

Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kawasaki Hastalığı Deneyimi

Ankara Keçiören Training and Research Hospital Kawasaki Disease Experience

Mesut Koçak¹ , Şeyma Kayalı² , Aslı Çelebi Tayfur³ , Aysun Çaltık Yılmaz³ , Bahar Büyükkaragöz³ 

1 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara/Türkiye

2 Pediatrik Kardiyoloji Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Ankara/Türkiye

3 Pediatrik Nefroloji Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara/Türkiye

ÖZET

AMAÇ: Kawasaki hastalığı çocukluk çağıının en yaygın vaskülitlerinden biridir. Bu çalışmada son 10 yılda pediatri kliniğinde Kawasaki hastalığı tanısı alan hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada, 2007-2017 yılları arasında tanı kriterlerine göre Kawasaki hastalığı tanısı almış olan 44 olgunun demografik ve klinik özellikleri, ekokardiyografi bulguları ve laboratuvar bulguları, tedavi ve izlem sonuçları dosya kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya 24 (54%) erkek, 20 (%46) kız olmak üzere toplam 44 olgu dâhil edildi. Tanı esnasında hastaların ortalama yaşı 49,2±31,4 (7-160) aydı. Ortalama ateş süresi 8,1±2,1gün iken ortalama hastane yatış süresi 8,4gün ±2,9 gün olarak tespit edildi. Tanı alan olguların 36 (%81) komplet Kawasaki hastalığı, 8 (%19) hasta inkomplet Kawasaki hastalığı olarak değerlendirildi. Bazı olgularda serum sodyum, albümin ve/veya D vitamini düzeyi düşüklüğü ve/veya steril piyüri saptandı. Olguların hepsine yüksek doz intravenöz immünglobülin (2 g/kg) ve antiinflamatuvar dozda aspirin (80-100 mg/kg/gün) başlandı. İki olguya İVİG sonrası ateşin devam etmesi üzerine tekrarlayan intravenöz immünglobülin infüzyonu verildi. Olguların tamamında klinik ve laboratuvar bulguları tedavi ile düzeliirken yalnızca bir olguda rekürrens gelişti.

SONUÇ: Kawasaki hastalığının erken dönemde tanı alması, bu hastalığa bağlı gelişebilecek ciddi komplikasyonları önleme açısından oldukça önemlidir. Hiponatremi, hipoalbuminemi, artmış serum transaminaz düzeyleri ve/veya steril piyüri varlığının Kawasaki hastalığı tanısını destekleyen laboratuvar bulguları olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Kawasaki Hastalığı, çocukluk çağı, ateş

ABSTRACT

OBJECTIVE: Kawasaki disease is one of the most common vasculitis in childhood. In the study, it was aimed to evaluate Kawasaki disease patients followed at pediatric Clinic during last 10 years.

MATERIALS AND METHODS: Clinical and laboratory findings, cardiac abnormalities detected by echocardiography, treatment and follow-up results of 44 patients with Kawasaki disease diagnosed between 2007-2017 were evaluated retrospectively.

RESULTS: Twenty-four (54%) male and 20 (46%) female patients were included in the study. The mean age at diagnosis was 49.2 ± 31.4 (7-160) months. Mean duration of fever was 8.1 ± 2.1 days. Thirty-six (81%) patients and 8 (19%) patients were diagnosed as complete Kawasaki disease and incomplete Kawasaki disease, respectively. one of the patients had low serum sodium, albumine and/or vitamin D levels, high serum transaminase levels and/or sterile pyuria. All cases were treated with high dose intravenous immunoglobulin (2g/kg) and antiinflammatory dose (80-100mg/kg/day) acetylsalicylic acid. Five patients who remained febrile after the first dose of intravenous immunoglobulin were treated with a second dose of intravenous immunoglobulin (2g/kg). All of the patients recovered clinically and laboratory results were improved. Only one patient had a recurrence of the disease.

CONCLUSION=Early diagnosis of Kawasaki disease is very important in terms of prevention of serious complications. The presence of hyponatremia, hypoalbuminemia, elevated serum transaminase levels and/or sterile pyuria in a patient with fever of unknown origin is suggested to be an important clue for the diagnosis of Kawasaki disease.

Keywords: Kawasaki disease, childhood, fever

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mesut Koçak, MD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Ankara/Türkiye

E-Posta/E-Mail: mesutkocakmd@hotmail.com || Tel: +90 312 356 90 00-2003

Received/Geliş Tarihi: 08.06.2020 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 22.12.2020

Bu Eser Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı İle Lisanslanmıştır. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).



GİRİŞ

Kawasaki hastalığı (KH), küçük ve orta boy arterleri tutabilen akut inflamasyon ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağında edinilmiş kalp hastalıklarının en sık nedenidir (1). Kawasaki hastalığı ilk kez 1967 yılında Japonya'da tanımlanmış olup, 5 günden uzun süren ateş ile birlikte bilateral eksüdatif olmayan konjonktival inflamasyon, orofarengeal müköz membran değişiklikleri, ekstremitelerdeki değişiklikler, polimorf deri döküntüleri, servikal lenfadenopati bulguları ile klinik olarak tanı alan bir hastalıktır (1,2). Kawasaki hastalığı kendi kendini sınırlayan bir hastalık olmakla beraber, tedavi edilmeyen olguların %20-25'inde hastalığın ilk 10 gün içinde İVİG alan hastaların %5'inde koroner arter tutulumu gelişebilmektedir (3). Bazı hastalarda koroner arterlerde dilatasyon, anevrizma, stenoz, ventriküler disfonksiyon ve aritmi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (3,4). Bu komplikasyonların önlenmesi için erken tanı konulması, intravenöz immünglobülin (İVİG) ve yüksek doz asetil salisilik asit (ASA) tedavisinin erken dönemde başlanması önemlidir (5,6).

Kawasaki hastalığı tüm dünyada görülmekle birlikte Japonya ve Asya'da daha sıklıkla görülmektedir; 1967 yılından beri 100.000'den fazla sayıda vaka Japonya'da rapor edilmiştir (6). Ülkemizde ise insidansla ilgili net bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada 2007-2017 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde KH tanısı alan olguların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi ve izlem sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği'nde 2007-2017 yılları arasında KH tanısı alan 44 hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Tipik (komplet) KH tanısı, beş günlük ateş ile birlikte en az dört kriterin (bilateral eksüdatif olmayan konjonktival inflamasyon, lenfadenopati, döküntü, dudak ve ağız mukozası değişiklikleri, ekstremitte değişiklikleri) varlığına dayanılarak konuldu (1,6). Nedeni açıklanamayan en az 5 gün süren ateşi olmasına rağmen klinik ölçütleri tam olmayan (2 ya da 3 ölçüt varlığı) hastalar ise inkomplet KH olarak kabul edildi (1,6). Olguların, geriye dönük olarak demografik özellikleri, klinik, laboratuvar bulguları,

ekokardiyografi bulguları ve tedavi ve izlem sonuçları incelendi.

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak hazırlandı. Çalışma için Sağlık Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan 08.12.2020 tarih ve 2012-KAEK-15/2196 sayılı onay alındı. Çalışma geriye dönük dosya taraması olduğundan hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmadı.

İstatistiksel analiz: Veriler SPSS 15.0 versiyonu kullanılarak değerlendirildi. Değerlendirmede sadece tanımlayıcı istatistik kullanıldı ve değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

BULGULAR

Çalışmaya 24 (%54) erkek, 20 (%46) kız olmak üzere toplam 44 olgu dahil edildi. Hastaların tanı esnasında ortalama yaşı $49,2 \pm 31,4$ (7-160) ay idi. Bir yaşından küçük hasta sayısı 9 (20), 1-5 yaş aralığında olan hasta sayısı 19 (%43), 5 yaşından büyük olan hasta sayısı 14 (%32) idi. Tanı alan olguların, 36'sı (%81) komplet KH, 8'i (%19) inkomplet KH olarak değerlendirildi. Hastaların en çok ilkbahar ve sonbahar aylarında hastaneye başvurdukları saptandı.

Hastaların tümünde 5 günden uzun süren ateş bulgusu mevcuttu; ateşin devam ettiği süre ortalama $8,1 \pm 2,1$ gün olarak bulundu. Hastalarda diğer saptanan klinik bulgular sıklık sırasına göre oral mukoza lezyonları (n=40, %89), konjonktivit (n=38, %88), lenfadenopati (n=37, %86), döküntü (n=36, %81) ve ekstremitte bulguları (n=33, %75) idi (Tablo 1). Laboratuvar bulguları incelendiğinde 15 (%34) hastada anemi, 42 (%95) hastada lökositoz ve 30 (%68) hastada trombositoz saptandı (Tablo 2).

Tablo 1: Kawasaki Hastalığı tanısı alan hastaların klinik bulguları

Klinik bulgu	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Ateş	44	100
Konjonktivit	38	88
Lenfadenopati	37	86
Döküntü	36	81
Oral lezyonlar	40	89
Ekstremitte bulguları	33	75

Üç hastaya hemogloblin (Hb) düzeyinin <7 g/dl olması ve kalp yetmezliği bulgularının olması nedeni ile eritrosit süspansiyonu verildi. Üç hastanın trombosit sayısı $>1.000.000/mm^3$ idi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi hastaların tümünde yüksek

bulundu. On iki (%27) hastada hiponatremi, 20 (%45) hastada piyüri tespit edildi. Ferritin düzeyi 16(%36) hastada düşük, 9 hastada normal ve 19 (%40) hastada yüksek bulundu. Hastaların 1'i dışında tümünde ferritin düzeyi <1000 ng/mL idi. D vitamini düzeyi bakılmış 21 hastanın 15'inde (%71) D vitamini düzeyi düşük bulundu. Karaciğer enzimleri (alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz) düzeyleri hastaların 18'inde (%40) yüksek saptandı (Tablo 2). On dört (%32) hastada abdominal ultrasonografide (USG) hepatomegali bulundu. Hastaların 5'inde (%11) albümin düzeyi <2,1 g/dl idi ve 2 hastada yaygın ödem ve proteinüri saptandı. Hipoalbüminemi olan hastaların tümünde KH tedavisi sonrası albümin düzeylerinin normal değerlere döndüğü gözlemlendi.

Tablo 2: Kawasaki Hastalığı tanısı alan ve anormal laboratuvar bulguları olan hastaların oranı

Laboratuvar bulguları	Hasta sayısı (n)	Oran (%)	Ort±SD (Maks-Min)
Hemoglobin ↓ (g/dL)	15	34	10,1±2,1 (6,8-13,1)
Beyaz küre ↑ (×10 ³ /μL)	42	95	16,2±5,4 (12,2-18,4)
Trombositoz (×10 ³ /μL)	30	68	601±250 (239-1150)
CRP ↑ (mg/dL)	44	100	7,8±4,7 (1-19)
Sedimentasyon hızı ↑ (mm/sa)	44	100	60,9±26,4 (32-120)
ALT ↑ (U/L)	18	40	76,6±60,5 (18-265)
AST ↑ (U/L)	18	40	68,3±53 (16-236)
Hiponatremi (mEq/dL)	11	27	135,9±8,98 (118-148)
Hipoalbüminemi	5	11	
D vitamini ↓	9	50	17,47±11,14
Ferritin ↓ (ng/mL)	16	36	215,2±27,7
Steril piyüri	20	45	8±5

Ort±SD : Ortalama artı eksi standart sapma, ↓: düşüklüğü, ↑: yüksekliği, CRP: C Reaktif Protein, ALT: alanin amino transferaz, AST: aspartat amino transferaz

Elektrokardiyografi (EKG) değerlendirmesinde 8 (%18) hastada 1. derece dal bloğu ve hafif ST yükselmesi mevcuttu. Ekokardiyografi ile değerlendirmede subakut dönemde 9 (%21) hastada koroner arterlerde genişleme tespit edildi. Koroner arter genişlemesi tespit edilen hastaların 6'sı (%66) <5 yaş idi ve 6'sında (%66) inkomplet KH bulguları mevcuttu. Ekokardiyografi ile incelemede 5 (%11) hastada miyokardit, 3 hastada plevral efüzyon, 2 hastada kalp yetmezliği bulguları tespit edildi.

İntravenöz immünglobülin tedavisi başlama zamanı ile ateşin başladığı zaman arasında geçen süre ortalama 7,1

±1,3 gün bulundu. Kawasaki hastalığı tanısı alan hastaların tümüne yüksek doz İVİG (2gr/kg/gün) ve antiinflamatuvar dozda (80-100mg/kg) ASA verildi. Ateş düştükten 48-72 saat sonra asetil salisilik asit dozu anti agregan doza (3-5 mg/kg/gün) inildi. Altı-sekiz hafta sonra yapılan EKO incelemesinde koroner arter dilatasyonu saptanmayan hastalarda tedavi kesildi. Akut faz reaktanları düzeylerinin ortalama 4,2±1,8 hafta sonra normal düzeylere döndüğü gözlemlendi. Bir hastaya trombosit sayısının yüksek olması (>1.000.000) ve koroner arterlerde sağ ve sol daldaki dilatasyon olması nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı. İntravenöz immünglobülin tedavisi sonrası ateşin devam etmesi nedeni ile 5 hastaya 2. kez yüksek doz İVİG tedavisi (2 g/kg/gün) uygulandı. İntravenöz immünglobülin tedavisine dirençli olan bir hastaya yüksek doz metil prednizolon tedavisi (10 mg/kg/gün, 3 gün) verildi ve aynı hastada klinik iyileşme sonrası rekürrens izlendi. Kawasaki hastalığı rekürrensi tek doz İVİG (2 g/kg/doz) ve antiinflamatuvar dozda asetil salisilik asit tedavisi ile kontrol altına alındı.

TARTIŞMA

Kawasaki hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte enfeksiyon, çevre ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (1,6). Hastalığın Doğu Asya bölgesinde yüksek insidansı ve bazı olguların aile öyküsünde kümelenme göstermesi nedeni ile hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin etkisinin önemli olduğu düşünülmekte ve genetik çalışmalar halen devam etmektedir (7). Tanı koydurucu laboratuvar testlerinin olmaması nedeni ile KH'nin tanısı klinik kriterlere göre konulmaktadır. Klinik bulgular hastalığın genellikle ilk haftasında gelişmekle birlikte özellikle 6 aydan küçük bebeklerde ateş, huzursuzluk veya letarji başlangıç bulguları olabilir (1,6). Beş günden uzun süren ateş KH'nin en sık gözlenen bulgusu olmakla birlikte hastaların %90'ında dudaklarda ve oral mukozada değişiklikler, %70-90'ında polimorf döküntü, %50-85'inde ekstremitelerde değişiklikleri, >%75'inde oküler değişiklikler ve %25-70'inde servikal lenfadenopati gelişebilmektedir (1,6,8). Ateş yüksektir (>39°C- 40°C) ve remittandır. Tedavi edilmediğinde ateş 1-3 hafta sürer. İVİG tedavisinden sonra ateşin 36 saat içinde düşmesi beklenir, ateş devam ediyorsa İVİG direnci düşünülür (5,6). İlk yüksek doz İVİG tedavisi sonrası hastaların %10-38,3'ünde ateş persistan olmakta veya tekrarlamaktadır (5,6,9). Çalışmamızda hastalarda kaydedilen semptom ve

bulguların yoğunluğu literatür bilgileri ile uyumlu bulundu. İVİG direnci oranı %11 olarak saptandı.

Kawasaki hastalığı genellikle 5 yaşından küçük çocukları etkilemektedir ve erkeklerde kızlara göre 1,5 kat daha sık saptanmaktadır (1,6). Kawasaki hastalığının adölesanlarda daha çok inkomplet formda izlendiği ve lenfadenopati ve koroner arter dilatasyon bulgularının daha sık saptandığı bildirilmektedir (10). Çalışmamızda KH hastalarının yaş ortalaması $49,2 \pm 31,4$ (7-160) aydı ve erkek çocuk sayısı kız çocuklara göre daha fazla idi (erkek/kız=1,2). Sadece 1 hasta adölesan yaş döneminde idi ve inkomplet KH tanısı ile tedavi edildi. Başvurudaki EKO değerlendirmesinde sağ koroner arterde dilatasyon saptandı.

Kawasaki hastalığının mevsimsel görülme sıklığı birçok ülkede ve yaş gruplarında farklılıklar göstermektedir. Bu mevsimsel farklılığın enfeksiyon ajanları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Japonya'da KH'nin en sık gözlemlendiği ay Ocak olurken, yaz aylarında sıklık azalmaktadır (6,10). Bizim çalışmamızda hastalığın ilkbahar ve sonbahar mevsiminde (%59) daha sık olduğu gözlemlendi.

Japonya'da KH tanısı ile izlenen 242 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %10'unun inkomplet KH olduğu saptanmış ve bu 25 hastanın 17'sinin ikiden az klinik tanı kriterine sahip olduğu belirtilmiştir (11). Altı aydan küçük hastalarda inkomplet KH tanı insidansının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (1,6). Yine 44 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada inkomplet KH oranı bebeklerde %45 (5/11), daha büyük çocuklarda %12 (4/33) olarak bulunmuştur (12). Ülkemizden yapılan çalışmalarda bu oran farklı iki çalışmada %16.6 ve %41,4 olarak bildirilmiştir (13,14). Çalışmamızda inkomplet KH sıklığı %19 olarak bulundu. Bu oranın yüksekliğinin, pediatri eğitiminde nedeni bilinmeyen ateş olgularının ayırıcı tanısında KH'nin önemle vurgulanmasına ve bu hastalık konusunda farkındalığın artmasına bağlı olduğu düşünüldü. Laboratuvar incelemeler, KH tanısını desteklenmesine, ayırıcı tanı yapılmasına ve inflamasyonun şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olur. İmmatür ve matür granülositlerin çoğunluğunu oluşturduğu lökositoz, normokromik normositer anemi, artmış akut faz proteinleri, akut faz KH'nin karakteristik laboratuvar bulgularıdır (6). İVİG tedavisi sedimantasyon hızını yükseltebilir ancak akut inflamasyonun baskılanması ile birlikte CRP düzeyi düşmesi beklenir, bu nedenle hastalarda CRP düzeyinin takibi daha önemlidir. Diğer bir akut faz reaktanı olan ferritin, KH'de

yükselmekle birlikte >5000 ng/ml değerler akla Makrofaj Aktivasyon Sendromu tanısını getirmelidir (6). Çalışmamızda hastaların tümünde sedimantasyon hızı ve CRP düzeyi yüksekliği, %40'ında ferritin yüksekliği saptandı. Akut inflamasyon durumunda sitokinlerin etkisi ile karaciğerde yapımı artan ferritinin serum düzeyi yükselir (15). Bir çalışmada İVİG direnci olan hastaların daha yüksek serum ferritin düzeyleri olduğu saptanmıştır (16). İVİG direnci olan 5 hastamızın da serum ferritin düzeyi yüksek bulunmuştur. Ferritin yüksekliğinin tüm hastalarda saptanmayışının ve hatta bazı hastalarda düşük bulunmasının nedeni, ferritin düzeyi takibi ile ilgili tetkiklerin bir kısmının inflamasyonun baskılandığı dönemde alınması olabilir.

Anemi KH'de sık gözlenen bir bulgudur; inflamasyon ilişkili olarak veya İVİG tedavisi almış hastalarda otoimmün hemolitik anemi nedeni ile gelişmektedir (1,6). İnflamasyon durumunda karaciğerde üretimi artan hepsidin proteini, demirin duodonal absorpsiyonunu, makrofajlardan salınımını ve hepatositlerden salınımını inhibe ederek demirin plazmaya geçişini azaltmaktadır. KH olan hastalarda akut fazda serum hepsidin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (17). Çalışmamızda hastaların %34'ünde anemi saptandı ve 3 hastaya eritrosit transfüzyonu uygulandı. Anemisi olan hastaların tümünde aneminin, akut faz reaktanlarının ve ferritin düzeyinin yüksek bulunması nedeni ile inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünüldü. Hiçbir hastada hepsidin düzeyi çalışılmadı. Ciddi anemisi olan hastalarda otoimmün hemolitik anemi tanısına yönelik tetkikler yapılmadığı gözlemlendi. Ancak eritrosit süspansiyonu transfüzyonu sonrasında kontrol hemoglobin değerlerinde düşme olmaması, bu hastalarda aneminin otoimmün hemoliz nedeni ile oluşmadığını düşündürdü.

Trombositoz subakut fazda gelişir ve ciddi hastalığı olan çocuklarda $1.000.000/mm^3$ 'e ulaşabilir. Bazı çalışmalarda trombositoz derecesinin koroner arter değişiklikleri riski ile korelasyon gösterdiği, trombositlerin aktive olarak tromboz riskini artırdığı gösterilmiştir (18). Kawasaki hastalığı tanısı konulduğu dönemde trombositopenisi olan hastalarda koroner arter dilatasyonu riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6,18). Çalışmamızda hastaların 30'unda (%72) trombositoz saptandı. Koroner arter dilatasyonu saptanan hastaların tümünde trombositoz mevcuttu ve trombosit sayısı $>1,000,000/mm^3$ olan 3 hastanın birinde koroner arter dilatasyonu mevcuttu.

Kawasaki hastalığında İVİG öncesi akut fazda hiponatremi görülme sıklığı %40-50 oranında bildirilmiştir (6,19). Hiponatremi özellikle ciddi inflamasyonu olan hastalarda oluşmaktadır. Kawasaki hastalığında hiponatremi etiyopatogenezinde hiponatremik dehidratasyon, aşırı sıvı kaybına derecesine göre rölatif hipoozmolar sıvı desteği verilmesi, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu, beyin natriüretik peptitlerin salınımına ikincil natriürez ve renal tuz kaybı suçlanmaktadır (19). Çalışmamızda hastaların %27'sinde hiponatremi saptanmıştır; hastaların hiçbirinde semptomatik hiponatremi gözlenmemiştir.

Kawasaki hastalığında hastaların %40-60'ında serum transaminaz düzeyleri ve gama glutamil transpeptidaz düzeyi hafif veya orta derecede artabilir, hastaların %10'unda hafif düzeyde hiperbilirübinemi gelişebilir. Kolestatik hepatit, safra kesesi hidropsu ve diyare KH'de gözlenebilen diğer gastrointestinal bulgulardır (6,20). İnflamatuvar mediatörlerin, enfeksiyöz ajanların, ilaç yan etkilerinin ve/veya karaciğerde oluşan konjesyonun karaciğer fonksiyon bozukluğunun ana nedenleri olarak düşünülmektedir (20). Anormal karaciğer fonksiyonlarının devam eden ciddi inflamasyonun bulgusu olduğu ve İVİG direnci ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (20,21). Çalışmamızda hastaların %40'ında hafif ve orta düzeyde ALT ve AST yüksekliği ve %32'sinde hepatomegali tespit edildi. İntravenöz immünglobülin direnci olan 2 hastamızın da ALT ve AST düzeyleri orta derecede yüksek bulundu.

Hipoalbuminemi ciddi ve uzamış akut hastalık bulgusudur (6) ve metaanalizlerde hipalbumineminin koroner arter dilatasyonu gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiştir (6,20,21). Hipalbumineminin sistemik inflamasyon nedeni ile karaciğerde albumin yapımında azalma ve sistemik vaskülit nedeni ile kapiller permeabilitedeki artış nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir (20). Çalışmamızda hastaların %11'inde (n=5) hipalbuminemi saptandı ve bu hastaların 3'ünde koroner arter dilatasyon bulgusu mevcuttu.

D vitamini immün sistemi regülasyonunda önemli role sahiptir. D vitamini eksikliğinin birçok otoimmün ve kronik hastalığın gelişiminde risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (22). Çalışmamızda D vitamini ölçülen 21 KH'si olan hastanın %70'inde D vitamini düşük bulundu. Benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı çocukların kontrol grubunu oluşturduğu vaka kontrol çalışmalarında özellikle KH'si ve

koroner arter dilatasyonu/anevrizması olan çocuklarda D vitamini daha düşük bulunduğu ve D vitamini düzeylerinin akut faz reaktanları düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (23). Düşük D vitamini düzeylerinin kronik vasküler anormalliklerin şiddetine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (24).

İdrar analizinde %30-80 hastada steril piyüri saptanmaktadır (1,6,25). Piyürinin hastalığın akut döneminde üretra ve/veya böbrekte oluşan hafif ve subklinik düzeyde oluşan hasar sonucu geliştiği düşünülmektedir (25). Piyürinin özellikle ≤1 yaşında olan ve daha şiddetli inflamatuvar reaksiyon gösteren hastalarda gözlemlendiği düşünülmektedir (6,25). Bununla beraber steril piyürinin koroner arter anevrizması gelişimiyle net ilişkisi gösterilememiştir (26). Bizim çalışmamızda da hastaların 20'sinde (%45) piyüri saptandı; steril piyürisi olan hastaların tümünde akut faz reaktanı düzeyleri yüksek bulundu.

Kawasaki hastalığında perikard, miyokard, endokard, kalp kapakları ve koroner arterler etkilenebilir. Kalp kapak tutulumu (özellikle mitral kapak) hastaların %25'inde gelişmektedir. Miyokard tutulumu ve sol ventrikül disfonksiyonu tanı anında hastaların %20'sinde saptanmaktadır ve koroner arter dilatasyonu ile birlikte. Hastaların %5'inde hipotansiyon ve kardiyovasküler kollaps gelişebilir. Akut fazda ilk başta proksimal segmentte başlayan ve sonrasında distale ilerleyebilen dilatasyon veya çok sayıda ve çapta anevrizmalar saptanabilir. Hastaların çoğunda dilatasyon 4-8 haftada düzelir (3,4,6). Çalışmamızda koroner arter dilatasyonu hastaların %20,4'sinde koroner arter dilatasyonu, %11'inde miyokard tutulumu gözlemlendi ve inkomplet KH teşhisi konulan hastalarda koroner arter bulgusu daha fazla idi.

İntravenöz immünglobulinin etki mekanizması halen araştırma konusudur. Enfeksiyöz ajanların, süper antijenlerin ve patojenik otoantikörlerin nötralizasyonunu, tümör nekroz faktör alfanın supresyonunu, inflamatuvar sitokin salınımının inhibisyonunu ve/veya T ve B hücre fonksiyonlarının modülasyonunu sağlayarak etki gösterdiği düşünülmektedir (27). Kawasaki hastalığı olan hastaların %10-20'si İVİG rezistansı göstermektedir (9). Çalışmamızda İVİG direnci olan 2 hastaya 2. kez yüksek doz İVİG tedavisi verildi. İntravenöz immünglobülin ile klinik düzelleme sağlanamayan 1 hastaya yüksek doz metil prednizolon tedavisi uygulandı. İntravenöz immünglobülin direncinin immünolojik temeli bilinmemekle birlikte, Fc gamma

reseptör polimorfizmi gibi alıcının genetik faktörlerin IVİG tedavisine cevabı belirleyen ana faktörler olduğu düşünülmektedir (9).

Japonya sürveys verilerinde rekürrens oranı %3,5 iken, ABD’de bu oran Asya ve Pasifik kökenlilerde %3,5, beyaz ırkta %1,7 olarak belirtilmiştir. Hastaların %1’inde aile öyküsü mevcuttur (28). Çalışmamızda izlemde sadece 1 hastada rekürrens gözlemlendi. Hastaların hiçbirinin aile öyküsünde KH mevcut değildi.

Çalışmamızın en önemli limitasyonları retrospektif olması, sağlıklı kontrol grubunun olmaması ve hasta sayısının düşük olmasıdır. Yine çalışmanın retrospektif karakteri nedeni ile bazı tetkiklerin hastalığın yoğun inflamasyon döneminde çalışılıp çalışılmadığı net olarak anlaşılamamıştır. Daha fazla sayıda hastanın ve kontrol olgularının dahil edildiği ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak nedeni bilinmeyen ateş tanısı ile izlenen olgularda KH ayırıcı tanıda düşünülmelidir. İnkomplet KH olan çocuklarda tanı ve tedavide gecikme koroner arter tutulum riskini artırmaktadır. Laboratuvar incelemelerinde akut faz reaktanları, serum sodyum düzeyi, albümin düzeyi ve karaciğer fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiki sonuçlarındaki anormalliklerin inkomplet KH tanısını düşündürerek ipuçları olabileceği düşünülmüştür.

Etik: Bu çalışmanın etik kurulu alınmıştır (08.12.2020 tarih ve 2012-KAEK-15/2196).

Ethics committee approval had been taken (08.12.2020 2012-KAEK-15/2196).

Yazar katkı durumu; Çalışmanın konsepti; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB dizaynı; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB Literatür taraması; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB verilerin toplanması ve işlenmesi; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB istatistik; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB yazım aşaması; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB

Author contribution status; The concept of the study; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB design; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB literature review; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB collecting and processing data; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB statistics; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB writing phase; MK, ŞK, AÇT, AÇY, BB

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

The author declares no conflict of interest.

Finansal Destek: yoktur / Funding: none

doi: <https://doi.org/10.33713/eggetbd.744974>

KAYNAKLAR

1. Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki Disease: A Clinician's Update. *Int J Pediatr* 2013;2013:645391. doi: 10.1155/2013/645391
2. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. Clinical observation of 50 patients. *Jpn J Allergy* 1967;16: 178-222
3. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1,100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986;7:3-9
4. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease: 10-21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94:1379-85
5. de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative, *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:672-82
6. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927-99
7. Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018;21:26-30.
8. Ozdemir H, Ciftçi E, Tapisiz A, Ince E, Tutar E, Atalay S, Dogru U. Clinical and epidemiological characteristics of children with Kawasaki disease in Turkey.
9. *J Trop Pediatr* 2010;56:260-2
10. Tremoulet AH, Best BM, Song S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153:117-21
11. 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; 20:302-307
12. Fukushige J, Takahashi N, Ueda Y, Ueda K. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1994; 83:1057-60
13. Yeom JS, Woo HO, Park JS, et al. Kawasaki disease in infants. *Korean J Pediatr* 2013; 56:377-82
14. Binnetoğlu K, Kuşdal Y, Altun G, Babaoğlu K. Kocaeli Bölgesinde Kawasaki hastalığı tanısı alan 24 hastanın klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *Çocuk Enf Derg* 2010;4: 71-5.
15. Ergüven M, Yasa O, Kral A, Bulut Ö. Kawasaki hastalığı tanısı almış hastalarımızda epidemiyolojik, klinik, laboratuvar, prognostik özelliklerinin ve ekokardiyografik bulgularının değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 2010;10:86-9.
16. Tsuji Y, Miller LL, Miller SC, Torti SV, Torti FM. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1-alpha regulate transferrin receptor in human diploid fibroblasts. Relationship to the induction of ferritin heavy chain. *J Biol Chem*. 1991;266:7257-61
17. Yamamoto N, Sato K, Hoshina T, Kojiro M, Kusuhara K. Utility of ferritin as a predictor of the patients with Kawasaki

disease refractory to intravenous immunoglobulin therapy. *Mod Rheumatol* 2015;25:898-902

18. Kuo H.C., Yang Y.L., Chuang J.H., Tiao M.M., Yu H.R., Huang L.T., Yang K.D., Chang W.C., Lee C.P., Huang Y.H. Inflammation-induced hepcidin is associated with the development of anemia and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *J Clin Immunol* 2012;32:746-52

19. Arora K, Guleria S, Jindal AK, Rawat A, Singh S. Platelets in Kawasaki disease: Is this only a numbers game or something beyond? *Genes Dis.* 2019;7:62-6

20. Tsuji S. Significance of hyponatremia in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2020;62:307.

21. Mammadov G, Liu HH, Chen WX, et al. Hepatic dysfunction secondary to Kawasaki disease: characteristics, etiology and predictive role in coronary artery abnormalities. *Clin Exp Med* 2020;20:21-30.

22. Liu L, Yin W, Wang R, Sun D, He X, Ding Y. The prognostic role of abnormal liver function in IVIG unresponsiveness in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Inflamm Res* 2016;65:161-8

23. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:1061-94

24. Stagi S, Rigante D, Lepri G, Matucci Cerinic M, Falcini F. Severe vitamin D deficiency in patients with Kawasaki disease: A potential role in the risk to develop heart vascular abnormalities? *Clin Rheumatol* 2016;35:1865-72

25. Syal SK, Kapoor A, Bhatia E et al (2012) Vitamin D deficiency, coronary artery disease, and endothelial dysfunction=observations from a coronary angiographic study in Indian patients. *J Invasive Cardiol* 2012;24:385-9

26. Watanabe T, Abe Y, Sato S, et al. Sterile pyuria in patients with Kawasaki disease originates from both the urethra and the kidney. *Pediatr Nephrol* 2007;22: 987-991

27. Sepahi MA, Miri R, Ahmadi HT. Association of sterile pyuria and coronary artery aneurysm in Kawasaki syndrome. *Acta Med Iran* 2011;49:606-11

28. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol.* 2017;29(11):491-498

29. Rowley AH, Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Front Pediatr* 2018;6:374. doi: 10.3389/fped.2018.00374. eCollection 2018