastaneye yatış sıklığı 8.4/100.000 olarak saptanmıştır (28). Pik kış aylarında görülmektedir. Bu hastaların büyük kısmını Çinli çocuklar oluşturmaktadır.

Ontario Kanada’ da 0-4 yaş arası çocuklarda 2004-2006 arasında görülme sıklığı 26.2/100.000 saptanmıştır (29). En sık görüldüğü aylar ise kasım-mart ayları olarak bildirilmiştir.

Mortalite ise %0.04 ile %0.0003 arasında değişir. KH’da mortalite en çok 20-40. günlerde görülür (26).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Bugüne kadar birçok olasılık öne sürülmesine rağmen KH'nın etiyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir.

Dünya çapında epidemiler yapması, mevsimsel farklılıklar, hastalığın kendini sınırlaması ve kardeşlerde yüksek oranda görülmesi gibi klinik ve epidemiyolojik faktörler, patogenezinde infeksiyöz ajanların yer aldığını düşündürmektedir.

Güncel bir patogenetik hipotez, immün sistem aktivasyonunu ve vaskülite yol açan sitokin aracılı endotelial hücre hasarına yol açan inflamatuvar yanıtın stimülasyonunu varsaymaktadır (30,31). Bu hipotez epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar verileri üzerine kurulmuştur.

Epidemiyolojiye göre KH en çok 6 ay-5 yaş arası çocukları etkiler. Bu yaş dağılımı infantların anneden gelen antikorlarla korunduğunu gösterir.

Kış ve ilkbahar aylarında KH daha sık görülmektedir.

Erkek çocuklarda kız çocuklara göre daha sıktır (32).

Bunun dışında neden olan faktörlerle ilgili mikrobiyal veya viral ajanları içeren tartışmalar da vardır. *Stafilococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* toksinleri hipotezini destekleyen güncel araştırmalar vardır. KH ve toksik şok sendromu arasındaki klinik benzerlik bakteriyel süperantijen toksinlerinin olası rollerini araştırmaya yönlendirir. Ek olarak KH ve toksik şok sendromunun ortaya çıkma şekilleri ortak bir etiyolojiyi düşündürür. Toksik şok sendromu toksini-1 (TSTT-1), *Streptococcus pyogenes* exotoksin A veya C (SPEA veya SPEC) ve *Stafilokokkal enterotoksin A* veya B (SEA veya SEB) immün sistemi stimüle eden ve KH'na neden olan süperantijenler gibi davrandıkları düşünülmektedir (33).

Hastalığın akut evresinde periferik kanda CD4+T-lenfosit üstünlüğü görülür. Buna zıt olarak enfekte dokularda CD8+T-lenfosit üstünlüğü vardır. Akut evrede Kawasaki hastalarının koroner arterlerinde CD8+T-lenfosit, IgA üreten plazma hücreleri ve makrofaj infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular viral bir enfeksiyon varlığını ve periferik kanda CD8+T-lenfosit yokluğunun enfekte dokuya lenfosit göçüne bağlı olduğunu düşündürmektedir (34).

KH'ndan ölen çocuklarda yapılan otopsi materyallerinin analizinde koroner arterlerin duvarında IgA üreten sitoplazma cisimciklerini tanımlanmıştır. Ayrıca elektron mikroskopisi çalışmaları viral protein ve RNA ile birlikte siliyer bronşial epitelyumdeki sitoplazmik inklüzyon cisimciklerini ortaya çıkarmıştır. Bronşiyal

duvarda interferon yoluyla gen ekspresyonunda artış olur (35). Bu durum da antiviral yanıtta önemli rol oynar. Bütün enfekte dokular içinde proksimal bronşial epitelyum, IgA üreten plazma hücre infiltrasyonunda major yer alır (36). Üretilen IgA hastanın bronşial epitelyumunda olan spesifik antijene karşı rol oynar. Bu bulgular henüz tanımlanmamış respiratuvar bir virüsün KH'na neden olabileceğini öne sürer.

Hastalığın akut evresinde TNF-alfa ve IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IFN-gama, IL-4 ve IL-10 yüksek bulunmuştur. TNF-alfa elastin yıkımına yol açar ve KH' da görülen tipik damar lezyonlarına yol açan matriks metalloproteinaz üretimini artırır. Sonuç olarak proinflamatuvar sitokinler vasküler endotelde antikor aracılı lizise yol açar.

Aktive vasküler endotel, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1) gibi inflamatuvar antijenleri eksprese eder. Akut ve subakut evrede vasküler endothelial growth factor (VEGF) ve platelet derived growth factors (PDGFs) gibi mitojenik faktörler eksprese olurlar (37,38). İmmün aktivasyon sonucu salınan proinflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri endotel hücrelerinde aktivasyona yol açar. Makrofaj infiltrasyonu ve matrix metalloproteinazların salınımı sonucu arteriyel duvarın bütünlüğü bozulur ve hasar gelişir.

KH' nın tüm etnik gruplarda görülmesine rağmen özellikle Asya ülkelerinde daha yüksek oranda saptanması genetik faktörlerin etiyolojide önemli rol oynadığını düşündürür. Japon çocuklarda T-hücre aktivasyonunu düzenleyen bir kinazı kodlayan ITPKC geninde polimorfizm saptanmıştır. ITPKC-3 C aleli koroner arter tutulumunda artış ve immünglobulin tedavisine direnç ile ilişkili bulunmuştur (39).

2.1.4. Patoloji

Patolojik olarak KH, esas olarak orta büyüklükteki arterleri temsil eden koroner arterleri tutan multisistemik bir vaskülitte neden olur (40-43). Hastalığın ilk 10 gününde koroner arterlerde intimada inflamasyon ve hipertrofi gelişir. Bu evrede atriyoventriküler ileti sistemini de içine alan bir pankardit tablosu vardır.

Kawasaki hastalarının çoğunda ölüm nedeni konjestif kalp yetmezliği veya miyokard disfonksiyonu olmasına karşın bu evredeki hastaların ölüm nedeni aritmilerdir.

Ateş ortaya çıktıktan sonraki 10-40. günler arasında ise inflamasyondaki polimorfonükleer hücre hakimiyeti mononükleer hücrelere kayar. Endokard,

miyokard ve perikarddaki inflamasyon azalırken, koroner arterlerin de internal elastik laminadaki parçalanma ve media tabakasındaki hasar, koroner arterlerde anevrizmaya sebep olur.

Tedavisiz bırakıldığında Kawasaki hastalıklı çocukların %15-33'ünde koroner arter anevrizması ya da dilatasyonu gelişir. Ateş ne kadar yükseğe ya da ne kadar uzun sürmüşse (özellikle 14. günden sonra) anevrizma oluşma riski o kadar yüksektir. Koroner anevrizmalar, hastaların yarısında iki yıl içinde normal çapına döner, ancak histopatolojik ve işlevsel bozukluk sürer. Bu evredeki hastaların ölüm nedeni ise koroner arter trombozuna sekonder gelişen akut miyokard infarktüsü olmaktadır

Geç evrede ise inflamasyon kaybolurken, koroner arter ve miyokardda fibrozis gelişir; anevrizmanın ardındaki bölgede tromboz, stenoz ve kalsifikasyon olur. Bu evredeki hastaların ölüm nedeni ise akut miyokard infarktüsü veya kronik miyokardiyal iskemidir (44). Kawasaki hastalığına bağlı miyokard infarktüslerinin %70' den çoğu ilk yıl içinde ve genellikle uyarıcı hiçbir belirti ya da bulgu vermeden, aniden olmaktadır. Literatürde çocukluk çağında Kawasaki hastalığı tanısı almayan ancak geçirilmiş hastalığa bağlı genç yaşlarda miyokard infarktüsü olguları artan şekilde bildirilmektedir.

2.1.5. Klinik

Akut Dönem: Yaklaşık 10-14 gün sürer. Bu dönemde yüksek ateş, döküntü, konjunktivit, çilek dili, el ve ayaklarda eritem ve şişlik, lenfadenit ve bazen de aseptik menenjit ve karaciğer tutulumu görülür. Miyokard etkilenmesi de bu dönemde ortaya çıkabilir. Karın ağrısı ve safra kesesinde hidrops görülebilir. Ateş, hastalığın genellikle ilk semptomudur ve aniden ortaya çıkar. Remittan karakterde olup, genellikle 39 °C' den yüksektir, antipiretik ve antibiyotiklere yanıt vermez. Tedavi edilmeyen olgularda ateş yaklaşık 2 hafta sürmekte, bazen 3-4 haftaya kadar uzamaktadır. Yüksek doz aspirin ve intravenöz immünglobulin (IVIG) verilen hastalarda ateş 1-2 günde düşer (45).

Ateşle beraber veya ateş ortaya çıktıktan sonraki saatler içerisinde bilateral noneksüdatif konjunktivit ortaya çıkar. Sıklıkla olaya sadece bulbar konjunktiva katılır ve eksüdasyon veya membran oluşumu yoktur.

Ateşin ilk bir-iki günü içinde bukkal mukozada değişiklikler ortaya çıkar. Dudaklar kırmızı bir renk alır, çatlaklar oluşur ve sıklıkla kanamalar görülür. Orofarinks mukozası eritematöz hale gelir, ancak eksüdatif veya ülseratif lezyonlar görülmez. Kızıldaki gibi dil, çilek dili görünümündedir (45).

Ateşli periyodun erken dönemlerinde ekstremitelerin periferik kısımlarında değişiklikler meydana gelir. El ve ayak tabanlarında bileklere kadar bıçakla kesilmiş gibi yaygın eritem vardır. El ve ayak sırtında şişlik ve endürasyon gelişir. Hastalığa yakalanan çocukların çoğu el ve ayaklarındaki bu değişiklikler nedeniyle ellerini kullanmak istemezler ve sıklıkla da ayakları üzerine basmazlar.

Hastaların %90' dan fazlasında mukokutanöz değişiklikler görülmesine rağmen hastalığın temel özelliklerinden olan lenfadenit hastaların %50-75' inde görülür. Lenfadenopati, genellikle tek taraflı, 1.5 cm'den büyük, ağrısız, nonsüpüratif özelliktedir. Histopatolojik incelemelerde yoğun mononükleer hücrelerin infiltrasyonu görülür ve ateşle beraber spontan olarak kaybolur (46).

Hastalarda ateşin başlamasından 3-5 gün sonra döküntü görülür. Genellikle döküntüler polimorfik karakterde olmakla birlikte morbiliform, ortası beyaz, eritemli plak veya kızıl benzeri döküntü biçimindedir. Vezikül veya büller görülmezken nadir olarak peteşiler görülebilir. Genellikle gövdede yerleşimlidir. Ancak yüz, ekstremiteler ve perineye yayılabilir.

Subakut Dönem: Yaklaşık 2-4 hafta sürer. Bu dönemde klinik bulgular hızla geriler. Artrit, deskuamasyon ve trombositoz ortaya çıkar. Bu dönem ateşin başlangıcından sonraki 3-4. haftada devam eder. Koroner arter anevrizmaları ve akut koroner tromboza bağlı ani ölüm riski bu evrede ve konvelesan periyodun erken döneminde en yüksektir .

Hastalığın ikinci veya üçüncü haftasında el ve ayak parmaklarında perungual soyulmalar başlar. Soyulma sıklıkla perine bölgesinde de görülmektedir.

Konvelesan Dönem: Hastalığın dördüncü haftasında başlayıp sekizinci haftaya kadar uzayabilen klinik ve laboratuvar bulguların kaybolduğu dönemdir (44). Bu dönem genellikle başlangıçtan 6-8 hafta sonra görülür. Tüm klinik bulgular kaybolduğunda başlar ve sedimentasyonun normale inmesine kadar devam eder.

Koroner arter tutulumu varsa bu dönemde skar dokusu oluşabilir ve koroner arterlerde tekrar yapılanma (remodeling) meydana gelir (41).

Hastalığın geç döneminde (4-6 hafta sonra) ise tırnaklarda 'Beau çizgileri' olarak adlandırılan transvers çizgiler oluşabilir.

Hastalığın daha nadir görülen bulguları ise diyare, kusma, karın ağrısı, hepatik disfonksiyon, safra kesesi hidropsu, üretrit, piyüri, BCG yerinde eritem ve endurasyon, orşit, irritabilite, aseptik menenjit, stroke, koma, işitme kaybı, üveit, artralji ve artrittir (44).

Hastalığın prognozunu belirleyen bulgusu kardiyak tutulumdur (47). Tedavi edilmeyen hastaların ortalama 1/3'ünde genellikle orta şiddette, daha az oranda ise akut konjestif yetmezliğe neden olabilecek şekilde akut miyokardit görülür. Bu hastalarda sinüs taşikardisi, galo ritmi, ekstremitelerde soğukluk ve siyanoz ile kapiller dolum zamanında yavaşlama olur. Telekardiyografide pulmoner ödemin de eşlik edebileceği kardiyomegali; EKG'de PR ve QT aralıklarında uzama, ST-T değişiklikleri, QRS amplitüdünde azalma ve nadir olarak aritmi, ekokardiyografide (EKO) ise sol ventrikül çapında artış ve ventrikül fonksiyonlarında azalma görülür. Eş zamanlı olarak hafif-orta düzeyde perikardiyal efüzyon ile mitral yetmezlik ve buna bağlı üfürüm saptanabilir (44). IVIG alan hastaların %5' inde, IVIG almayan hastaların ise %20-25' inde hastalığın 10-14. günleri arasında koroner arter anevrizmaları EKO ile gösterilebilir. Çapı 8 mm' den büyük anevrizmalar yırtılma, tromboz, stenoz ve miyokard infarktüsü gelişimi açısından büyük risk oluşturlar (48,49).

Tablo I. Kawasaki hastalığında sık görülen diğer bulgular

Kardiyomiyopati
Akut mitral kapak yetmezliği
Miyokard infarktüsü
Perikardiyal efüzyon
Diyare
Karın ağrısı
Hepatik disfonksiyon
Tıkanma sarılığı
Safra kesesi hidropsu
Piyüri ve üretrit
Artralji ve artrit
Aseptik menenjit
Aşırı huzursukluk
BCG aşı yerinde eritem ve endurasyon

2.1.6. Laboratuvar

Kawasaki hastalığının patognomonik laboratuvar testi olmamasına rağmen bazı laboratuvar bulguları karakteristiktir.

Hastalığın akut döneminde nötrofili ve sola kaymanın olduğu lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz reaktanlarında yükseklik saptanır ve bu tablo 4-6 hafta sürer.

Hastaların %50' sinde beyaz küre sayısı 15000/mm³' ün üstündedir (45).

Normokromik normositer bir anemi vardır. Bazı olgularda IVIG ile ilişkili ağır hemolitik anemi gelişebilir.

Hastalığın ikinci haftasında trombositoz (>450000/mm³) görülür ve yaklaşık 4-8 hafta kadar devam eder (45).

Serum transaminaz düzeylerinde orta derecede artış olur.

Safra kesesi hidropsu gelişen durumlarda alkalen fosfataz (ALP) düzeyi artar.

Ağır ve uzamış akut hastalığa bağlı hipoalbuminemi görülebilir.

Üretrite bağlı olarak pyüri ve proteinüri görülebilir.

Beyin omurilik sıvısının incelenmesinde aseptik menenjitte uyumlu bulgular gözlenebilir.

Akut dönemde plazma total kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerinde azalma saptanabilir. Total kolesterol ve trigliserit haftalar veya aylar içerisinde normale dönerken HDL kolesterol düzeyindeki anormallik yıllar boyu devam edebilir.

2.1.7. Ekokardiyografi

Koroner arter anevrizmaları genellikle ilk 10 günden önce ortaya çıkmaz. Ancak EKO' da 10. günden önce damar çevresinde parlaklık, perivasküler ekojenite artışı, ektazi olması koroner arteriti destekler. Buna ek olarak miyokardite bağlı sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, hafif mitral yetersizlik ve perikardiyal efüzyon da görülebilir.

2.1.8. Tanı

Tanı, ateşle beraber diğer 5 temel kriterden en az 4' ünün bulunması, anamnez, fizik inceleme ve laboratuvar bulguları ile benzer bulguları olan hastalıkların ekarte edilmesi ile konur (47). Ayrıca, ateşli çocukların diğer kriterlerin 4 tanesinden daha azını gösterenlerde ekokardiyografi ile koroner arter anomalilerinin gösterilmesi ile de tanı konulabilir. Bu hastalar inkomplet veya atipik KH olarak adlandırılmaktadır (44).

Atipik KH'lı hastalarda ateş dışındaki mukokutanöz bulgular ile lenfadenopati daha az görülmesine rağmen, hastalığın prognozunda çok önemli olan koroner arter anomalilerinin prevelansı tipik KH'lı hastalardan daha yüksektir.

Yapılan çalışmalarda atipik formdaki hastalığın daha çok süt çocuklarında görüldüğü, koroner arter anevrizmalarının ise 1 yaşından küçük çocuklarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Bu nedenle, uzamış ateşi olan ve tanısız kriterlerden herhangi birini gösteren çocuklarda KH mutlaka akılda tutulmalıdır (44).

Tablo II. Kawasaki hastalığının tanı kriterleri

1.En az beş gün devam eden sebebi bulunamayan antipiretik ve antibiyotiklere yanıt vermeyen ateş
2.Aşağıdaki kriterlerden en az dördü; • Belirgin eksüdasız bulber konjunktival hiperemi • Ağız ve farenkste eritem, çilek görünümlü dil ve çiğ et görünümündekırmızı, çatlamış dudaklar • Morbiliform, makülopapüler ya da skarlatiniform olabilen ya da eritema multiformeyi andırabilen, polimorf, yaygın, eritemli döküntü • Ekstremitte distallerinde, ellerde ve ayaklarda endürasyon ve el ayalarıyla ayak tabanlarında eritem,şişlik,deskuamasyon • Tek taraflı, en az 1.5 cm çapında bir veya daha fazla servikal lenfadenopati
3.Benzer bulgulara neden olabilecek diğer durumların dışlanması
Beş gün veya daha uzun devam eden ateşle birlikte yukarıda sayılan beş temel bulgudan en az dördü mevcutsa Kawasaki hastalığı tanısı konulur. Beş gün veya daha uzun devam eden ateşle birlikte dörtten az temel bulgu yanında iki boyutlu eko veya anjiyografi ile saptanan koroner arter tutulumu varsa Kawasaki hastalığı tanısı konulur. Dört veya daha fazla temel kriterle birlikte ateş varsa hastalığın 4. gününde de tanı konulabilir

Ateşı olan ve kriterlerin 2 veya 3' ünü karşılayan ve kliniği açıklayan neden bulunamayan hastalar ile 6 ay ve daha küçük olan 7 günden uzun süren ateşı olan ve KH' nın hiçbir kriterini karşılamayan hastalar laboratuvar testleri uygulanmalı ve sistemik inflamasyona ait kanıt bulunursa EKO ile değerlendirilmelidir.

Tablo III. İ nkomplet Kawasaki hastalığı için tamamlayıcı laboratuvar kriterleri

(2004 Amerikan Kalp Birliği(AHA))(50)

En az 5 gündür ateşı olan, ateş dışındaki ölçütlerden iki veya üçünün bulunduğu bir hastaya ;
CRP>3 mg/dL nin ve/veya ESR>40 mm/saatin üstünde olması
Buna ek olarak ;
1. Albumin<3.0 g/dl
2. Yaşa göre anemi
3. Alanin aminotransferaz düzeyinde artış
4. 7 günden sonra platelet>450000 /mm³
5. Beyaz küre >15000/mm³
6. İdrar direk bakıda >10 eritrosit
Eğer >3 kriter varsa, EKO yapılmadan önce IVIG verilebilir.

Tablo IV. Kawasaki hastalığında tanıya yardımcı diğer bulgular(82)

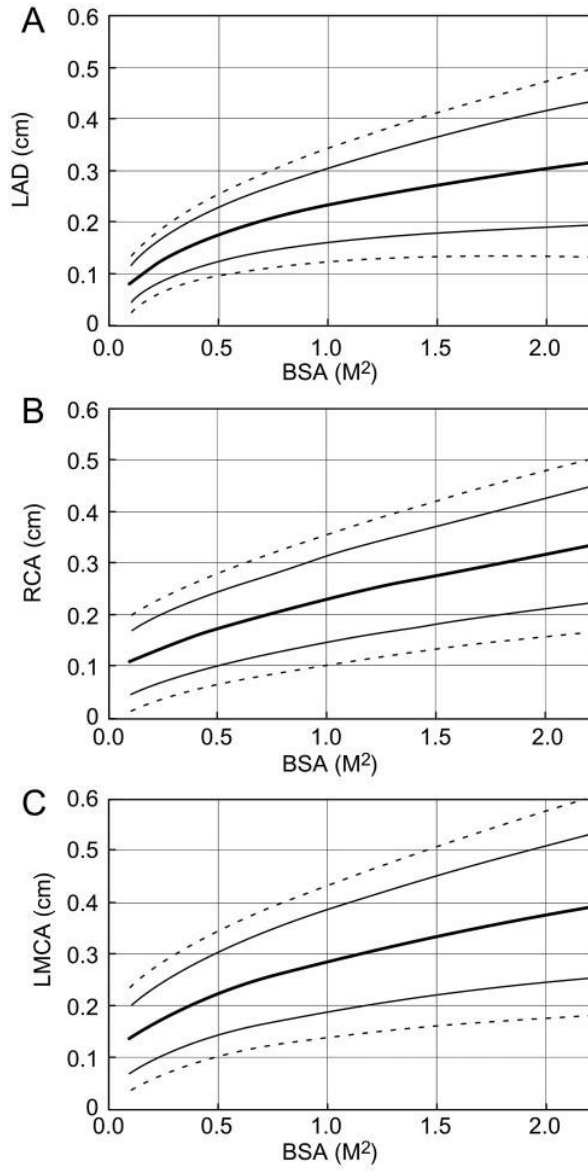
Hematolojik bulgular • Nötrofili(olguların %50 sinde) • Progresif anemi (genellikle normokrom normositer) • Platelet sayısında artış (2. ve 3. haftada pik yapar)
İdrar bulguları • Steril piyüri
Akut faz reaktanları • CRP<35 mg/L (olguların %80 inde) • ESR>60 mm/h (olguların %60 ında)
Kan biyokimyası • Düşük serum sodyum düzeyi • Düşük serum protein ve albumin düzey • Karaciğer enzimlerinde artış(özellikle alanin transaminazda) • Anormal lipid profili
BOS bulguları • Pleositoz • Normal protein ve glukoz
Elektrokardiyografi • QRS voltaj düşüklüğü • T dalgasında düzleşme • QT intervalinde uzama • Aritmiler • Tedavisiz büyük anevrizması olan olgularda tromboza bağlı miyokard infarktüsü bulguları
Ekokardiyografi • Sol ventrikül fonksiyonlarında azalma • Mitral regürjitasyon • Perikardiyal efüzyon, koroner dilatasyon ve anevrizma

Koroner arter anevrizmasını Amerika Kalp Birliği (AHA) koroner arterdeki genişlemeler 5 mm' den küçük ise hafif, 5-8 mm arasında ise orta, 8 mm' den büyük ise dev anevrizma olarak tanımlarken en çok kullanılan kriterler Japonya sağlık bakanlığı tarafından tanımlananlardır (50):

- a) 5 yaşından küçük çocuklarda internal diameter>3 mm veya 5 yaş ve daha büyük çocuklarda >4 mm olması
- b) bir koroner arter segmentinin iç çapının komşu segmentin 1,5 katı olması
- c) koroner arter lümeninde düzensizlik olmasıdır .

Ancak koroner arter çapları AHA tarafından kabul edilen vücut yüzey alanına göre hesaplanmış koroner arter çaplarıyla da kontrol edilmelidir.

Koroner arter tutulumunu öngörebilmek için yıllardır risk faktörleri tayin edilmeye çalışılmıştır. Harada ve ark.' ları da saptadıkları 7 kriterden (BK >12.000/mm³; PLT>350.000/mm³; CRP>3 mg/dL; hematokrit <%35; albümin <3.5 g/dL; yaş<12 ay ve erkek cinsiyet) 4 tanesine ilk 9 günde sahip olan hastalarda koroner arter anevrizması gelişme riskinin yüksek olduğunu belirtmiştir (50).



Şekil 1. Vücut yüzey alanına göre koroner arter boyutları (LCMA: Sol ana koroner arter, RCA. Sağ ana koroner arter, LAD:sol anterior inen koroner arter) (51).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Hastalığın tanısında kullanılan kriterlerin tam olarak spesifik ve sensitif olmaması ve hastalığı tanımlayıcı laboratuvar bulguların olmaması nedeniyle birçok enfeksiyöz, allerjik/romatolojik ve toksik hastalık KH ile rahatlıkla karışmaktadır.

Tablo V. Kawasaki hastalığında ayırıcı tanı

Enfeksiyöz hastalıklar

- Kızamık
- Kızıl
- Epstein-Barr virus
- Adenovirus enfeksiyonları
- Enterovirus enfeksiyonları
- HPV B19 enfeksiyonları
- Stafilokokkal toksin ilişkili hastalıklar
- Leptospirozis

Allerjik/romatolojik hastalıklar

- İlaç reaksiyonları
- Stevens-Johnson sendromu
- Juvenil romatoid artrit
- Poliarteritis nodosa
- Reiter sendromu

Toksik durumlar

- Civa entoksikasyonu

2.1.10. Tedavi

Aspirin: Kawasaki hastalığının tedavisinde yüksek dozda antiinflamatuvar, düşük dozda antiplatelet etkileriyle bütün hastalarda kullanımı önerilen ikinci ilaç aspirindir (1). IVIG'in aksine, aspirinin koroner anevrizma oluşumunu önlemede etkisi yoktur.

Aspirin tedavisine, IVIG'le birlikte, yüksek dozda (80-100 mg/kg/gün), günlük doz dörde bölünerek başlanır, ateşin düşmesinden 48-72 saat sonra günde bir kez verilen düşük doza (3-5 mg/kg/gün) geçilir. Düşük doz aspirine inflamatuvar markerlar (CRP, ESR) ve ekokardiyografide koroner damarlar normale gelene kadar (6-8 hafta) devam edilir (50). Klinik normale geldikten sonra 2. ve 6-8. haftalarda koroner arter endotel stabilizasyonunu göstermek için EKO yapılır, eğer koroner arter anomalisi devam ediyorsa aspirine devam edilir.

Diğer bir uygulama, aspirinin, ateşin düşmesinden bağımsız olarak, hastalığın 14. gününe kadar yüksek dozda verilmesi, sonra düşük doza inilmesidir.

Hsieh ve ark. yaptığı bir çalışmada yüksek doz (2 gr/kg) aspirinin akut KH'nda IVIG tedavisine yanıt ile ateşli dönem veya koroner arter anomalisi üzerine etkisi gösterilememiştir (52). Bu nedenle KH'nın akut fazında yüksek doz aspirinin gereksiz olduğu savunulmuştur.

Tayvan' da 609 KH'lı olguyu içeren bir çalışmada hastalar grup 1: yüksek doz aspirin alanlar ve grup: 2 yüksek doz aspirin almayanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (53). İki grup arasında IVIG'e direnç, koroner arter anomalisi gelişimi ve hastanede yatış süresi arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Aynı şekilde IVIG tedavisi öncesi ve sonrası platelet, BK, Hb, CRP değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Buna göre KH'nın akut fazında yüksek doz aspirinin tedavi sonuçları üzerine anlamlı etkisi olmadığı bildirilmiştir.

Akut faz KH'nda aspirin tedavisiyle plaseboyu karşılaştıran bir çalışma şimdiye kadar yapılmamıştır.

92 hastayı içeren non-randomize bir çalışmada 30/mg/kg/gün aspirin alan hastalar antibakteriyel tedavi alan hastalarla karşılaştırılmış ve iki grup arasında koroner arter anomalisi oluşumunda anlamlı fark bulunamamıştır (54).

Kontrolsüz başka bir çalışmada yüksek (80-180 mg/kg/gün), orta (30-60 mg/kg/gün) ve düşük (<30 mg/kg/gün) veya hiç asa almayan gruplar karşılaştırılmış

ve 1.ayda koroner arter anomalisi gelişme hızı arasında hiçbir fark bulunamamıştır (55).

Yüksek dozda aspirin kullanılan çocuklarda suçiçeği ve influenza enfeksiyonuyla birlikte Reye sendromu görülme tehlikesi yüksektir. Aspirini düşük dozda kullananlarda Reye sendromu tehlikesinin derecesi bilinmemektedir. Bu nedenle, süregen aspirin tedavisinde olan bütün çocuklar gibi, Kawasaki hastalığı nedeniyle aspirin almakta olan çocuklarda yıllık influenza aşısı olmalıdır.

Suçiçeği aşısından sonra, doğal enfeksiyon ertesinde görülmesine göre çok daha az oranda Reye sendromu gelişme olasılığı vardır. Bu nedenle, aşı kararı öncesinde, hastada aşı yan etkisi olarak ortaya çıkabilecek Reye sendromu ile suçiçeği geçirme riski tartışmalıdır (45). Ayrıca Kawasaki hastalarında suçiçeği ya da influenza olması olası ateşli bir hastalık geçirme yada bu hastalıkları geçiren kişilerle karşılaşma durumunda, aspirin kesilerek yerine dipiridamol (2-6 mg/kg/gün, üç eşit doza bölünerek) veya klopidoğrel (1 mg/kg/gün, en çok 75 mg/gün) gibi başka bir trombosit karşıtı ilaç verilmelidir.

Kawasaki hastalarında ibuprofenin, aspirinin trombositlere etkisini ortadan kaldıracığı unutulmamalıdır.

IVIG: IVIG' in KH'nda etkili olduğu ilk kez 1983 yılında Furusho ve ark. tarafından gösterilmiştir(56). Akut dönem KH'nda IVIG kullanımı koroner arter anomalisi insidansını azaltır.

IVIG' in etki mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. IVIG'in jeneralize bir antiinflamatuvar etkisi mevcuttur.

IVIG' in olası etki mekanizmaları (58,59):

- a) sitokin üretiminin modülasyonu
- b) bakteriyel superantijenlerin veya diğer etiyolojik ajanların nötralizasyonu
- c) regülatuvar T-hücre aktivitesinin artırılması
- d) Th1/Th2 yanıtının düzenlenmesidir.

IVIG, 2 gr/kg dozunda 8-12 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır. Uygulama süresinin uzun olmasının nedeni sol ventrikül fonksiyonlarında azalma olması ve IVIG'in kalp için önemli bir hacim yükü oluşturmasıdır.

IVIG tedavisi hastalığın ilk 10 gününde verilmelidir. İlk 7 gün içerisinde uygulandığında daha etkilidir. 5-7. günlerde uygulanan tedaviyle karşılaştırıldığında

5. gün ve öncesinde yapılan tedavinin kardiyovasküler değişiklikleri engellemede üstünlüğü gösterilememiştir (18). 10.günden sonra IVIG tedavisinin etkinliği bilinmemektedir (50). Bu nedenle erken teşhis ve tedavi önemlidir.

Açıklanamayan ateşi ve anevrizması olan, sistemik inflamasyonun devam ettiği hastalarda 10.günden sonra da IVIG verilebilir (60). Burns ve arkadaşlarına göre persistan inflamasyon, ateş veya yüksek inflamatuvar markerları olan hastalara, koroner arter anevrizması olsun olmasın, teşhis 10.günden sonra konulsa da IVIG verilmelidir (60).

IVIG direnci insidansı, merkezden merkeze farklılık gösterir ve %9,4 ile %23 arasında değişir (56). Günümüzde yapılan çalışmalar dermografik ve laboratuvar bulgularını IVIG direncinin nedenleri olarak ortaya koymuşlardır. Bu bulgular yaş, hastalığın kaçınıcı gününde olduğu, platelet sayısı, ESR, Hb konsantrasyonu, CRP, eozinofil sayısı, LDH, albumin, alanin transaminaz düzeyidir (61,62). IVIG direnci olan hastalar koroner arter anomalisi için büyük risk altındadır. Bu nedenlerden dolayı tedaviden kimlerin yarar göreceğini belirlemek önemlidir.

IVIG direnci olan veya IVIG'e yeterli yanıt alınamayanlar hastalar için belirlenmiş bir tedavi prensibi yoktur. İkinci IVIG dozu (63), pulse metilprednizolon (64), siklosporin , siklofosfamid, MTX (65), TNF-alfa blokajı (66), plazmaferezden (67) hastaların yarar gördüğü bildirilmiştir.

Tedaviye yanıtı değerlendirmede IVIG sonrası ESR'de artış olması nedeniyle ESR'nin kullanılması önerilmemektedir.

IVIG tedavisi ile koroner arter anevrizması riski %33' lerden %3' lere kadar düşer. Buna rağmen hastaların %3-5' inde koroner arterlerde dilatasyon, %1 inde 8 mm' nin üzerinde dev anevrizma gelişir (18).

Pulse metilprednizolon tedavisi : Günümüzde metilprednizolonun KH tedavisindeki yeri tam olarak bilinmemektedir. Fakat intravenöz metilprednizolon tedavisinin IVIG dirençli KH hastalarında faydalı olduğu gösterilmiştir (68).

Miura ve ark., IVIG'e yanıtız olan KH hastalarında IVMP' nin etkili olduğunu göstermişlerdir (69).

IVMP sitokin seviyesini hızla düşürmektedir. Bu sonuç ikinci doz IVIG verilen hastalarla benzer bulunmuştur (70). IVMP, IVIG dirençli hastalarda ek doz IVIG alanlarla karşılaştırıldığında benzer sonuçlar saptanmıştır (71).

IVMP ve ek doz IVIG alan hastalarda koroner arter anevrizması gelişimi arasında önemli fark bulunamamıştır. Sonuç olarak ek doz IVIG tedavisi sonrasında hastalarda yeterli yanıt alınamadığında IVMP uygulanabilir.

TNF-alfa blokajı : TNF-alfa seviyesi KH olan çocuklarda artar (72). TNF-alfa genetik polimorfizmi, KH'nda yatkınlıkla ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle TNF-alfa blokajı KH tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir. KH'nda erken TNF-alfa reseptör antagonisti kullanımının etkili olabileceği belirtilmiştir. İnfliximabın, TNF-alfaya bağlanarak etki ettiği ve IVİG dirençli olgularda etkili olduğu gösterilmiştir (73). Etanerceptin, IVIG dirençli olgularda yararlı olduğu bulunmuştur (74). Sonuç olarak TNF-alfa reseptör blokörleri IVIG tedavisi başarısız olduğunda veya ikinci doz IVIG sonrası uygulanabilir.

Statinler: Blankier ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada atorvastatinin kritik basamaklar olan ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda koroner arter anevrizması gelişiminde önemli rol oynayan T – hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu, TNF-alfa üretimini, elastolitik proteaz ve matrix metalloproteinaz-9 üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (75). Bu sonuçlara göre statinler koroner arter anomalisi olan KH'nda faydalı olabileceği öne sürülmüştür.

2.1.11. Diğer Tedaviler

Akut KH yıllarca devam edebilen büyük koroner arter anevrizmalarına neden olabilir.

Platelet glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörü olan abciximab, erişkinlerde akut koroner sendromda trombus rezolusyonunda ve vasküler remodellingde rol oynar.

Williams ve ark., Kawasaki hastalarında abciximab kullananlarda standart tedavi alanlara göre anevrizmalarında daha büyük gerileme saptamışlardır (76).

McCandless ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada abciximab tedavisinin anevrizması olan hastalarada faydalı olduğunu öne sürülmüştür (77).

Suzuki ve ark., refrakter KH'da siklosporin A'nın güvenli, tolere edilebilir olduğunu bildirmişlerdir (78). Başka bir çalışmada ise Kuijpers ve ark., siklosporin A gibi immünsupresif tedavinin koroner arter inflamasyonu ve proliferasyonunda etkili olmadığını saptamışlardır (79).

İnflamatuvar markerlarda olan değişiklikler Kawasaki hastalarında IVIG direncine ve koroner arter anomalisine neden olduğundan IVIG direnci olan hastalarda plazma değişimi yapılabileceği öne sürülmüştür.

Mori ve ark. yaptığı çalışmada ikinci doz IVIG almayan ve plazma değişimi (PE) uygulanan 46 çocuk ile üçüncü doz IVIG alan 59 çocuk karşılaştırılmış, PE tedavisinde komplikasyon olmamıştır. kırk altı hastanın 8'inde (%17.3), diğer grupta ise 59 hastanın 24'ünde (%40.7) koroner arter anomalisi gelişmiştir (77). PE, IVIG tedavisine refrakter Kawasaki hastalarında güvenli bulunmuştur. PE, ilk veya ikinci doz IVIG sonrası inflamatuvar markerlarda artış olduğunda erken evrede uygulanmalıdır.

2.1.12. Akut Komplikasyonlar

KD şok sendromu/miyokardit: KD hastalarının %7'inde hemodinamik instabilite rapor edilmiştir. Hipotansiyonu veya azalmış perfüzyonu olanların aynı zamanda düşük Hb ve platelet, yüksek CRP değerleri ve IVIG'e dirençli olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda ayrıca koroner arter anomalisi, mitral yetersizlik ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu görülme sıklığı da yüksektir. Bu hasta grubuna KH şok sendromu denilmektedir ve steroid önemli bir tedavi seçeneğidir. IVMP kardiyak fonksiyonlarda hızlı ilerleme sağlar ve birçok merkezde IVIG ile beraber kullanılmaktadır. Kawasaki hastalarının birçoğunda subklinik miyokardit de mevcuttur (16).

Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS): MAS (veya sekonder hemofagositik sendrom), T-hücre ve makrofajlarda kontrolsüz aktivasyon ve çoğalma ile karakterize bir klinik durumdur. Kan hücrelerinde hemofagozitoza, koagülopatiyeye, şok ve multiorgan disfonksiyonuna neden olur.

MAS, Kawasaki hastalarında ilk olarak 1990' larda tanımlanmıştır.

Yurt dışında yapılan ve 638 hastayı içeren bir çalışmada Kawasaki hastalarının %1.9' unda saptanmıştır (62).

Kim ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada KH' na sekonder HLH ile diğer hastalıklara sekonder HLH karşılaştırılmış ve Kawasaki hastalarında daha yüksek ferritin, AST ve hiponatremi insidansı bulunmuştur (64).

MAS' ta IVIG ilk basamak tedavi olarak önerilmekte fakat ek tedavi olarak metilprednisolon veya dexametazon kullanılabilir.

Steroide dirençli şiddetli olgularda ise siklosporin ve/veya VP16 kullanılabilir (66).

2.1.13. Uzun Süreli İzlem

Kawasaki hastalığında koroner arter tutulumunun derecesine göre Amerikan Kalp Birliğinin belirlediği beş risk düzeyi vardır (81):

1. Risk düzeyinde; koroner arterlerde patolojik bulgu yoktur ve aspirin tedavisi 6-8. haftada kesilir. Aktivite kısıtlanması yapılmaz.

2. Risk düzeyinde; koroner arterlerde geçici ve hafif genişleme vardır. Bu olgularda antiagregan dozda (3-5 mg/kg/gün) aspirine ekokardiyografik inceleme normal saptanana kadar devam edilir. 6-8 haftadan sonra aktivite kısıtlanmaz. Anjiyografi yapılmasına gerek yoktur. Kardiyak değerlendirme 3-5 yıl aralarla yapılabilir.

3. Risk düzeyinde; koroner arterlerde izole ve küçükten orta boyuta kadar değişen (3-6 mm) anevrizma gelişimi vardır. Bu hastalarda yıllık ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Antiagregan dozunda aspirin devam edilir. 11 yaşın altında aktivite kısıtlanmaz. Daha büyük çocuklarda ise efor testi ve miyokard perfüzyon değerlendirilmesi yapıldıktan sonra aktivite düzenlenir. Eğer stenoz veya iskemi saptanırsa anjiyografi yapılır.

4. Risk düzeyinde; obstrüksiyon olmaksızın büyük (>6mm) veya dev (>8mm) veya çok sayıda kompleks anevrizmalar mevcuttur. Bu hastalara uzun süreli antiagregan tedavi (aspirin 3-5 mg/kg/gün veya clopidogrel 1mg/kg/gün) verilmelidir. Ayrıca tromboz ve iskemiye önlemek için INR düzeyi 2-2.5 olacak şekilde warfarinle antikoagülan tedavi uygulanmalıdır. Altı ayda bir ekokardiyografi ve yılda bir efor testi yapılmalıdır. Akut dönemden 6-12 ay sonra anjiyografi yapılmalıdır. Aktivite kısıtlanmalıdır.

5.Risk düzeyinde; koroner obstrüksiyon ve/veya iskemi vardır.Bu hastalara acil koroner anjioplasti,stent uygulaması,bypass cerrahisi veya kalp transplantasyonu yapılabilir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından Kawasaki hastalığı tanısı konulan ve yatırılarak tedavi edilen 48 hasta dahil edildi.

Bütün Hastalar Amerikan Kalp birliği tanı kriterlerini karşılıyordu.

Komplet KH tanısı, en az 5 gün süren ateş ile birlikte en az dört (bilateral eksüdatif olmayan konjonktivit, lenfadenopati, polimorf döküntü, oral mukoza ve ekstremitte değişiklikleri) kriterin varlığına dayanılarak konulmuştu. Nedeni açıklanamayan en az 5 gün süren ateşi olmasına rağmen klinik ölçütleri tam karşılamayan (en az 5 gün süren ateş ile birlikte dörtten az temel bulgu varlığı) hastalar ise “inkomplet” ya da “atipik” KH olarak kabul edilmişti.

Hastalar yatırıldığında ayrıntılı bir anamnez alınmış, fizik muayene yapılmış ve laboratuvar araştırmaları olarak tam kan sayımı, biyokimyasal testler [aspartat transaminaz, alanin transaminaz, serum albümin, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı], idrar tetkiki yapılmıştı.

Demografik veri olarak tanı yaşı, cinsiyet ve mevsim değerlendirildi.

Harada skoru; 7 kriterden (BK > 12.000/mm³; PLT > 350.000/mm³; CRP > 3 mg/dL; hematokrit < %35; albümin < 3.5 g/dL; yaş < 12 ay ve erkek cinsiyet) en az 4 tanesine ilk 9 günde sahip olan hastalarda koroner arter anevrizması gelişiminde yüksek risk faktörü olarak kabul edildi.

Başvuru anındaki bulgular, başvuru sırasındaki ateş süresi, IVIG tedavisine yanıt, EKO bulguları değerlendirildi.

Bütün olguların boy, ağırlık, tansiyon ölçümleri yapılmıştı.

Tedavi olarak hastaların tümüne intravenöz immunglobulin (IVIG, 2 g/kg, 12 saate infüzyon) ve asetil salisilik asit (80 mg/kg, takiben 5 mg/ kg) verilmişti.

Ateşi düşmeyen ve CRP yüksekliği devam eden hastalar tedaviye dirençli olarak kabul edildi.

Hastaların tümüne ekokardiyografi yapılmıştı. Aksiyel ve lateral boyutları

birbirine yakın segmental genişleme (sakküler) ya da simetrik segmental genişlemeyle birlikte üst uç ve alt uçta daralmanın olması (fusiform) anevrizma kabul edilmişti. Segmental anevrizmanın olmadığı koroner arter genişlemeleri ise koroner arter genişlemesi olarak değerlendirilmişti. Taburculuk sırasında ve taburcu olduktan sonraki 1.ay, 6.ay ve 12. ayda EKO tekrarlanmıştı.

Dışlanan hasta olmadı.

Çalışmaya başlamadan önce hastane ilaç dışı etik kurulundan onay alındı.

Çalışma retrospektif kesitsel olarak yapıldı.

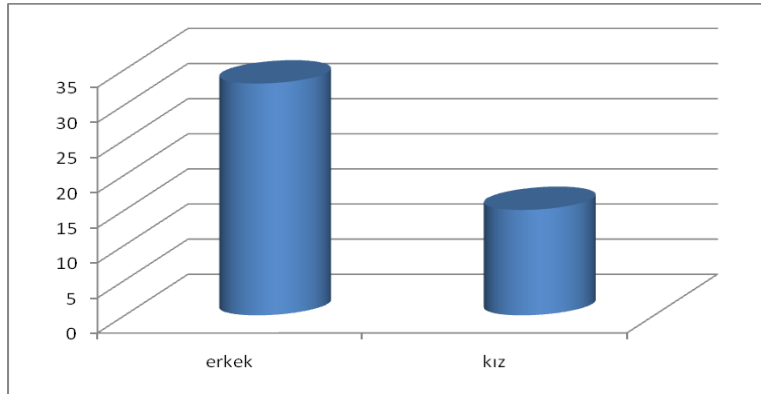
3.1.İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel degerlendirilmesinde “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS 15.0) paket programından yararlanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama, standart sapma, frekans tabloları tanımlandı. Sürekli veriler Kolmogorov Smirnov testi ile normal dağılıma uygunluk yönünden araştırıldığında, normal dağılıma uymadığı bulundu. Log10 tabanında dönüşüm sonrasında da uymadığı bulundu. Verilerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi, Fisher’ in Kesiri testi ve Kikare testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak alındı. Veriler (%) ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

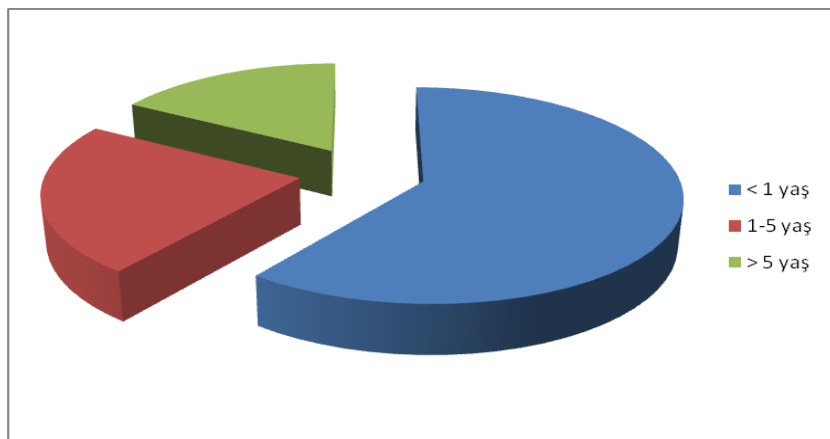
4. BULGULAR

Ocak 2000-Aralık 2012 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı'nda Kawasaki hastalığı tanısı konan 33 'ü (%68.8) erkek, 15' i (%31.2) kız toplam 48 vaka çalışma kapsamına alındı (erkek/kız oranı 2.2) (Şekil 2). Tanı sırasında yaş aralığı 4 ay-155 ay, ortanca 28.5 ay, ortalama 35.4 ± 30.3 ay idi.

Başvuru sırasında hastaların 8' i (%16.7) 5 yaşın üzerinde idi. Hastaların 40 'ı (%83.3) 5 yaşın altında olup bu olguların 29' u (%60.4) 1-5 yaş arasında, 11' i (%22.9) bir yaş altında idi (Şekil 3).

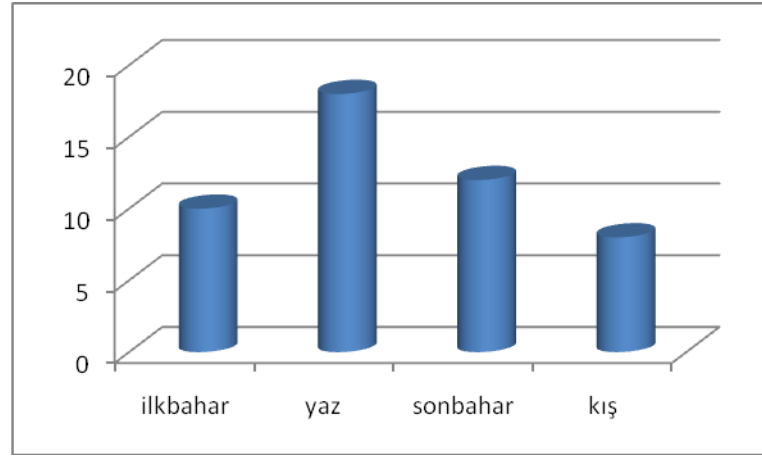


Şekil 2. Cinsiyete göre Kawasaki hastaları



Şekil 3. Olguların yaşa göre dağılımı

Sekiz hasta (%16.7) kış, 10 hasta (% 20.8) ilkbahar, 12 hasta (%25) sonbahar, 18 hasta ise (%37.5) yaz mevsiminde tanı aldı (Şekil 4).



Şekil 4 . Olguların mevsimlere göre dağılımı

Hastaların tümünde başvurudan önce farklı antibiyotik kullanma öyküsü vardı.

Hastaların vücut ağırlıkları 5-50 kg arasında olup ortalama 14.2 ± 6.8 kg idi.

Hastalarımızın ortalama boyu 99.6 ± 20.89 cm idi. Kalp hızı ortalama 102.2 ± 10.1 /dk idi.

Sistolik kan basıncı ortalama 88.26 ± 8.31 mmHg, diastolik kan basıncı ortalama 62.4 ± 6.14 mmHg idi (Tablo VI).

Tablo VI. Kawasaki hastalarının yaş, vücut ağırlığı, boy, kan basıncı değerleri

Yaş (ay)	35.4 ± 30 (4-155)
Vücut Ağırlığı(kg)	14.2 ± 6.8 (5-50)
Boy(cm)	91.6 ± 19.6 (58-162)
Kalp Tepe Atımı (/dk)	139 ± 15.7 (105-172)
Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	96.5 ± 9.6 (80-120)
Diastolik Kan Basıncı(mmHg)	60 ± 6.8 (50-80)

4.1. Tanı Koydurucu Bulgular

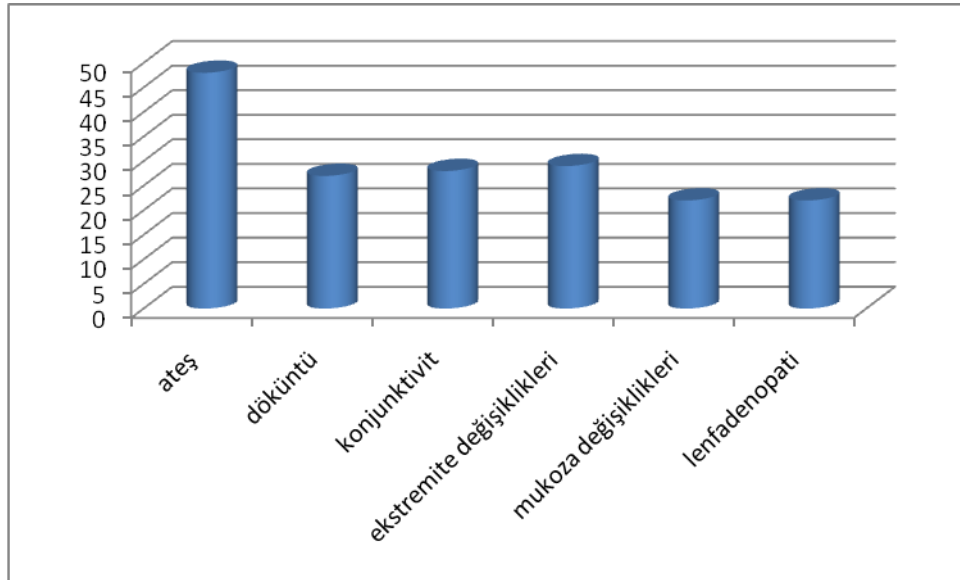
Şikayetlerin başlangıcından sonra hastanemize başvuru günü 6-17 gün, ortalama 8.19 ± 2.6 gün arasında idi. Hastaların 42'si (%87.5) ilk 10 günde akut

dönemde, 6 'sı (%12.5) 10.günden sonra subakut dönemde tanı aldı.

Beş günden uzun süren ateş öyküsü tüm vakalarda vardı. Hastaların başvuru esnasında vücut sıcaklığı 37-39.8°C , ortanca 38.3, ortalama 38.3±0.69°C arasında idi. Ortalama ateşli gün sayısı 6-17, ortanca 7, ortalama 8.19±2.6 gün idi.

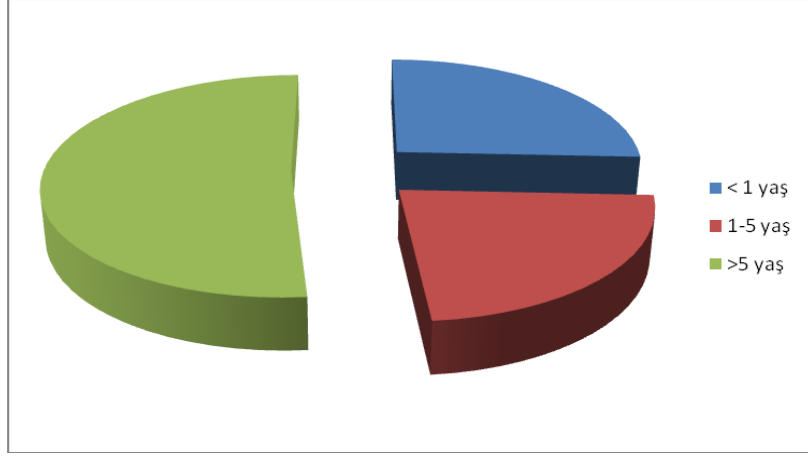
Hastaların 29' unda (%60.4) ekstremitte değişiklikleri (deskuamasyon, eritem, şişlik) tespit edildi.

Vücutta döküntü 27 (%56.3) hastada, konjunktivit 28 (%58.3) hastada, lenfadenopati 22 (%45.8) hastada ve dudak ve oral mukoza değişiklikleri 22 (%45.8) hastada tespit edildi (Şekil 5).

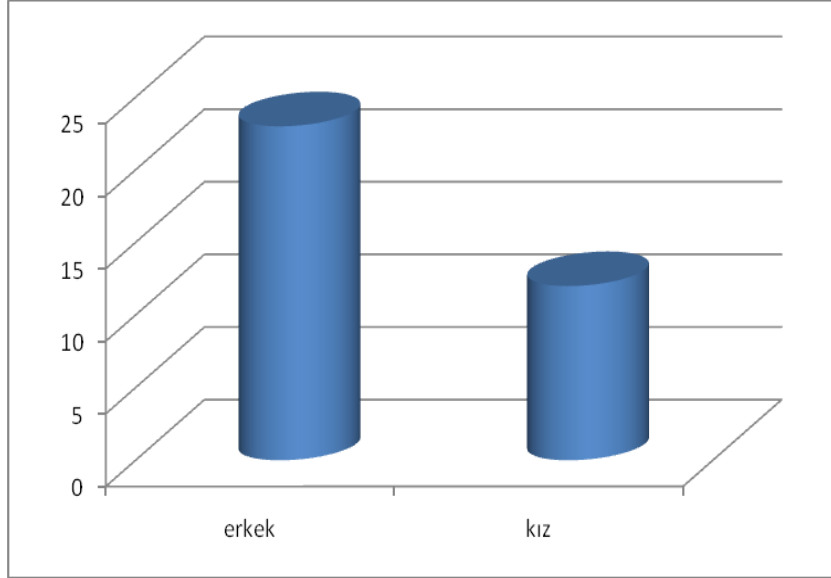


Şekil 5. Kawasaki hastalarında tanı koydurucu bulguların dağılımı

Otuzbeş (%72.9) hasta inkomplet KH olarak kabul edildi (inkomplet/komplet oranı 2.7). İnkomplet olguların 9' u (%25.7) 1 yaş altında, 8' i (%16.7), 18' i (%37.5) 5 yaş üstünde olup 23' ü (%65.7) erkekti (Şekil 6,7).

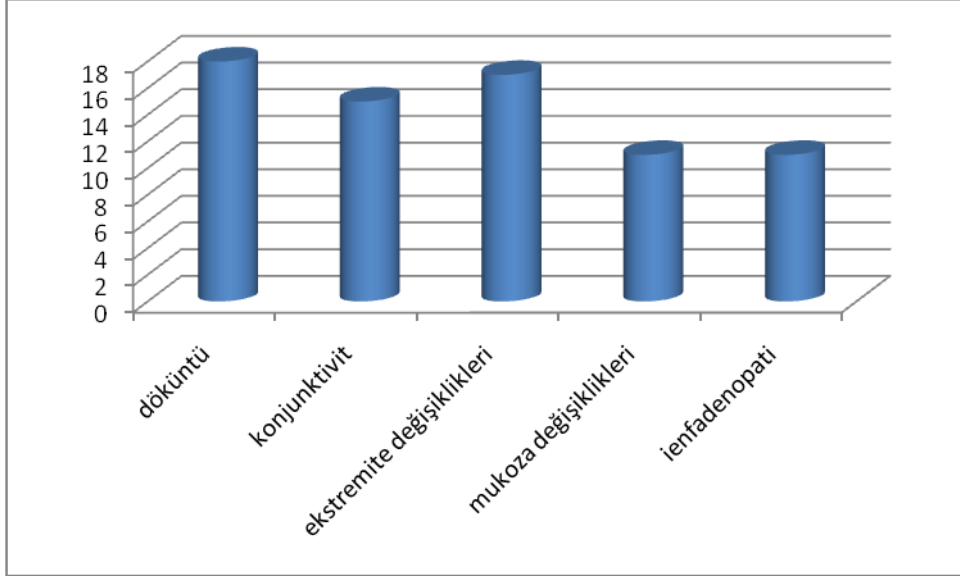


Şekil 6. İnkomplet olguların yaşa göre dağılımı



Şekil 7. Cinsiyete göre İnkomplet Kawasaki hastaları

İnkomplet olguların 18' inde döküntü (% 51.4), 17' sinde (%48.6) ekstremitte değişiklikleri, 15' inde (%42.9) konjunktivit, 11' inde (%31.4) dudak ve oral mukoza değişiklikleri, 11' inde (%31.4) lenfadenopati tespit edildi (Şekil 8).



Şekil 8. İnkomplet olgularda tanı koydurucu bulgular

4.2. Kardiyak Bulgular

Fizik incelemede 14 (%29.2) hastada I-II/VI şiddetinde değişen sistolik vasıfta üfürüm tespit edildi.

4.3. Ekstrakardiyak Bulgular

Hastalardan 18' inde (%37.5) ek bulgu tespit edildi. Bir hastaya başvuru sırasında yapılan fizik incelemede ense sertliği saptanması üzerine LP (lombar ponksiyon) yapılmış ve aseptik menenjit saptanmıştı. Bir hastada da pnömoni vardı. Başvuru sırasında 7 (%14.6) hastada ishal, 6 (%12.5) hastada artralji , 3 (%6.3) hastada karın ağrısı tespit edildi. Hastaların 13 ünde (%27.1) hepatosplenomegali vardı. Hastaların 25'ine batin ultrasonografisi yapıldı ve 2 hastada safra kesesi hidropsu ve 8 (%16.7) hastada steril piyüri tespit edildi.

Tablo VII. Kawasaki hastalarında ek şikayet ve ekstrakardiyak bulgular

Klinik bulgu	Sayı	%
Hepatosplenomegali	13	27.1
İshal	7	14.6
Artralji	6	12.5
Steril piyüri	8	16.7
Karın ağrısı	3	6.3
Safra kesesi hidropsu	2	4.2
Pnömoni	1	2.1
Aseptik menenjit	1	2.1

İnkomplet Kawasaki hastaların ise 8' inde (%22.8) hepatosplenomegali, 4' ünde (%11.4) steril piyüri saptandı. İshal, artralji, karın ağrısı, safra kesesi hidropsu, pnömoni ve aseptik menenjit saptanan olguların tamamı inkomplet kawasaki hastaları idi.

4.4. Laboratuvar Bulguları

Hastaların tam kan sayımları ve biyokimyasal değerleri incelendiğinde başvuru esnasında hemoglobin değeri 5.2-13.2 gr/dl, ortanca 10.5, ortalama 10.2 ± 1.3 gr/dl olup 20 (%41.7) hastada yaşa göre anemi tespit edildi. Trombosit sayısı 20.000-1.217.000/mm³, ortanca 417.000, ortalama 480.977 ± 307.487 /mm³ olup , 20 (%41.7) hastada ise trombositoz (>450.000/mm³) vardı. Lökosit sayısı 2.700-35.300/mm³, ortanca 16.465, ortalama 17.175 ± 7149 /mm³ olup 28 (%58.3) hastada lökositoz (>15.000/mm³) tespit edildi.

Eritrosit sedimentasyon hızı 10-186 mm/saat, ortanca 80, ortalama 77.1 ± 38.8 mm/saat olup, olguların %16.7'sinde (n=8) 40 mm/saatin altında bulundu. C-reaktif protein 0-391 mg/dl, ortanca 129, ortalama 134.9 ± 92.5 mg/dl arasında olup, olguların %4.2'unda (n=2) 3 mg/dl'nin altındaydı.

Hastaların 14' ünde (%29.2)(ikişer tanesinde 3, 4 ve 5 kat, 8' inde 2 kat artış), karaciğer enzimlerinde artış tespit edildi. Hastalarımızın albümin değerleri 2-4.1 gr/dl,ortanca 3.2, ortalama 3.2 ± 0.44 gr/dl arasındaydı.

Tablo VIII. Kawasaki hastalarının laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Ortanca (min-max)
• Albumin (g/dL)	3.2 (2–4.1)
• AST (U/L)	30 (10–235)
• ALT (U/L)	26 (6–215)
• CRP (mg/dL)	129 (0–391)
• ESR (mm/h)	80 (10–186)
• Hemoglobin (g/dl)	10.5 (5.2–13.2)
• Platelet (/mm ³)	417.000 (20000–1217000)
• Beyaz küre (/mm ³)	16.465 (2700–35300)

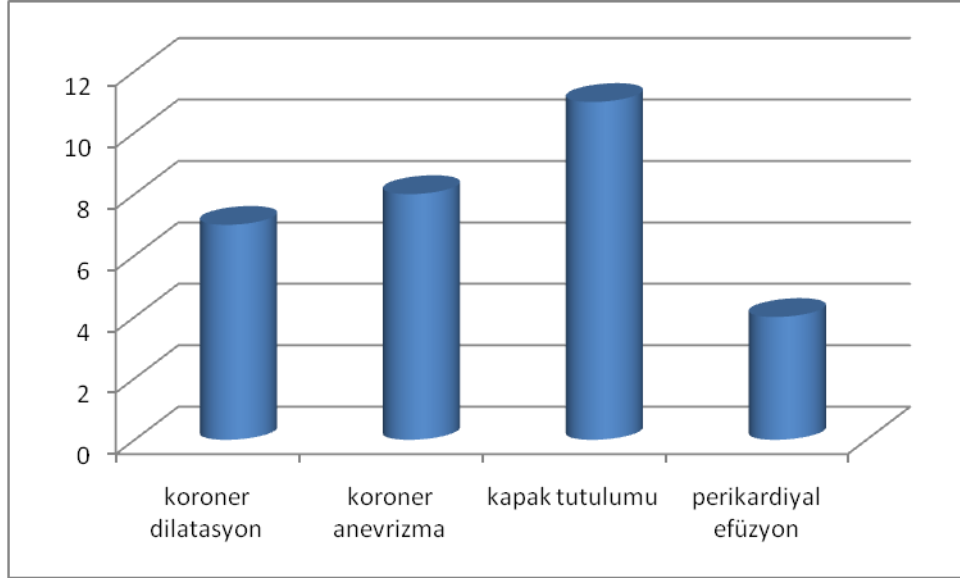
Tüm hastalarda bakılan romatolojik testler (anti-nükleer antikor, anti-dsDNA) ve enfeksiyona yönelik testler (Salmonella-Brusella grup aglütinasyonları, EBV, CMV, TORCH ve kan kültürleri ve idrar kültürleri) negatif bulundu.

4.5. Ekokardiyografi bulguları

Ekokardiyografik incelemede 9 (%18.8) hastada hafif mitral yetersizliği, 2 (%4.2) hastada hafif triküspit yetersizliği, 4 (%8.3) hastada ise perikardiyal efüzyon saptandı. Hastaların 2' sinde (%4.2) miyokard fonksiyonlarında bozukluk tespit edildi.

Hastaların 15'inde (%31.3) koroner arter tutulumu vardı. Koroner tutulum olan olguların 9'u erkek, 6'si kız idi. Bunlar içerisinde 7 (%14,6) hastada koroner arterde dilatasyon, 8 (%16.7) hastada koroner arterde anevrizma saptandı.

Birer (%2.1) hastada LAD' de dilatasyon ve perivasküler ekojenite tespit edildi (Şekil 9).



Şekil 9. Kawasaki hastalarının ekokardiyografi bulguları

Koroner arter anevrizması saptanan hastaların(n=8) ortalama yaşı 13.2 ± 6.02 ay (4-52 ay; ortanca 11 ay) idi. Bu hastaların 2'si kız, 6'sı erkekti. Anevrizmalardan 2'si sadece sağ koroner arterde, 3'ü sadece sol koroner arterde idi. Üç hastada ise sağ ve sol koroner arter anevrizması birlikte tespit edildi. Hastaların 2'sinde koroner arter anevrizmasıyla birlikte miyokard fonksiyonlarında bozukluk saptandı.

Dört hastada $LCA > 5$ mm (6-36 mm), 1 hastada ise $RCA > 5$ mm (23 mm) idi. Koroner arter anevrizması olan 8 hastanın 5'inde harada skoru > 4 idi.

Koroner arter anevrizması saptanan hastalarda tanı koydurucu bulgular açısından değerlendirildiğinde en sık görülen bulgu %50 (n=4) ile döküntü idi. Bunun dışında %37.5 (n=3) ile konjunktivit, %25 (n=2) ile ekstremitte değişiklikleri, lenfadenopati oral ve dudak mukozası değişiklikleri tespit edildi.

Tanı koydurucu bulgular dışında koroner arter anevrizması olan hastaların %25'inde (n=2) ishal, %12.5'inde(n=1) steril piyüri saptandı. Hepatosplenomegali, artralji, karın ağrısı, safra kesesi hidropsu, pnömoni ve aseptik menenjit koroner arter anevrizması olan hastaların hiçbirinde mevcut değildi.

Taburcu olmadan önce yapılan ekokardiyografik değerlendirmede 34 (%70.8) hastanın EKO'su normaldi. Taburcu olduktan sonra birinci ayda yapılan kontrol EKO'da bu oran %72.9, altıncı ay EKO'da %77.1, birinci yıl EKO'da ise %82.5'ti.

Hastanede yatış süresi 5-31 gün, ortanca 11 gün, ortalama 12.2 ± 6 gün idi. Ekokardiyografide koroner arter tutulumu saptanan ve saptanmayan çocukların arasında hastanede kalış süresi arasında fark yoktu ($p < 0.05$).

KH tanısı alan 48 hastanın hepsine 2 gr/kg IVIG 10-12 saatlik infüzyon ve eş zamanlı asetil salisilik asit 80 mg/kg/gün olarak başlanılmıştı. Tedavi, hastaneye başvurdan 1-18 gün, ortanca ; ortalama 4.27 ± 4 gün sonra uygulanmış olup 22 (%45.8) hasta ateş başlangıcından itibaren ilk 10 gün içinde tedavi almıştı. Ateş, 7 (%14.6) hasta dışında tedavi başlandıktan sonra 72 saat içinde normale dönmüştü. Ateşi devam eden hastalara 2. doz IVIG verildi ve 4 hastada (%8.3) yanıt alındığı görüldü. Asetil salisilik asit tedavisi, ateş normale döndükten 48-72 saat sonra 3-5 mg/kg/gün dozuna inilmişti ve 6-8. haftada yapılan ekokardiyografide koroner arter dilatasyonunun olmadığı görüldükten sonra kesilmişti. Ateşleri devam eden üç hastaya IVIG ve aspirin dışında ek tedavi verilmişti. Verilen tedaviler dipiridamol ve metil prednizolon idi. Hastalarımızın 3'ünde (%6.3) rekürrens görülmüştü. Ölüm gözlenmedi.

5. TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı; en az 5 gün süren ateş, ekstremitte periferindeki değişiklikler, polimorfik döküntü, bilateral konjunktivit, oral ve dudak mukozasındaki değişiklikler ve servikal lenfadenopati ile karakterize çoğunlukla beş yaş altı çocukları etkileyen ve etyolojisi bilinmeyen ateşli bir sistemik vaskülitir. Akut dönemde tedavi edilmese bile kendini sınırlayan bir hastalıktır.

Kawasaki hastalığı Asya kökenlilerde, özellikle de Japonlarda daha sık olmak üzere tüm dünyada gözlenmektedir.

Batı ülkelerinde çocuklarda sık edinsel kalp hastalığı nedenlerinden biridir.

Tedavi edilmeyen hastalarda %15-33 oranında koroner arter anevrizması gelişmektedir. Koroner tromboz ve miyokard infarktüsü ile ölüme neden olur. Erken tanı ve tedavi ile koroner arter hastalığı riski önemli derecede azalmaktadır.

Günümüzde gelişmiş ülkelerde edinsel kalp hastalığı nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır (50).

Akut hastalık sırasında %15-33 oranında olan koroner arter anevrizması ilk 10 gün içerisinde verilen İVİG+Aspirin tedavisi ile %3-5'e gerilemiştir.

Hastalığın görülme sıklığı toplumdan topluma değişkenlik göstermektedir. Kawasaki hastalığının ülkemizdeki insidansı ve hastalığın seyri hakkında yeteri kadar veri bulunmamaktadır. Olgu sunumları şeklinde yayınlar ile birlikte hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularının toplu olarak değerlendirildiği çalışmalar yayınlanmıştır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda 2004 yılında Özyürek ve ark. 11 vaka (4), Yavuz ve ark. 2006 yılında 34 vaka (7), Ece ve ark. 2013 yılında 13 vaka (5), Binnetoğlu ve ark. 2010'da 24 vaka (6), Ergüven ve ark. 2010'da 34 vakadan (8) oluşan seri bildirmişlerdir (8,10,12,13). Yurt dışında ise Brezilya'dan M.Alves ve ark. 115 vaka (9), Kanada'dan Somji ve ark. 1010 vaka (14), Portekiz'den Caballero-Mora ve ark. 2010 yılında 76 vaka, Ürdün'den Al-Ammouri ve ark. 34 vakalık (10) seriler bildirmişlerdir.

Hastalığın nedeni halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Kış ve ilkbahar aylarında hastalığın daha çok görülmesi enfeksiyöz nedenleri düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak hastalık yaz (% 37.5, n=18) ve sonbahar (% 25, n=12) aylarında daha sık görülmüştür. Amerika'da yapılan bir çalışmada 5 yıllık 2 periyod incelenmiş ve Temmuz-Eylül ayları arasında hastalığın daha az görüldüğü, Aralık-Mayıs ayı arasında daha yüksek oranda görüldüğü

bildirilmiştir (81). Al-Ammouri ve ark.'nın çalışmasında hastaların % 67'si çalışmamıza benzer şekilde (n=23) yaz (% 35, n=12) ve ilkbahar (% 32, n=11) aylarında (10), Türkiye 'de ise Binnetoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %66.6'sı ilkbahar ve kış aylarında (6), Özyürek ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %45.3'ü sonbahar aylarında (4), Ergüven ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %43.8'i kış aylarında (8) tanı almıştır.

Hastalık erkek çocukları daha fazla olmak üzere (erkek/kız oranı 1.6) ve %85 oranında 5 yaş altı çocukları etkilemektedir (50). Çalışmamızda kliniğimizde tanı alan hastaların 40' ı (%83.3) 5 yaşın altında ve E/K oranı 2.2 (33 erkek,15 kız) idi. Özyürek ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların % 73'ü (erkek/kız oranı 2.6) erkek olup %73'ü 5 yaşın altında (4) , Ergüven ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %62.5'i (erkek/kız oranı 1.6) erkek olup %63.3'ü 5 yaşında altında (8), Ece ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %61.5'i (erkek/kız oranı 1.6) erkek olup %92'si 5 yaşın altında (5), Yavuz ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hastaların %62'si (erkek/kız oranı 1.6) erkek olup %89'u 5 yaş altında (7) saptanmıştır. Yurt dışında ise M.Alves ve ark.'nın çalışmasında hastaların %67'si (n=77) erkek olup %74'ünün (erkek/kız oranı 2) 5 yaş altında (9) olduğu bildirilmiştir. Al-Ammouri ve ark.'nın çalışmasında hastaların %66'sı erkek olup (erkek/kız oranı 1.9) %75'inin 4 yaş altında(10), Caballero-Mora ve ark.'nın çalışmasında ise %64.5'i erkek olduğu bildirilmiştir. Bulgularımız literatürle uyumlu idi.

Çalışmamızda Kawasaki hastalığı geçiren olguların %60.4'ü 1-5 yaş arası olup çalışma grubumuzun tanı anındaki ortalama yaşı literatürle uyumlu olarak 35.4±30.3 ay (4-155 ay) idi. Tanı yaşı Ece ve ark'.nın yaptığı çalışmada ortalama 3.3±1.6 yıl (1.5-7 yıl) (5), Özyürek ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama 3.5±2.7 yıl (1-9 yıl)(4), Ergüven ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama 4.16±2.06 yıl (1-9 yıl)(8), Binnetoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ortalama 2.7±2.6 yıl (2 ay-11 yıl)(6), Yavuz ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ortalama 2.7 yıl (5 ay-13 yıl)(7) bulunmuştur. Brezilya'da M.Alves ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 3.2 yıl (2 ay-11 yıl)(9),Ürdün'de Al-Ammouri ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 19 ay (2 ay-8 yaş)(10), Portekiz'de Caballero-Mora ve ark 'nın yaptığı çalışmada ise ortalama tanı yaşı 40 ay olarak bildirilmiştir(86).

Kawasaki hastalığı için tanısal bir test bulunmamaktadır. Tanı, klinik kriterlere ve sepsis başta olmak üzere diğer hastalıkların dışlanması dayanır.

Kawasaki hastalığında bulguların tamamı genellikle akut dönemde ateşin yükselmesinden itibaren ilk 10 gün içinde görülmektedir. Hastalığın ateş dışında en sık görülen bulgusu değişik kaynaklarda farklılık göstermekle genellikle döküntüdür (50). Ancak ülkemizin farklı bölgelerinden bildirilen çalışmalarda konjonktivit ve dudak ve ağız mukozası değişiklikleri en sık görülen bulgu olarak bildirilmiştir (16). Çalışmamızda 48 hasta arasında ateşten sonra en sık görülen bulgular ekstremitte değişiklikleri (%60.4, n=29) ve konjonktivit (%58.3, n=28) olarak saptandı. En sık görülen bulgular Ece ve ark.'nın yaptığı çalışmada döküntü (%84.7) (5), Özyürek ve ark.'nın yaptığı çalışmada (%91) (4) ve Ergüven ve ark.'nın yaptığı çalışmada (%84.4) (8) oral mukoza değişiklikleri, Binnetoğlu ve ark. (%91.6) (6) ile Yavuz ve ark.'nın yaptığı çalışmada (%97) ise konjonktivit (7) olarak tespit edilmiştir. Yurt dışında ise Portekiz'de yapılan bir çalışmada en sık görülen tanı koydurucu bulgular döküntü (%89.5) ve konjonktivit (%85.5) olarak bildirilmiştir(86). Bulgular arasında en az görüleni ise çalışmamız dahil olmak üzere hemen hemen bütün çalışmalarda benzer olarak bildirilen lenfadenopati (%45.8) idi.

Hastalarımızın tanı alma süresi ilk şikayetten sonra ortalama 8.19 ± 2.6 gün idi. Yavuz ve ark.'nın çalışmasında tanı alma süreci ortalama 9.5 ± 3.9 gün(7), Binnetoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada 9.2 ± 4.6 gün(6), Kasapçopur ve ark.'nın yaptığı çalışmada 16.4 ± 10.8 gün (3), Özyürek ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 8.02 ± 2 gün olarak bulunmuştur (4).Yurtdışında yapılan çalışmalarda ise tanı alma süresine yönelik vurgu yapılmamaktadır.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların % 87.5' i (n=42) akut, % 12.5' i (n=6) subakut dönemde tanı almıştır. Ece ve ark' nın yaptığı çalışmada hastaların %62' sinin (n=21) akut, %35' inin (n=12) subakut dönemde(5); Özyürek ve ark.'nın yaptığı çalışmada %81.8' inin (n=9) akut, % 18.2' sinin (n=2) subakut dönemde (4) tanı aldığı bildirilmektedir. Brezilya' da M.Alves ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların %8.6' sı (n=10) akut, %13' ü (n=15) subakut dönemde tanı almıştır.

Tanıdaki en önemli güçlük nedenlerinden biri özellikle bir yaşından küçük çocuklarda uzamış ateşle birlikte söz konusu tanı koydurucu temel bulguların eksik olduğu inkomplet Kawasaki olgularıdır.

Literatürde inkomplet Kawasaki olgularının görülme sıklığı ile ilgili bir oran verilmemekle birlikte komplet olgulara göre daha az görüldüğü belirtilmektedir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak komplet Kawasaki sayısı 13 (%27.1),

inkomplet Kawasaki sayısı 35 (%72.9) olup (inkomplet/komplet oranı 2.7) bunlardan 11'i (%22.9) 1 yaş altında tespit edildi. İnkomplet olgular Binnetoğlu ve ark.' yaptığı çalışmada %16.6 (komplet/inkomplet oranı 5) (6), Ece ve ark.' nın yaptığı çalışmada % 38.5 (komplet/inkomplet oranı 1.6) (5) olarak saptanmıştır. Yurt dışında ise Ürdün' de Al-Ammouri ve ark.' nın yaptığı çalışmada hastaların %35' i (n=12)(10), Portekiz' de Caballero-Mora ve ark' nın yaptığı çalışmada ise hastaların %25' i inkomplet olarak bildirilmiştir(86). Çalışmamızda koroner arter anevrizması olan tüm olguların tamamı inkomplet Kawasaki hastalarıydı. Bu nedenle uzamış ve açıklanamayan ateşi olan ve temel bulgulardan 2-3 tanesi olan infantlarda mutlaka inkomplet KH akla gelmelidir ve ekokardiyografi yapılmalıdır.

Kawasaki hastalığında ana klinik bulgulara ek olarak; ishal, kusma, akut mitral kapak yetersizliği, miyokard infarktüsü, kardiyomiyopati, aseptik menenjit, steril piyüri, safra kesesi hidropsu saptanan diğer bulgulardır.

Bizim çalışmamızda birer hastada (% 2) aseptik menenjit ve pnömoni tespit edildi. Binnetoğlu ve ark.' nın yaptığı çalışmada hastaların % 4.1' inde (n=1)(6), Yavuz ve ark.' nın yaptığı çalışmada hastaların % 8.8' inde (n=3)(7), Arabistan' da Muzaffer ve ark.' nın yaptığı çalışmada ise hastaların %23' ünde (n=3) aseptik menenjit bulunmuştur(51).

Çalışmamızda başvuru sırasında 7 (%14.6) hastada ishal, 3 (%6.3) hastada karın ağrısı tespit edildi. Binnetoğlu ve ark.' nın yaptığı çalışmada ise hastaların %25' inde (n=6)(6), Yavuz ve ark.' nın yaptığı çalışmada ise hastaların %8.8'inde (n=3)(7) ishal bulunmuştur.

Kawasaki hastalığında artrit ve artralji %20-40 oranında bildirilmektedir(51). Özellikle kalça, diz, dirsek gibi büyük eklemler etkilenmektedir. Bizim çalışmamızda ise 6 hastada (%12.5) artralji tespit edildi. Ece ve ark.' nın yaptığı çalışmada % 38.4 (n=5)(5), Özyürek ve ark.' nın yaptığı çalışmada % 18.1 (n=2)(4), Binnetoğlu ve ark.' nın yaptığı çalışmada % 4.1 (n=1)(6), Yavuz ve ark.' nın yaptığı çalışmada %8.8 (n=3)(7), Arabistan' da Muzaffer ve ark.' nın yaptığı çalışmada ise %15.3 (n=2) hastada artrit saptanmıştır (51).

Kawasaki hastalarında %14.5 oranında hepatosplenomegali bildirilmektedir (50). Çalışmamızda hastaların 13' ünde (%27,1) hepatosplenomegali tespit edildi. Bu oran çalışmamızdan farklı olarak Ece ve ark nın yaptığı çalışmada % 92.3 (n=12)(5), Ergüven ve ark.' nın yaptığı çalışmada % 14.3 (n=1)(4) olarak bildirilmiştir. Arabistan' da Muzaffer ve ark.' nın yaptığı çalışmada ise %7.3 (n=1) olarak bildirilmiştir(51).

Kawasaki hastalarında steril piyüri insidansı %75 olarak bildirilmektedir (45). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak steril piyüri oranı %16.7 (n=8) idi. Özyürek ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu oran % 27.2 (n=3)(4), Binnetoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada % 12.5 (n=3)(6), Ergüven ve ark.'nın yaptığı çalışmada % 14.3 (n=1)(8), Yavuz ve ark.'nın yaptığı çalışmada % 14.7 (n=5) (7) saptanmıştır.

Kawasaki hastalığında safra kesesi hidropsu insidansı % 5-20 olarak bildirilmektedir(45). Çalışmamızda hastaların % 4.2' sinde (n=2) safra kesesi hidropsu tespit edildi. Binnetoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu oran % 8.3 (n=2) olarak saptanmıştır (6).

Çalışmamızda hastaların % 29.2' sinde (n=14) üfürüm tespit edildi. Bu oran Ece ve ark.'nın çalışmasında % 15.3 (n=2)(5), Binnetoğlu ve ark.'nın çalışmasında ise % 25 (n=6)(86) olarak bildirilmektedir. Yurtdışında yapılan çalışmalarda bu bulguya vurgu yapılmamıştır.

Kawasaki hastalığında lökositoz, sola kayma ve anemi sıktır. Lökosit sayısı %50 olguda 15.000/mm³'ün üzerindedir (1).

Çalışmamızda akut dönemde laboratuvar bulguları açısından değerlendirdiğimizde; olguların % 41.7' sinde (n=20) yaşa göre anemi tespit edildi (ortalama Hb: 10.2±1.3 gr/dl). Bu oran Ece ve ark.'nın çalışmasında % 61.5 (n=8)(5), Binnetoğlu ve ark.'nın çalışmasında ise % 58.3 (n=14)(6) olarak bildirilmektedir. Portekiz' de Caballero-Mora ve ark.'nın yaptığı çalışmada anemi sıklığı % 22.3 olarak saptanmıştır(86).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak beyaz küre sayısı %58.3 (n=28) olguda 15.000/mm³'ün üstünde (17.175±7149 /mm³) idi. Binnetoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların % 62.5' inde beyaz küre sayısı 15.000/mm³'ün üzerinde bildirilmektedir.

Olgularımızın % 41.7' sinde (n=20) trombosit sayısı 450.000/mm³'ün üstünde olup ortalama 480.977±307.487/mm³ idi. Yavuz ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların % 68' inde (n=23) trombosit sayısı 450.000/mm³'ün üstünde saptanmıştır(7). Portekiz' de Caballero-Mora ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu oran %49.3 olarak bildirilmektedir (86). Normal trombosit sayılı olgularımız literatürle uyumlu olarak hastalığın akut döneminde tanı alan olgulardan oluşuyordu.

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk hastalarımızın 14'ünde (%29.2) tespit edildi. Ergüven ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların % 41.4'ünde (n=12)(8), Özyürek ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hastaların % 18.2' sinde (n=2)(4) hafif derecede karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanmıştır. Literatürde Kawasaki hastalığında karaciğer enzimlerinde artış % 20-30 olarak bildirilmektedir (45). Bulgularımız literatürle uyumlu idi.

Kawasaki hastalığında sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) viral hastalıklarda pek görülmeyen şekilde her zaman yüksektir. ESR, İVİG tedavisine bağlı olarak da yükselebilir ancak CRP’de İVİG tedavisi ile yükselme görülmemektedir. Akut faz reaktanları 6-10 hafta içerisinde normale dönmektedir (50). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda sedimentasyon 77.1 ± 38.8 mm/saat (10-186 mm/saat) olup olguların %16.7’sinde (n=8) 40 mm/saatin altında bulundu. CRP ortalama 134.9 ± 92.5 mg/dl (0-391mg/dl) olup olguların %4.2’ unda (n=2) 3 mg/dl’ nin altında tespit edildi.

KH’da ekokardiyografide koroner arter tutulumunu değerlendirmek için farklı kriterler kullanılabilmektedir. Amerika Kalp Birliği (AHA) koroner arterdeki genişlemeler 5 mm’den küçük ise hafif, 5-8 mm arasında ise orta, 8 mm’den büyük ise dev anevrizma olarak tanımlarken (37), Japonya Sağlık Bakanlığı ise 5 yaş altındaki çocuklarda 3 mm’den büyük genişlemeleri, 5 yaşından büyüklerde ise 4 mm’den büyük genişlemeleri pozitif tutulum olarak kabul etmektedir. Ayrıca hemen bitişindeki segmentten 1.5 kat fazla olan izole genişlemeleri ya da koroner arter lümenindeki belirgin düzensizlikleri de koroner arter tutulumu olarak tanımlamaktadır (50). Çalışmamızda aksiyel ve lateral boyutları birbirine yakın segmental genişleme (sakküler) ya da simetrik segmental genişlemeyle birlikte üst uç ve alt uça daralmanın olması (fusiform) anevrizma kabul edildi. Segmental anevrizmanın olmadığı koroner arter genişlemeleri ise koroner arter genişlemesi olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda 7 (%14,6) hastada koroner arterde dilatasyon, 8 (%16.7) hastada koroner arterde anevrizma olmak üzere hastaların 15’ inde (% 31.3) koroner arter tutulumu tespit edildi. Kasapçopur ve ark.’nın (80) serisinde koroner arter tutulumunun % 4.5 (n=1)(3), Özyürek ve ark.’nın çalışmasında % 27.2 (n=3)(4), Ece ve ark.’nın çalışmasında %38 (n=5)(5), Binnetoğlu ve ark.’nın çalışmasında ise %12.5 (n=3)(6), Yavuz ve ark.’nın çalışmasında % 32.3 (n=11)(7), Ergüven ve ark.’nın çalışmasında % 21.9 (n=7)(8) olduğu bildirilmektedir. Yurt dışında ise Brezilya’ da M.Alves ve ark.’nın yaptığı çalışmada %21.7 (n=25)(9), Ürdün’ de yapılan bir çalışmada %20.5 (n=7)(10), Portekiz’ de yapılan bir çalışmada ise %15.7 (n=12) saptanmıştır(86). Portekiz’ de yapılan çalışmada 12 hastanın 8’ ini komplet olgular oluştururken bizim çalışmamızda koroner arter anevrizmalarının tamamı inkomplet KH tanısı alan hastalarda izlendi. Çalışmamızda anevrizmaların %4.2’ si (n=2) sadece sağ koroner arterde, %6.3’ ü (n=3) sadece sol koroner arterde, %6.3’ ü ise hem sağ hem de sol koroner arterde saptandı. M.Alves ve ark.’nın çalışmasında ise hastaların %17.3’ ünde (n=20) sadece sol koroner arterde, % 3.5’

inde hem sağ hem sol koroner arterde, %1' inde ise sadece sağ koroner arterde anevrizma tespit edilmiştir(9). Koroner arter anevrizması olan hastaların 2' si kız, 6' sı erkekti ve bu bulgu literatürle uyumluydu. Koroner arter anevrizması saptanan hastaların ortalama yaşı 11 ay (4-52 ay) idi.

Harada ve ark.' ları da saptadıkları 7 kriterden (BK > 12.000/mm³; PLT < 350.000/mm³; CRP >3+; hematokrit < %35; albümin <3.5 g/dL; yaşı < 12 ay ve erkek cinsiyet) 4 tanesine sahip olan hastalarda koroner arter anevrizması gelişme riskinin yüksek olduğunu belirtmiştir (1). Biz de Harada skorlamasını hastalarımıza uyguladık. Çalışmamızda koroner arter anevrizması olan 8 hastanın 5' inde harada skoru >4 idi. Binnetoğlu ve ark.' nın çalışmasında ise koroner arter tutulumu olan 3 hastadan 1' inde harada skoru>4 saptanmıştır(6). Çalışmamızda Koroner arter anevrizması olan 3 hastada ise harada risk skorlaması 4' ün altındaydı.

Binnetoğlu ve ark.' nın yaptığı çalışmada hastaların % 8.3' ünde (n=2) perikardiyal efüzyon ve mitral yetersizlik saptanırken, bizim çalışmamızda hastaların %8.3' ünde (n=4) perikardiyal efüzyon, % 18.8' inde (n=9) mitral yetersizlik tespit edildi. Ürdün' de AL-Ammouri ve ark.' nın yaptığı çalışmada ise hastaların %6' sında (n=2) mitral yetersizlik, %12' sinde (n=4) perikardiyal efüzyon saptanmıştır(10).

Kardiyak tutulumu olan Kawasaki hastalarının takiplerinde EKO bulguları birinci aydan itibaren gerileme gösterdi. 12.ayda normal EKO oranı %82.5 idi.

KH'da kabul edilen tedavi IVIG (2gr/kg) ve asetil salisilik asit (80-100 mg/kg/gün) tedavisidir. Özellikle IVIG'in yüksek doz ve tek kür uygulanması bölünmüş doz uygulamasına göre daha etkilidir. IVIG uygulamasının hastalığın ilk başlangıcından sonraki ilk 10 gün içinde mümkünse 7 gün içinde uygulanması ile koroner arter tutulumunun %3' lere düştüğü bildirilmiştir (18).

Tanıda gecikmelerin çok daha fazla olduğu inkomplet KH olgularında koroner arter tutulumunun daha yüksek orandadır. Bunun bir diğer nedeni IVIG tedavisinin ilk 10 günlük dönemde uygulanamamasıdır. Çalışmamızda hastaların % 45.8' ine (n=22) ilk 10 gün içinde IVIG tedavisi uygulandı. Bu oran Brezilya' da yapılan M.Alves ve ark.' nın çalışmasında %58 olarak bildirilmektedir.

Amerikan Kalp Birliği hastalığın 10. gününden sonrasında bile, ateş halen devam ediyorsa ya da koroner arter tutulumu varsa ya da sistemik inflamasyon devam ediyorsa (CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği) IVIG tedavisinin uygulanmasını önermektedir (18). Bu nedenle biz de 10. günden sonra tanı alan ya da kliniğimize başvuran hastalara aynı şekilde IVIG ve aspirin tedavisini uyguladık.

Kliniğimize başvuru sırasındaki ortalama ateşli gün sayısı 8.19 ± 2.6 (6-17) gün idi. Kawasaki hastalığında ateş İVİG tedavisi sonrası 24-48 saat sonra afebril hale gelmektedir (50). Olgularımızda tedavi sonrası ateş 7 hasta dışında tedavi başladıktan sonra 72 saat içinde normale döndü.

KH'da %15 oranında 2. doz IVIG ihtiyacı olabilmektedir(50). Hastalarımızın 7'sine (%14.6) 2. doz IVIG uygulandı ve 4 hastada (%8.3) yanıt alındığı görüldü. Ürdün' de AL-Ammouri ve ark.'nın çalışmasında ise bu oran %18 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda IVIG tedavisine dirençli 3 olguya steroid ve dipiridomol tedavisi de uygulanmıştır.

Kawasaki hastalığının rekürrens oranı %0,8 ile %3 arasında değişmektedir(50). Çalışmamızda ise hastalarımızın 3'ünde (%6.3) rekürrens gelişti. Ergüven ve ark.'nın çalışmasında rekürrens oranı % 5.8 (n=2)(8), Özyürek ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise % 7.6 (n=1)(4) olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda rekürrens gelişenlerin tamamında koroner arter anevrizması tespit edildi. Bu hastalara IVIG uygulandı ve yanıt alındı.

Kawasaki hastalığında mortalite % 0.04 oranında görülmektedir. Çalışmamızda ise ölüm saptanmadı.

Kawasaki hastalığında prognozu etkileyen en önemli faktör koroner arter tutulumudur. Koroner arter anevrizması sonucu tromboz ve stenoz gelişmekte ve myokart infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve ani ölüme neden olmaktadır.

Akut dönem Kawasaki hastalığında hem koroner hem de diğer orta boy musküler arterlerdeki vasküler inflamasyon sonucu gelişen endotelial disfonksiyon sonucu endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma olur. Niboshi ve ark., hem koroner arter tutulumu hem de koroner arter tutulumu olmayan Kawasakili olguların brakial arterlerinde endotel bağımlı vazodilatasyonun azaldığını göstermişlerdir (85). Bu gözlemler kronik düşük dereceli inflamasyonun geç dönem Kawasakili olgularda devam ettiğini göstermektedir.

Japonya'da araştırmacılar öncesinde bilinen koroner arter tutulumu olmayan kawasaki geçirmiş erişkinlerde myokardiyal fibrozisle ilişkili konjestif kalp yetmezliğine bağlı ölüm ve ventriküler aritmiler bildirilmiştir (27).

Japonya'dan artan şekilde sol ventrikül disfonksiyonu ve aritmilerle ilişkili genç erişkin ölümleri bildirilmektedir(27).

Sonuç olarak antibiyotiğe yanıt vermeyen ve beş günden uzun süren ateş ve döküntü ile getirilen hastalarda, diğer döküntülü hastalıkları taklit edebilen Kawasaki

hastalığı ayırıcı tanılar arasında düşünölmelidir. Bu hastalıkta erken tanı ve tedavi, ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir. Tanı kriterlerinin tam oluşmadığı vakaların yakın takibi ve ekokardiyografik inceleme ile koroner arter tutulumunun araştırılması hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 33'ü erkek, 15'i kız Kawasaki 48 olgu alındı.
2. Kawasaki olguların akut hastalık sırasında 15' ünde koroner tutulum vardı. Koroner tutulum olan olguların 9' u erkek, 6' sı kız idi. Bunlardan koroner arter anevrizması olanların ise 6' sı erkek, 2' si kızdı. Koroner arter anevrizması olan hastaların tamamı inkomplet Kawasaki hastalarıydı.
3. Kawasaki hastaların tanı anındaki yaşı 35.4 ± 30.3 aydı. Hastaların 40' ı (%83.3) 5 yaşın altındaydı. Olguların %61.4' ü 1-5 yaş arası, %22.9' u yaşı 1 yaş ve altı idi.
4. Kawasaki olguların başvuru sırasındaki ateşli gün sayısı 8.19 ± 2.6 gün idi.
5. Kawasaki olgularda İVİG+Aspirin tedavisi sonrası ateşin kontrol altına alınma süresi 4 hasta dışında 24-72 saat arasındaydı.
6. Olguların %16.7' si kış, %20.8' i ilkbahar, %37.7' si yaz ve %25' i sonbahar ayında Kawasaki tanısı almıştır.
7. Olgularımızda tanı kriterleri açısından bakıldığında %45.8' inde dudak ve oral mukoza değişiklikleri, %56.3' ünde döküntü, %60.4' ünde ekstremitte değişiklikleri, %58.3' ünde göz bulguları ve %22' sinde servikal lenfadenopati vardı.
8. Olguların %41.7' sinde anemi mevcut olup ortalama Hb 10.2 ± 1.3 mg/dl idi. Beyaz küre sayısı %58.3 olguda $15000/\text{mm}^3$ ün üstünde olup ortalama lökosit sayısı $17.175 \pm 7149 / \text{mm}^3$ tespit edildi.
9. Olgularımızın %41.7' inde trombosit sayısı $450000 / \text{mm}^3$ ün üstünde olup ortalama trombosit sayısı $480.977 \pm 307.487 / \text{mm}^3$ idi. Normal trombosit sayılı olgularımız hastalığın akut döneminde tanı alan olgulardan oluşuyordu.
10. Kawasaki olgularımızda sedimentasyon 77.1 ± 38.8 mm/saat (10-186 mm/saat) olup olguların %16.7' sinde (n=8) 40 mm/saatın altında bulundu. CRP ortalama 134.9 ± 92.5 mg/dl (0-391mg/dl) olup olguların %4.2' unda (n=2) 3 mg/dl'nin altında idi.
11. Hastaların 3' ünde rekürrens gelişti.
12. Ölüm gözlenmedi.

7. KAYNAKLAR

1. Fukuda S, Ito S, Oana S, Sakai H, Kato H, Abe J, Ito R, Saitoh A, Takayama JI. [Lat development of coronary artery abnormalities could be associated with persistence of non-fever symptoms in Kawasaki disease.](#) *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013 Jul 31;11(1):28.
2. Saeed Azhar A, Al-Attas A. *Med Glas (Zenica).* [Risk factors for coronary artery lesions in Kawasaki disease.](#) 2013 Aug;10(2):254-7.
3. Kasapçopur Ö, Beker D, Çalışkan S ve ark. Kawasaki Sendromu. *Türk Pediatri Arşivi* 2000; 35: 160-3.
4. Özyürek R, Levent E, Ülger Z, Gürses D. Kawasaki Hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 167,171
5. Ece A, Güneş A, Tan İ, Uluca Ü, Kelekçi S, Yel S, Şen V. Kawasaki hastalığı: 13 vakanın değerlendirilmesi, *Dicle Tıp Dergisi* 2013; 40 : 95-99
6. Binnetoğlu K, Kuşdal Y, Altun G, Babaoğlu K. Kocaeli Bölgesinde Kawasaki Hastalığı. *Çocuk Enf Derg* 2010; 4: 71-5.
7. Yavuz T, Nişli K, Öner N. Kawasaki Hastalığı: 34 olgu sunumu. *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41: 197-200.
8. Ergüven M ,Yasa O , Kral A, Bulut Ö . Kawasaki Hastalığı Tanısı Almış Hastalarımızda Epidemiyolojik, Klinik, Laboratuvar, Prognostik Özelliklerinin ve Ekokardiyografik Bulgularının Değerlendirilmesi *Çocuk Dergisi* 2010;10:86-89
9. Alves M, Magalhães C, Almeida R, Santos R, Gandolfi L, Pratesi R. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57:295-300
10. AL-Ammouri I, Al-Wahsh S, Khuri-Bulos N . Kawasaki disease in Jordan: demographics, presentation, and outcome, Department of Pediatrics, University of Jordan, Jordan University Hospital, Amman, Jordan, *Cardiology in the Young* 2012; 22, 390–395
11. Tezer H, Seçmeer G. Kawasaki hastalığında yenilikler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36:105-110.
12. Fulton RR, Newburger JW. Kawasaki Disease, In: Keane JF, Lock JE, Fyler DC, ed. *NADAS' Pediatric Cardiology*, second edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006 ; 401-414.
13. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz HM, Tani LY, Burns JT et al. Diagnosis, treatment, and lonterm management of Kawasaki disease: A

Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114: 1708-1733

14. Chahal N, Somji Z, Manlhiot C, Clarizia N, Ashley J, Yeung R, McCrindle B. et al Rate, associated factors and outcomes of recurrence of Kawasaki disease in Ontario, Canada, Toronto, Canada, *Pediatrics International* 2012;54:383–387

15. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan : results of the 2007-2008 nationwide survey. *J Epidemiol* 2010; 20 (4) : 302-7

16. Luca NJ, Yeung RS. Epidemiology and management of Kawasaki disease. *Drugs*. 2012 May 28;72:1029-38.

17. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, et al. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2001. *Pediatr Infect Dis J* 2010 ; 29 : 483-8

18. Gerding R. Kawasaki disease: review, *J Pediatr Health Care*. 2011;25:379-87

19. Alexoudi I, Kanakis M, Kapsimali V, Vaiopoulos G. Autoimmun Rev Kawasaki disease : current aspects on aetopathogenesis and therapeutic management. 2011;10:544-7.

20. Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. Update on Kawasaki disease : Epidemiology, aetiology and pathogenesis, *J Paediatr Child Health*. 2013 .

21. Bostan Ö. Kawasaki Hastalığı . *J Pediatr Inf* 2011; 5 : 46-50

22. Newburger JW, Takashi M, Burns JC et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N. Engl. J. Med.* 1986;315: 341-7

23. Huang Wc, Huang LM, Chang IS, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics* 2009 ;123: e401-5

24. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 ;8:197-203.

25. Yavuz T, Nişli K, Öner N, Ömeroğlu R, Dindar A, Aydoğan Ü, Ertuğrul T. Kawasaki hastalığı: 34 olgu sunumu. *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41: 197- 200

26. Park YW, Han JW, Hong YM, et al. Epidemiological features of Kawasaki disease in Korea, 2006-2008. *Pediatr Int* 2011 ; 53: 36-9

27. Amoozgar H, Mehdizadeh S, Ajami G, Alyasin S, Borzoei M, Abtahi S, Cheriki S. Evaluation of Myocardial Function by Pulsed Tissue Doppler in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol*. 2009 ;30:936-40.

28. **Harnden A, Mayon-White R, Perera R, et al.** Kawasaki Disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 2009 ; 28:21-4
29. **Lin YT, Manlhiot C, Ching JC, et al.** Repeated systematic surveillance of Kawasaki disease in Ontario from 1995 to 2006. *Pediatr Int* 2010 ; 52: 699-706
30. **Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz HM, Tani LY, Burns JT et al.** Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and longterm management of Kawasaki disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 110: 2747-71
31. **Burgner D, Harnden A.** Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology? *Int J Infect Dis* 2005 ; 9: 185-94
32. **Rowley AH, Eckerly CA, Jack HM, et al.** IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki disease. *J Immunol* 1997;159:5946-5995
33. **Rowley AH, Shulman ST.** New developments in the search for the etiologic agent of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 2007 ; 19 : 71-4.
34. **Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH.** CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2001 ; 184 : 940-3.
35. **Rowley AH, Shulman ST.** Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:197-203.
36. **Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, Garcia FL, Guzman-Cottrill JA, Chou P, et al.** Detection of antigen in bronchial epithelium and macrophages in acute Kawasaki disease by use of synthetic antibody. *J Infect Dis* 2004;190.856-65
37. **Newburger J. Kawasaki Disease, In: Andersen RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Michael LR, Wernowsky G, ed.** Paediatric Cardiology third edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010; 1067-1078.
38. **Takahashi M, Newburger JW. Kawasaki Disease, In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, ed.** Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult seventh edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1242-1256.

- 39.Hatipoğlu N.Kawasaki Hastalığı.In:Yalçın I, Salman N,Somer A (eds).Çocuk EnfeksiyonHastalıkları.1st edition.İstanbul: Medya tower; 2007;310-6.**
- 40.Özdemir H, Kendirli T.** Kawasaki Hastalığı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Cilt 57, Sayı 1, 2004 39-44
- 41. Mason WH, Takahashi M.** Kawasaki syndrome. Clin Infect Dis 1999; 28: 169-87.
- 42. Newburger JW.** Kawasaki disease: Who is at risk?. J Pediatr 2000; 137: 149-52.
- 43. Rowley AH, Shulman ST.** Kawasaki syndrome. Ped Clin North Am 1999; 46: 313-29.
- 44. Melish ME.** Kawasaki syndrome. Pediatr Rev 1996; 17: 153-62.
- 45. Rowley AH, Shulman ST.** Kawasaki disease. Nelson Textbook of Pediatrics, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), 16th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000; s. 725-727.
- 46. Morens DM, Melish ME.** Kawasaki disease. Textbook of Pediatric Infectious Disease, Feigin RD, Cherry JD (eds) 4th ed., Vol 1, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1998; s. 995-1014
- 47. AAP. 2000 Red Book.** 25 ed. 2000; 360-64.
- 48. Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, et al.** Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose_γ-globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. J Pediatr 2000; 137: 172-6.
- 49. Silva AAE, Maeno Y, Hashmi A, et al.** Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: a case-control study. J Pediatr 2001; 138: 400-5.
- 50. Kuo HC et al.** Kawasaki Disease : an Update on Diagnosis and treatment Pediatr Neonatol.2012
- 51. Muzaffer MA, Al-Mayouf SM.** [Pattern of clinical features of Kawasaki disease.](#) Saudi Med J. 2002 ;23:409-12.
- 52. Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Huang TC, Lee CL, Huang SM.** Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. Pediatrics. 2004;114:e689–e693
- 53. Kuo HC, Wang CL, Liang CD, et al.** Revisit high dose aspirin in acute stage of Kawasaki disease. Taipei, Taiwan: 6th Asian Society for Pediatric Research; 2010
- 54.Katu H,Koike S,Yokoyama T.** Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement.Pediatrics 1979 ; 63: 175-9

- 55. Ichida F, Fatica NS, Engle MA, et al.** Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome in Manhattan, New York: risk factors and role of aspirin. *Pediatrics* 1987;80: 828-35.
- 56. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al.** High-dose intravenous gammaglobulin for awasaki disease. *Lancet* 1983 10;2(8363): 1359.
- 57. Himizu C, Jain S, Davila S, et al.** Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4:16–25
- 58. Kuo HC, Wang CL, Liang CD, 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;40:395–400
- 59. Kuo HC, Wang CL, Liang CD, et al.** Association of lower eosinophil-related T helper 2 (Th2) cytokines with coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:266–272
- 60. Burns JC, Glode MP.** Kawasaki syndrome. *Lancet.* 2004;364:533–544
- 61. Kuo HC, Liang CD, Wang CL, Yu HR, Hwang KP, Yang KD.** Serum albumin level predicts initial intravenous immunoglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Acta Paediatr.* 2010;99:1578–1583
- 62. Rigante D, Valentini P, Rizzo D, et al.** Responsiveness to intravenous immunoglobulins and occurrence of coronary artery abnormalities in a single-center cohort of Italian patients with Kawasaki syndrome. *Rheumatol Int.* 2010;30:841–846
- 63. Kuo HC, Wu CC, Yang TH, et al.** Non-Langerhans cell histiocytosis in a child with Kawasaki disease. *BMJ Case Rep.* 2009;2009:bcr11.2008.1227
- 64. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP.** Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr.* 1996;128:146–149
- 65. Ahn SY, Kim DS.** Treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease with methotrexate. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:136–139
- 66. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, et al.** Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr.* 2011;158:644–649
- 67. Pinna GS, Kafetzis DA, Tselkas OI, Skevaki CL.** Kawasaki disease: an overview. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:263–270
- 68. Burns JC, Shimizu C, Shike H, et al.** Family-based association analysis implicates IL-4 in susceptibility to Kawasaki disease. *Genes Immun.* 2005;6:438–444

- 69. Miura M, Kohno K, Ohki H, Yoshiba S, Sugaya A, Satoh M.** Effects of methylprednisolone pulse on cytokine levels in Kawasaki disease patients unresponsive to intravenous immunoglobulin. *Eur J Pediatr.* 2008;167:1119–1123
- 70. Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamashiro Y.** Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2008;93:142–146
- 71. Ogata S, Bando Y, Kimura S, et al.** The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol.* 2009;53:15–19
- 72. Maury CP, Salo E, Pelkonen P.** Elevated circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with Kawasaki disease. *J Lab Clin Med.* 1989;113:651–654
- 73. Burns JC, Best BM, Mejias A, et al.** Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008;153:833–838
- 74. Kuo HC, Yu HR, Wu CC, Chang LS, Yang KD.** Etanercept treatment for children with refractory juvenile idiopathic arthritis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44:52-67
- 75. Blankier S, McCrindle BW, Ito S, Yeung RS.** The role of atorvastatin in regulating the immune response leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2011;164:193–201
- 76. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, Minich LL.** Does Abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease?. *Pediatrics.* 2002;109:e4
- 77. McCandless RT, Minich LL, Tani LY, Williams RV.** Does abciximab promote coronary artery remodeling in patients with Kawasaki disease?. *Am J Cardiol.* 2010;105:1625–1628
- 78. Kuijpers TW, Biezeveld M, Achterhuis A, et al.** Longstanding obliterative panarteritis in Kawasaki disease: lack of cyclosporin A effect. *Pediatrics.* 2003;112:986–992
- 79. Suzuki H, Suenaga T, Takeuchi T, Shibuta S, Yoshikawa N.** Marker of T-cell activation is elevated in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2010;52:785–789
- 80. Mori M, Imagawa T, Katakura S, et al.** Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin. *Mod Rheumatol.* 2004;14:43–47

- 81. Fukazawa R.** Long-term prognosis of Kawasaki disease: increased cardiovascular risk?. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22: 587-92
- 82. Harnden A, Takahashi M, Burgner** Kawasaki disease, D. *BMJ.* 2009 May 5;338:b1514.
- 83. Chang RK.** Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988-1997. *Pediatrics* 2002; 109; e87
- 84. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC.** When Children With Kawasaki Disease Grow Up Myocardial and Vascular Complications in Adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1911–1920.
- 85. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, Yamaguchi N. et al** Endothelial dysfunction in adult patients with a history of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* (2008) 167:189-196.
- 86. Caballero-Mora FJ, Alonso-Martín B, Tamariz-Martel-Moreno A, Cano-Fernández J, Sánchez-Bayle M. et al** Enfermedad de Kawasaki en 76 pacientes. Factores de riesgo de aparición de aneurismas coronarios [An Pediatr \(Barc\).](#) 2011 ;74:232-8.