

Clinical Evaluations of 49 Cases with Kawasaki Disease: A Retrospective Cohort Study

Kırk Dokuz Kawasaki Olgusunun Değerlendirilmesi: Bir Retrospektif Kohort Çalışması

Seda Topçu¹, Özlem Akgün Doğan², Nur Öz³, Gönül Tanır³

¹Ankara Hematoloji Onkoloji Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Hastanesi, Çocuk Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye

³Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Abstract

Objective: Kawasaki disease is the most common cause of an acute febrile vasculitis with unknown etiology after Henoch-Schönlein purpura (HSP). The aim of our study is to contribute data on Kawasaki disease, which may lead to severe cardiac complications and death when it is misdiagnosed or not treated appropriately.

Material and Methods: The demographic and clinical characteristics and laboratory and treatment outcomes of patients with Kawasaki disease who were diagnosed between January 2005 and December 2010 were evaluated respectively.

Results: Out of 49 patients, 17 of 49 (34.7%) were female and 32 of 49 (65.3%) were male. The female/male ratio was 1.88. The average age of patients was 2.89±1.95 years. It was detected that the frequency of Kawasaki disease was increased in autumn and early winter, and the second peak was detected in June. Thirty-four of 49 (69%) patients had complete Kawasaki disease and 15 of 49 (31%) patients had incomplete disease. Changes in oral cavity concomitant fewer were the most frequent clinical findings (79.6%). Coronary artery abnormalities were detected in 13 of 49 patients (26.5%). Any significant correlation was found between abnormal echocardiography outcomes, and risk factors average age, duration of fever, anemia, thrombocytosis, elevated erythrocyte sedimentation rate, positive C-reactive protein, elevated serum transaminases, hyponatremia, and hypoalbuminemia.

Conclusion: The cardiovascular complications in patients with Kawasaki disease are the reason that morbidity and mortality might be prevented by early diagnosis and treatment. (*J Pediatr Inf 2014; 8: 64-70*)

Key words: Kawasaki disease, complete type, incomplete type, child

Özet

Amaç: Kawasaki hastalığı, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, çocuklarda Henoch-Schönlein vaskülitinden sonra en sık görülen akut febril bir vaskülitir. Çalışmamızın amacı tanı konulmadığında veya tanının gecikmesi durumunda ciddi komplikasyonlara veya mortaliteye neden olabilen Kawasaki hastalığının tanı ve yönetimine ait bilgi birikimine katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2005-Aralık 2010 tarihleri arasında Kawasaki hastalığı tanısı konularak, takip edilen 49 hastanın demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar ve tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kawasaki tanısı alan hastaların 17'si (%34,7) kız, 32'si (%65,3) erkek olup kız/erkek oranı 1/1,88 idi. Hastaların yaş ortalaması 2,89±1,95 yıl ortanca 2,5 yıl idi. Hastalığın sonbahar ve erken kış aylarında daha sık görüldüğü, ikinci bir pikin ise haziran ayında yaşandığı saptandı. Hastaların 34'ü (%69) komplet, 15'i (%31) inkomplet Kawasaki hastalığı tanısı aldı. Hastalarda ateşe en sık eşlik eden bulgular olarak oral kavitede değişiklikler (%79,6) saptandı. Kırk dokuz hastanın 13'ünde (%26,5) koroner arter anormalliği tespit edildi. Koroner arter dilatasyonu saptanan 29 aylık ve dokuz aylık iki (%4,08) hastada dev anevrizma mevcuttu. Hastaların yaş grupları, ateş süresi, anemi, trombositoz, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) yüksekliği, hepatik transaminaz yüksekliği, hiponatremi, hipalbuminemi varlığı ile anormal ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Komplet ya da inkomplet bulgularla ortaya çıkabilecek Kawasaki hastalığında, erken tanı ve tedavi ile mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olan kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi mümkün olabilir. (*J Pediatr Inf 2014; 8: 64-70*)

Anahtar kelimeler: Kawasaki hastalığı, komplet tip, inkomplet tip, çocuk

Received/Geliş Tarihi:

03.02.2014

Accepted/Kabul Tarihi:

03.06.2014

Correspondence

Address

Yazışma Adresi:

Seda Topçu
Ankara Hematoloji
Onkoloji Çocuk
Hastanesi, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Kliniği,
Ankara, Türkiye
Phone: +90 505 706 46 32
E-mail:
drsedatopcu@gmail.com

©Copyright 2014 by
Pediatric Infectious Diseases
Society - Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2014
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Derneği - Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org
web sayfasından ulaşılabilir.
DOI:10.5152/ced.2014.1701



Giriş

Kawasaki hastalığı diğer adlarıyla “Mukokütanöz Lenf Nodu Sendromu” ya da “İnfanıl Poliarteritis Nodosa” 1967’de Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından tanımlanmıştır (1). Ateş, ekstremitelerde periferindeki değişiklikler, polimorfik ekzantem, bilateral konjonktival konjesyon, orofarenks mukozasındaki değişiklikler ve servikal lenfadenopati (LAP) ile karakterize sıklıkla bebekleri ve küçük çocukları etkileyen, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, kendini sınırlayan, akut febril bir vaskülitir (2). Çocukluk çağında Henoch-Schönlein vaskülitinden sonra en sık görülen vaskülitir (3, 4). Tüm dünyada görülmesine rağmen özellikle Asya kökenlilerde daha sık olarak bildirilmektedir (5, 6). Hastalığın erken tanısı ve tedavisi sayesinde koroner arter hastalığı önemli derecede azalmasına rağmen, tedavi edilmeyen olguların %20-25’inde görülür (7). Koroner arter anevrizması gelişen hastaların da %20’sinde koroner arter stenozu, miyokard iskemisi ve ani kardiyak ölümler gelişebilir (8).

Çocuklarda tanı konulamadığında veya tanının gecikmesi durumunda ciddi komplikasyonlara veya mortaliteye neden olabilen Kawasaki hastalığının tanı ve yönetimine ait bilgi birikimine katkıda bulunmak amacıyla hastanemizde tanı olarak tedavi edilen Kawasaki hastalarının demografik, klinik, laboratuvar özellikleri sunulmuştur.

Gereç ve Yöntemler

Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Hastanesinde Ocak 2005-Aralık 2010 tarihleri arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde yatırılarak izlenen 49 Kawasaki hastasının kayıtları incelenerek retrospektif kesitsel bir çalışma yapıldı. Klasik Kawasaki hastalığı (KKH) tanısı “American Heart Association” (AHA) tarafından 2001 yılında belirtilen kriterlere göre konuldu (9). Beş günden uzun süren ateşe, ekstremitelerde periferindeki değişiklikler, polimorfik ekzantem, bilateral konjonktival konjesyon, orofarenks mukozasındaki değişiklikler ve servikal lenfadenopati bulgularından dördü eşlik ediyorsa komplet kawasaki hastalığı; beş günden uzun süren ateşe dörtten daha az bulgu eşlik ediyorsa inkomplet kawasaki hastalığı olarak tanımlandı. Ateş başladıktan sonra on gün içinde tedavinin başlandığı hasta grubu akut, onuncu günden sonra tedavinin başlandığı hasta grubu subakut olarak sınıflandırıldı (10). Çalışmaya alınan hastaların, demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar bulguları, aldıkları tedaviler, gelişen komplikasyonlar, morbidite ve mortalite değerlendirildi. Hastaların sosyoekonomik düzeyi Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre belirlendi. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT),

serum albumin ve sodyum, kreatinin kinaz izoenzim MB (CK-MB) ve troponin-I düzeyi, tam idrar incelemesi, idrar, kan ve varsa beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürleri, BOS biyokimya verileri ve BOS hücre sayısı kaydedildi. Hastaların klinik özelliklerine göre ayırıcı tanıda viral ve bakteriyel etiyojisi yönünden çeşitli incelemeler yapıldı. Hastaların laboratuvar bulguları ve sosyoekonomik özellikleri daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde cut-off değerler alınarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Bu değerler; Yaş<5, Hemoglobin ≤ 10 gr/dL, trombosit ≥ 500000 /mm³, ESH ≥ 40 mm/saat, albumin ≤ 3 gr/dL’dir (10-12).

Hastalara pediyatrik kardiyolog tarafından 7 Hz probe ile Vivid Pro7 (General Electronic, CA, USA) eko-kardiyografi cihazı kullanılarak parasternal kısa eksen pozisyonunda ekokardiyografi (EKO) incelemesi, tanı sırasında ve hastalığın 2-3. haftasında yapıldı. İki EKO incelemesi de normale hastalığın 6-8. haftasında ve ESH değerinin normale dönmesinden sonra EKO tekrarlandı. Koroner arterlerin tutulumunu göstermek için AHA tarafından kabul edilen koroner arter iç lümen çapının vücut yüzey alanına göre belirlenen normal değer 2,5 SD üstünde olması koroner arter dilatasyonu olarak değerlendirildi (10).

Kawasaki hastalığı tanısı alan hastalara 2 gr/kg intravenöz immunglobulin (IVIG) 12 saatlik infüzyon şeklinde ve 80 mg/kg/gün dört doza bölünmüş olarak asetil salisilik asit tedavisi verildi. Hastanın ateşi normale döndükten 48-72 saat sonra aspirin dozu 3-5 mg/kg/gün olacak şekilde tek doza düşüldü. Antiagregan dozda aspirin hastada koroner arter değişikliği olmadığı gösterilene kadar 6-8 hafta süreyle devam edildi. Koroner arter tutulumu olanlarda aspirin antiagregan dozda devamlı olarak verildi. Bu tedavi protokolüne yanıtız hastalara 30 mg/kg metilprednisolon ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) inhibitör tedavisi, anevrizma saptanan hastalara düşük molekül ağırlıklı heparin verildi. Klinik bulguları gerileyen hastalar ayakta izleme alındı. Hastaların uzun süreli izleminde AHA’nın belirlediği beş risk düzeyine göre sınıflandırıldı. Koroner arterlerin tutulum derecesine göre aspirin antiagregan dozda devam edildi. Ekokardiyografik inceleme sonuçlarına göre tedavi planı düzenlendi.

İstatistiksel analiz

Hastaların verilerinin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Science (SPSS) 16.0 paket programında yapıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student-t testi kullanılmıştır. Kategorik veriler sayı (yüzde) olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare testi ya da Fisher testleri (hücrelerde gözlenen değerlerin Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumda) kullanılarak karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi (α) 0,05 olarak alındı.

Tablo 1. Kawasaki Hastalığının Major Tanı Kriterlerinin Görülme Sıklığı

Klinik Bulgular	Hasta sayısı n=49 (%)
Ateş ^a	49 (100)
Döküntü	38 (77,6)
Oral kavitede değişiklik ^b	39 (79,6)
Konjonktivit ^c	29 (59,2)
Lenfadenopati	23 (46,9)
Ekstremitelerde değişiklik ^d	25 (51,0)

^aEn az beş gün devam ateş, ^bDudaklarda ve ağız içindeki değişiklikler: eritem, dudaklarda çatlama, çilek dili, oral ve faringeal mukozada yaygın kızarıklık, ^cBilateral eksüdasız bulber konjonktival hiperemi, ^dAkut: avuç içi ve ayak tabanında eritem, ellerde ve ayaklarda endüratif ödem. Subakut: periungual bölgeden başlayan el ve ayak parmaklarında soyulma

Tablo 2. Kawasaki hastalığının ve tiplerinin sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması

	Komplet tip hasta sayısı n=34 (%)	İnkomplet tip hasta sayısı n=15 (%)	p değeri
Yaş<5 (n=39)	27 (69,2)	12 (30,8)	1,000*
Yaş≥5 (n=10)	7 (70,0)	3 (30,0)	
Erkek (n=32)	22 (68,7)	10 (31,3)	0,894 ^α
Kız (n=17)	12 (70,5)	5 (29,5)	
Kırsal (n=11)	6 (54,5)	5 (44,5)	0,275*
Kent (n=38)	28 (73,6)	10 (26,4)	
Kış-yaz (n=19)	11 (57,9)	8 (42,1)	0,165 ^α
İlkbahar-sonbahar (n=30)	23 (76,6)	7 (23,4)	
Yoksulluk sınırı altında (n=12)	7 (58,3)	5 (41,7)	0,293*
Yoksulluk sınırı üstü (n=37)	27 (73,0)	10 (27,0)	
İlköğretim ve Lise (n=41)	28 (68,3)	13 (31,7)	1,000*
Üniversite mezunu (n=8)	6 (75,0)	2 (25,0)	

^a: TÜİK verilerine göre hesaplanmıştır, ^b: babaların eğitim seviyesi baz alınmıştır, p<0.05: anlamlı kabul edilmiştir, ^α: ki-kare testi kullanılmıştır, *: Fisher-kesin testi kullanılmıştır.

Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Hastanesi Planlama Kurulu'ndan 30.09.2010 tarihli 24 karar numarası ile çalışma için onay alındı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 49 hastanın 17'si (%34,7) kız, 32'si (%65,3) erkekti. Kız/erkek oranı 1/1,88 idi. Hastalar dört aylık ile sekiz yaş arasında olup ortalama yaş 2,89±1,95 yıl idi. Hastaların 39'u (%79,5) 5 yaşından küçüktü. Otuz

Tablo 3. Atipik bulgular açısından komplet ve inkomplet Kawasaki hastalığının karşılaştırılması

	Komplet tip hasta sayısı n=34 (%)	İnkomplet tip hasta sayısı n=15 (%)	p değeri
Huzursuzluk var (n=44)	31 (70,5)	13 (29,5)	0,635*
Huzursuzluk yok (n=5)	3 (60)	2 (40)	
Steril piyüri var (n=12)	11 (91,7)	1 (8,3)	0,075*
Steril piyüri yok (n=37)	23 (62,2)	14 (37,8)	
Aseptik menenjit var (n=7)	5 (71,4)	2 (28,6)	1,000*
Aseptik menenjit yok (n=42)	29 (69,0)	13 (31,0)	

Veriler belirtilen değerler için n (%); n: belirtilen bulgulara sahip hasta sayısı, (%); belirtilen bulgulara sahip hasta yüzdesi.
*: Fisher-kesin testi kullanılmıştır

dört hasta (%69,4) komplet, 15 hasta (%30,6) inkomplet kawasaki tanısı aldı. Kawasaki hastalığının majör tanı kriterleri değerlendirildiğinde tüm hastalarda ateş görülmekle birlikte oral kavite değişikliği en sık görülen majör tanı kriteri iken LAP en az sıklıkla görüldü (Tablo 1). Hastaların yaşları, cinsiyetleri, kırsal veya kentsel bölgede yaşamaları, hangi mevsimde başvurdukları, sosyoekonomik düzeyleri ve eğitim düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kawasaki hastalığının majör tanı kriterleri olan ateş, döküntü, oral kavitede değişiklik, konjonktivit, LAP ve ekstremitelerde değişikliklerin görülme sıklığı Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, hangi bölgeden ve hangi mevsimlerde başvurduğu, ebeveynlerin gelir düzeyi, eğitim düzeyleri ve bu sayılan parametrelerin inkomplet ve komplet Kawasaki hastalığında görülme oranları Tablo 2'de gösterilmiştir (Tablo 2). Huzursuzluk, steril piyüri, aseptik menenjit, safra kesesi hidropsu inkomplet ve komplet Kawasaki hastalığında benzer bulunmuştur (Tablo 3). Hastaların başvuru sırasındaki beyaz küre, hemoglobin, ESH, CRP, AST, ALT değerleri ile trombosit sayımının başvuru sırasındaki ve 1. haftadaki sonuçları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama ateş süresi 8,16±2,31 (3-18) gün idi. Koroner arter tutulumu olan hastaların ortalama ateş süresi, tutulum olmayan hastalara göre daha uzundu (8,92±3,77 gün- 7,89±3,00 gün). Ancak gruplar arasında ateş süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,326).

Hastaların 36'sında (%73,5) EKO normal olarak saptandı. Hastaların dördünde (%8,2) sağ koroner arterde dilatasyon, altısında (%12,2) sol koroner arterde dilatasyon, üçünde (%6,1) hem sağ hem de sol koroner arterde dilatasyon saptandı. Kırk dokuz hastanın 43'üne (%87,7)

Tablo 4. Kawasaki hastalığının tipi, hastaların yaşı ve laboratuvar sonuçlarıyla anormal EKO bulguları arasındaki ilişkiler

	Anormal EKO N (%)	Normal EKO N (%)	p değeri
Komplet (n=34)	11 (32,3)	23 (67,7)	0,293*
İnkomplet (n=15)	2 (13,3)	13 (86,7)	
Yaş<5 (yıl) (n=39)	11 (28,2)	28 (61,8)	0,709*
Yaş ≥5 (yıl) (n=10)	2 (20,0)	8 (80,0)	
Hb≤10 gr/dL (n=16)	4 (25,0)	12 (75,0)	*1,000
Hb>10 (n=33)	9 (27,3)	24 (72,7)	
Trombosit ≥500000/mm ³ (BS) (n=20)	5 (25,0)	15 (75,0)	0,840 ^a
Trombosit <500000/mm ³ (BS) (n=29)	8 (27,6)	21 (72,4)	
Trombosit ≥500000/mm ³ (BBH) (n=40)	10 (25,0)	30 (75,0)	0,683*
Trombosit <500000/mm ³ (BBH) (n=9)	3 (3,3)	6 (66,6)	
ESH ≥40 (mm/saat) (n=40)	10 (25,0)	30 (75,0)	0,683*
ESH <40 (mm/saat) (n=9)	3 (33,3)	6 (66,7)	
AST≥40U/l (n=11)	2 (18,2)	9 (81,8)	0,703*
AST<40U/l (n=38)	11 (28,9)	27 (71,1)	
^a Albumin≤3 (gr/dL) (n=20)	7 (35,0)	13 (65,0)	0,265
^a Albumin>3 (gr/dL) (n=29)	6 (20,7)	23 (79,3)	
^b Ateş süresi	8,92±3,77	7,89±3,00	0,326
ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı, BS: İlk Başvuru sırasında, BBH: İlk Başvurudan Bir Hafta Sonra, Veriler belirtilen değerler için n (%); n: belirtilen değere sahip hasta sayısı, (%); belirtilen değere sahip hasta yüzdesi, ^a : ki-kare testi kullanılmıştır, ^b : student- t testi kullanılmıştır, *: fisher-kesin testi kullanılmıştır.			

IVIG tedavisi hastalığın akut döneminde başlandı. EKO' da anormallik saptanan 13 hastanın 11'ine (%25,5) akut dönemde, ikisine (%33,3) ise subakut dönemde IVIG tedavisi başlandı. Beş yaş altındaki 39 hastanın 11'inde (%28,2) ve beş yaş ve üstü 10 hastanın ikisinde (%20) koroner arter tutulumu saptanmıştır. İnkomplet tip Kawasaki hastalığının subakut formunda akut formuna göre daha yüksek oranda koroner arter tutulumu olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4). Komplet tip Kawasaki hastalığının akut ve subakut formlarında da benzer oranda koroner arter tutulumu gözlemlendi (Tablo 4). Kawasaki hastalığının komplet ve inkomplet tiplerinin, subakut ve akut formları ile, hastaların yaşı ve laboratuvar sonuçlarının anormal EKO bulguları ile ilişkisi Tablo 4'de gösterildi. Çalışmamızda yaş ile koroner arter tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=0,709). EKO'da dev anevrizma saptanan 29 aylık erkek hasta, ilk IVIG tedavisine yanıt vermedi. Bu

hastanın ikinci IVIG tedavisine de yanıtı olmadı ve ek olarak 30 mg/kg metilprednisolon ve TNF- α inhibitörü tedavisi aldı. Ancak hasta, hastalığın 59. gününde koroner arter trombozuna bağlı miyokard enfarktüsü nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

Kawasaki hastalığı ülkemizde ilk kez 1976 yılında bir hastada bildirilmiştir (13). Daha sonraki yıllarda ülkemizden Kawasaki hastalığı hakkında çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır (14-18).

Kawasaki hastalığının erkek çocuklarda kızlara oranla (erkek/kız oranı 1,5/1 ile 1,7/1) daha sık görüldüğü bildirilmiştir (19, 20). Bizim çalışmamızda daha önce bildirilen vaka serilerine benzer şekilde erkek, kız oranı 1,88 olarak bulundu. Kawasaki hastalarının %85'i beş yaşın altındadır ve üç aydan küçük ve beş yaşın üstündeki çocuklarda daha az sıklıkta ortaya çıktığı bildirilmiştir (21, 22). Hastalığın Japonya'da 6-12 ay arasında, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise 18-24 ay arasında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (23). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların yaklaşık %85'i beş yaşın altındaydı. Japonya'dan yapılan iki ayrı epidemiyolojik çalışmada Kawasaki hastalığında koroner arter anormallığı varlığı değerlendirildiğinde bebek yaş grubunun daha çok sayıda olduğu bildirilmiştir (24). İnkomplet Kawasaki hastalığı koroner arter tutulumunun da daha sık görüldüğü infantlarda daha yüksek oranda görülür. Çalışmamızda inkomplet Kawasaki tanısı alan hastaların yarısından fazlasının iki yaşından küçük olmasıyla birlikte 5 yaş üstünde 3 hastaya inkomplet Kawasaki hastalığı tanısı konulmuştur.

Çalışmamızda Kawasaki hastalığının yaz ve ilkbahar mevsiminde daha sık olduğu görüldü. Japonya'da yapılan Kawasaki hastalığının epidemiyolojik özelliklerini konu alan geniş kapsamlı bir çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak hastalığın en sık kış mevsiminde, daha az olmakla birlikte ikinci bir artışın ise yaz aylarında olduğu bildirilmiştir (19). Hastalığın ortaya çıkmasının, bazı bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda olduğu gibi mevsimsel değişkenlik göstermesi etiyolojisinde enfeksiyöz bir ajanın rol oynayabileceğini düşündürmesine rağmen hastalığa etken olabilecek bir enfeksiyöz ajan henüz saptanmamıştır (25).

ABD'de yapılan bazı çalışmalarda Kawasaki hastalığının orta ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahip hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (26, 27). Bu durum araştırmaların yapıldığı merkezlere başvuran hasta profilinin orta ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olmalarından kaynaklanabilir. Çalışmamızda sosyoekonomik statüyü belirlemek için yoksulluk sınırı verileri kullanılmış ve Kawasaki hastalarının çoğunun yoksulluk sınırının üzerinde bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum ülkemizde sosyoekonomik durumu yoksulluk sını-

rının altında olan hastaların ileri tetkik için hastanelere başvurma güçlüğünden ve tanı alamamalarından kaynaklanıyor olabilir. Ülkemizden yapılan diğer çalışmalarda Kawasaki hastalarının sosyoekonomik statüleri değerlendirilmemiştir (13-18).

Tayvan, Kanada ve Kore'den yapılan çalışmalarda %15 ile %56,6 arasında inkomplet Kawasaki hastalığı bildirilmiştir (28-30). Çalışmamızda da benzer olarak hastaların yaklaşık üçte biri inkomplet Kawasaki tanısı aldı. İnkomplet Kawasaki hastalığı, tanı ve tedavideki gecikme nedeniyle, daha fazla koroner arter lezyonu riski taşır (31). Japonya'da 2007-2008 yılları ulusal verilerin değerlendirildiği bir çalışmada 23,363 hastanın %80'inin komplet Kawasaki hastalığı tanısı aldığı, %14,2'sinin dört ana kriter, %4,6'sının üç kriter, %1,2'sinin sadece bir veya iki kriterle sahip olduğu saptanmıştır (32). Koroner arter lezyonu inkomplet vakalarda daha fazla bulunmuş ve araştırmacılar, inkomplet vakalara erken tanı koymanın önemini vurgulamıştır (33). Çalışmamızdaki 15 inkomplet tip Kawasaki hastasından ikisi subakut dönemde başvurdu ve bunlardan birinde (%50) koroner arter tutulumu saptandı. İnkomplet grupta akut dönemde başvuran 13 hastadan birinde (%7,6) koroner arter tutulumu izlendi. Komplet tip Kawasaki hastalığı olan gruptaki hastaların 30'una akut dönemde, dördüne de subakut dönemde tedavi başlandı. İnkomplet tip Kawasaki vakalarında koroner arter tutulumunun daha fazla görülmesinin en büyük nedeni tanı ve tedavide gecikme yaşanmasıdır (31). Oysa çalışmamızda 15 inkomplet Kawasaki olgusundan sadece ikisine subakut dönemde tedavi başlandı. Bu durum inkomplet Kawasaki grubunda, erken tanı ile subakut dönemde tedavi başlanan hasta sayısının az olması ve bu nedenle koroner arter tutulumunun yalnızca bir hastada görülmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda daha önceki serilere benzer olarak LAP en az görülen klinik bulgu; dudaklarda eritem, kuruluk, çatlama ve kanama, çilek dili görünümü, orofarenks mukozasında yaygın eritemi kapsayan oral mukoza değişiklikleri ise diğer Kawasaki vaka serilerine benzer olarak en sık görülen klinik bulgu olarak bulundu (34-36). Vaskülitte, ağrılı ödeme veya iskemiye bağlı olabileceği bildirilen huzursuzluk yakınması Kawasaki hastalığında sık görülür (37). Çalışmamızda hastaların %90'ında huzursuzluk vardı. Safra kesesi hidropsu Kawasaki hastalığında tanımlanmış ve ana tanı kriterlerinin dışında diğer bulgular arasında yer almış olup her on Kawasaki hastasının birinde görülür (38). Türkiye'den yapılan 24 vakalık bir çalışmada safra kesesinde hidrops %12,5 oranında görülürken bizim çalışmamızda %4,1 hastada görülmüştür (16). Tayvan'dan yapılan bir çalışmada BCG aşı yerinde kızarıklık ve kabuklanma Kawasaki hastalığının genetik yatkınlığı ile ilişkili olan ITPKC SNP rs28493229 geninin C alleli ile ilişkili bulunmuştur. Bu genin, hiperimmüniteye

yatkınlığı artırarak BCG aşı yerindeki reaktivasyona yol açtığı araştırmacılar tarafından düşünülmektedir (39). Çalışmamızda BCG aşı yerinde kızarıklık ve kabuklanmanın sadece bir hastada görülmesi bizim hastalarımızda genetik yatkınlık olmaması ile ilişkili olabilir. Aseptik menenjitin Kawasaki hastalığında %40 oranında görüldüğü bildirilmiştir (38). Çalışmamızda yaklaşık %15 hastada aseptik menenjit bulguları olmakla birlikte hastalarımızın izleminde nörolojik sekel ortaya çıkmamıştır. Steril piyüri Kawasaki hastalığındaki inflamasyona bağlı olarak üretra veya subklinik böbrek hasarına bağlı renal kaynaklı olabilir (40).

Kawasaki hastalığında ESH ve CRP'nin yüksek seyrettiği ve akut faz reaktanları 6-10 hafta içerisinde normale döndüğü gösterilmiştir (34). Bizim çalışmamıza benzer şekilde koroner arter anormalliği ile ESH değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada bunlar arasında bir ilişki bulunamamıştır (36) ancak çalışmamızda Kawasaki hastalarının ortalama ESH, CRP ve periferik kan beyaz küre değerleri yüksek bulunmuştur. Kawasaki hastalığının ikinci haftasında trombositoz gelişir, 21. günde pik yapar ve komplike olmayan vakalarda 4-8 hafta sonra normale döner (25). Serimizde en yüksek ortalama trombosit değerinin birinci haftada görüldüğü, birinci ayda yüksekliğin azalarak devam ettiği ve ortalama trombosit değerinin yaklaşık üçüncü ayda normale döndüğü gözlemlendi. Çalışmamızda trombositoz ile koroner arter anormalliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmasa da koroner arter anormalliği olan 13 hastanın 10'unda birinci haftadan sonra trombositoz tespit edildi.

Kawasaki hastalığının prognozunu belirleyen ve mortaliteye neden olan en önemli komplikasyonu vaskülitte bağlı gelişen koroner arter tutulumudur (31). İlk 10-14 gün içinde IVIG ile tedavi edilmeyen olguların %15-25'inde, tedavi edilenlerin ise %4-5'inde ekokardiyografi ile koroner arter anormalliği tespit edilir (24). Türkiye'den yapılan çalışmalarda koroner arter anormalliği %13-33 arasında değişmektedir (14-18). Çalışmamızda ilk on gün içinde yani akut dönemde tedavi almayan altı hastanın ikisinde (%33,3) koroner arter tutulumu görülürken akut dönemde tedavi alan 43 hastanın 11'inde (%25,5) koroner arter tutulumu görülmüştür. Akut dönemde tedavi alan grupta koroner arter tutulumu daha az görülmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Subakut dönemde tedavi alan hasta grubunda literatürle uyumlu bir oranda koroner arter tutulumu saptanmıştır (10, 41), ancak akut dönemde tedavi alan hastalarımızda literatürden farklı şekilde daha fazla oranda koroner arter tutulumu izlenmiştir. Bu farklılık çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasından veya diğer çalışmalardaki hasta gruplarının genetik farklılıklarından dolayı tedaviye yanıtlarının değişken olmasından kaynaklanıyor olabilir. Kawasaki hastalığında vaskülitin ilerlemesi ile ilişkili olarak ateşin

uzun sürmesi koroner arter anevrizması gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür (24, 42, 43). Çalışmamızda koroner arter tutulumu ile ateş süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ancak koroner arterde dev anevrizma gelişen ve kaybedilen hastanın ateş süresi 15 gündü.

Özellikle beş yaşın altında, beş günden uzun süren ateş yakınması ile birlikte, en az dört klinik kritere sahip hastalara komplet Kawasaki hastalığı, daha az kritere sahip ancak destekleyici bulguları olan hastalara inkomplet Kawasaki hastalığı tanısının konulmasında pediatristlerin "yüksek şüphe indeksine" sahip olması önemlidir. Avutulamayan huzursuzluğu olan hastalarda ayırıcı tanıda hastalığın erken düşünülmesi önemlidir. Akut faz reaktantları yüksekliği ve trombositoz tanısalsam da tanıyı destekleyicidir. Tanı konulur konulmaz uygulanan IVIG ve asetil salisilik asit tedavisi verilmesi kardiyak komplikasyonları azaltır. Ateş süresinin uzunluğu morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Erken IVIG tedavisinin etkinliği göz önünde tutularak hastalığın tüm belirtilerinin gözlenmesi beklenmemeli, diğer klinik ve laboratuvar bulguları dikkate alınarak tedaviye başlama konusunda karar verilmelidir.

Sonuç

İnatçı ateş ile gelen, belirgin huzursuzluğu olan özellikle 5 yaş altı çocuklarda, ateş etiolojisinde Kawasaki hastalığı ayırıcı tanıları arasında mutlaka düşünülmesi ve erken tanı ve tedaviyle Kawasaki hastalığının ciddi kardiyak komplikasyonlarının önlenilebileceği unutulmamalıdır.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital.

Informed Consent: Written informed consent was not obtained due to the retrospective nature of the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.T.; Design - S.T., G.T.; Supervision - N.Ö., G.T.; Funding - S.T.; Materials - S.T., Ö.A.D.; Data Collection and/or Processing - S.T., Ö.A.D.; Analysis and/or Interpretation - S.T., G.T.; Literature Review - S.T., N.Ö.; Writing - S.T.; Critical Review - G.T.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Dr. Sami Ulus Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hastalardan yazılı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.T.; Tasarım - S.T., G.T.; Denetleme - N.Ö., G.T.; Kaynaklar - S.T.; Malzemeler - S.T., Ö.A.D.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - S.T., Ö.A.D.; Analiz ve/veya Yorum - S.T., G.T.; Literatür Taraması - S.T., N.Ö.; Yazıyı Yazan - S.T.; Eleştirel İnceleme - G.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Allergy* 1967; 16: 178-222.
2. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94: 1379-85. [\[CrossRef\]](#)
3. Tullus K, Marks SD. Vasculitis in children and adolescents: clinical presentation, etiopathogenesis, and treatment. *Paediatric drugs* 2009; 11: 375-80. [\[CrossRef\]](#)
4. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. *Pediatric Rheumatology Database Research Group. J Rheumatol* 1996; 23: 1968-74.
5. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012; 22: 216-21.
6. Burns JC, Newburger JW. Genetics insights into the pathogenesis of Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 277-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006. *J Epidemiol* 2008; 18: 167-72. [\[CrossRef\]](#)
8. Rozo JC, Jefferies JL, Eidem BW, Cook PJ. Kawasaki disease in the adult: a case report and review of the literature. *Tex Heart Inst J.* 2004; 31(2):160-4.
9. Council on Cardiovascular Disease in the Y, Committee on Rheumatic Fever E, Kawasaki D, American Heart A. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. *Circulation* 2001; 103: 335-6. [\[CrossRef\]](#)
10. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 2747-71. [\[CrossRef\]](#)

11. Song D, Yeo Y, Ha K, et al. Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1315-21. [\[CrossRef\]](#)
12. Kuo HC, Yang KD, Chang WC, Ger LP, Hsieh KS. Kawasaki disease: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol* 2012; 53: 4-11. [\[CrossRef\]](#)
13. Özsoylu Ş AN. Akut febril mukokütanöz lenf bezi sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1976; 19: 57-60.
14. Kanra G CA, Kara A, Seçmeer G, Ceyhan M. .Kawasaki Hastalığı: dokuz vakanın takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999; 42: 469-78.
15. Özyürek R LE, Ülger Z, Gürses D. Kawasaki Hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 167-71.
16. Ozdemir H, Ciftci E, Tapisiz A, Ince E, Tutar E, Atalay S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey. *J Trop Pediatr* 2010; 56: 260-2. [\[CrossRef\]](#)
17. Ergüven M YO, Kral A, Bulut Ö. Kawasaki Hastalığı Tanısı Almış Hastalarımızda Epidemiyolojik, Klinik, Laboratuvar, Prognostik özelliklerinin ve Ekokardiyografik Bulgularının Değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 2010; 10: 86-9.
18. İnalanhan M DS, Oral M, Temel Ö, Ünlütürk Ö, Seren LP, Savaş İ. Kawasaki Hastalığı Tanılı Olgularımızın Değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni* 2006; 13: 9-14.
19. Newburger JW. Kawasaki disease: who is at risk? *J Pediatr* 2000; 137: 149-52. [\[CrossRef\]](#)
20. Hillyer CD, Schwenn MR, Fulton DR, Meissner HC, Berkman EM. Autoimmune hemolytic anemia in Kawasaki disease: a case report. *Transfusion* 1990; 30: 738-40. [\[CrossRef\]](#)
21. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2010; 8: 197-203. [\[CrossRef\]](#)
22. Comenzo RL, Malachowski ME, Meissner HC, Fulton DR, Berkman EM. Immune hemolysis, disseminated intravascular coagulation, and serum sickness after large doses of immune globulin given intravenously for Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 120: 926-8. [\[CrossRef\]](#)
23. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197-202. [\[CrossRef\]](#)
24. Daniels SR, Specker B, Capannari TE, Schwartz DC, Burke MJ, Kaplan S. Correlates of coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease. *Am J Dis Child* 1987; 141: 205-7.
25. Mason WH TM. Kawasaki Syndrome. State-of-the-art clinical article. *Clinical Infectious Disease* 1999; 28: 169-87. [\[CrossRef\]](#)
26. Bell DM, Brink EW, Nitzkin JL, et al. Kawasaki syndrome: description of two outbreaks in the United States. *N Engl J Med* 1981; 304: 1568-75. [\[CrossRef\]](#)
27. Patriarca PA, Rogers MF, Morens DM, et al. Kawasaki syndrome: association with the application of rug shampoo. *Lancet* 1982; 2: 578-80. [\[CrossRef\]](#)
28. Hicks RV, Melish ME. Kawasaki syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 1151-75.
29. Ting EC, Capparelli EV, Billman GF, Lavine JE, Matsubara T, Burns JC. Elevated gamma-glutamyltransferase concentrations in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 431-2. [\[CrossRef\]](#)
30. Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF, et al. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 478-81. [\[CrossRef\]](#)
31. Burns JC, Wiggins JW Jr, Toews WH, et al. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. *J Pediatr* 1986; 109: 759-63. [\[CrossRef\]](#)
32. 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: 302-7. [\[CrossRef\]](#)
33. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, et al. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 651-6. [\[CrossRef\]](#)
34. Anderson MS, Burns J, Treadwell TA, Pietra BA, Glode MP. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein discrepancy and high prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 698-702. [\[CrossRef\]](#)
35. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979; 63: 175-9.
36. Kijima Y, Kamiya T, Suzuki A, Hirose O, Manabe H. A trial procedure to prevent aneurysm formation of the coronary arteries by steroid pulse therapy in Kawasaki disease. *Jpn Circ J* 1982; 46: 1239-42. [\[CrossRef\]](#)
37. Stamos JK, Corydon K, Donaldson J, Shulman ST. Lymphadenitis as the dominant manifestation of Kawasaki disease. *Pediatrics* 1994; 93: 525-8.
38. Long SS PL, Prober CG. Kawasaki disease. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2nd edition, Philadelphia: Harcourt Publishers Ltd, 2003.
39. Lin MT, Wang JK, Yeh JI, et al. Clinical Implication of the C Allele of the ITPKC Gene SNP rs28493229 in Kawasaki Disease: Association With Disease Susceptibility and BCG Scar Reactivation. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:148-52. [\[CrossRef\]](#)
40. Watanabe T, Abe Y, Sato S, Uehara Y, Ikeno K, Abe T. Sterile pyuria in patients with Kawasaki disease originates from both the urethra and the kidney. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 987-91. [\[CrossRef\]](#)
41. Bratincsak A, Reddy VD, Purohit PJ, Tremoulet AH, Molkara DP, Frazer JR, et al. Coronary artery dilation in acute Kawasaki disease and acute illnesses associated with Fever. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 924-6. [\[CrossRef\]](#)
42. Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr* 1986; 108: 388-92. [\[CrossRef\]](#)
43. 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.