

Kawasaki Hastalığında Güncel Gelişmeler**Recent Advances in Kawasaki Disease**

Hayrettin Hakan Aykan, Süheyla Özkutlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Ankara

**Özet**

Kawasaki hastalığı, daha önceleri mukokütanöz lenf nodu hastalığı veya infantil poliarteritis nodoza olarak da bilinen çocuklarda görülen akut febril bir hastalıktır. Hastalık, nedeni tam olarak bilinmeyen sistemik bir vaskülit olarak orta çaplı damar tutulumu ile seyrederek ve çoğunlukla 5 yaş altı çocuklarda görülür. Kan damarları, cilt, muköz membranlar ve lenf nodları başta olmak üzere birçok organ sistemi etkilenir. En Nadir fakat en önemli etkilerinden biri kalp üzerinedir, tedavi edilmeyen çocuklarda fatal koroner arter anevrizmalarına neden olabilmektedir. Bu nedenle tanının erken konması, tedavinin zamanında ve uygun bir şekilde planlanması oldukça önemlidir. Bu derlemede ülkemizde de önemli bir morbidite nedeni olan Kawasaki hastalığının tanı, tedavi süreçleri ve prognostik özellikleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kawasaki, mukokütanöz lenf nodu hastalığı, tedavi

Abstract

Kawasaki disease is an acute febrile disease in children formerly known as mucocutaneous lymph node disease or infantile polyarteritis nodosa. The disease, a systemic vasculitis of unknown etiology, in which the medium-sized blood vessels are affected, is frequently seen in children under five years of age. Organ systems, mainly the blood vessels, skin, mucous membranes, and lymph nodes are involved. The rarest but the most serious effect of the disease is on the heart, where it can cause fatal coronary artery aneurysms in untreated children. Therefore, early diagnosis, timely and appropriate treatment approach is very important. In this review, diagnosis, treatment processes and prognostic features of Kawasaki disease, also an important cause of morbidity in our country, were discussed.

Keywords: Kawasaki, Mucocutaneous lymph node syndrome, treatment

Kawasaki hastalığı (KH), daha önceleri mukokütanöz lenf nodu hastalığı ve infantil poliarteritis nodoza olarak da bilinen, Asyalı çocuklarda daha sık olmakla birlikte tüm dünya genelinde görülebilen çocukluk çağının akut febril hastalığıdır. Nedeni tam olarak bilinmeyen ancak sistemik bir vaskülit olan KH ilk kez 1967 yılında Dr. Tomisaki tarafından tanımlanmıştır (1). Hastalık, koroner arter tutulumu ile ölüm ve hastalanım nedeni olabilmektedir. Bu nedenle tanının erken konulması, tedavinin zamanında ve uygun bir şekilde planlanması oldukça önemlidir. Günümüzde, gelişmiş ülkelerde çocuklarda başta gelen kazanılmış kalp hastalığı nedenlerindedir.

Epidemiyoloji

Kawasaki hastalığının dünya genelinde Asya ülkelerinde daha sık olmakla beraber 60'tan fazla ülkede görüldüğü rapor edilmiştir (2). Kawasaki hastalığı erken çocukluk dönemi hastalığıdır.

Hastaların %73'ü 5 yaşın altındadır. Türkiye'den tek merkezli yapılan bazı çalışmalarda farklı sonuçlar olmakla birlikte, epidemiyolojik çalışmaların çoğunda erkeklerin bu hastalığa daha yatkın olduğu gösterilmiştir (3-5). Hastalığın görülme sıklığında mevsimsel artış olup çalışmalar vakaların geç sonbahar ve kış aylarında belirgin pik yaptığını desteklemektedir (3, 6). Hastalığın en sık görüldüğü ülke olan Japonya'da iki yılda bir yapılan ulusal epidemiyolojik çalışmalar ışığında hastalığın yıllık insidansının sürekli artış eğiliminde olduğu görülmüştür. Son yayınlanan verilere göre Japonya'da 4 yaş altı çocuklarda KH'nin yıllık insidansı 2011 yılı için 243/100.000 ve 2012 yılı için ise 264/100.000 olarak rapor edilmiştir (6). Türkiye'deki gerçek insidansı ile ilgili net veriler olmamakla birlikte, tüm çocukluk çağı vaskülit vakalarının %9'unu oluşturduğu ve en sık görülen ikinci vaskülit tipi olduğu rapor edilmiştir (4).

Kawasaki hastalığı geçirmiş olan çocuklar ikinci atak açısından da artmış risk altındadır.

İletişim Bilgisi / Correspondence

Uzm. Dr. Hayrettin Hakan Aykan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Altındağ / Ankara, Türkiye

E-mail: h_h_aykan@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 09.10.2015 Kabul tarihi / Accepted: 08.12.2017 Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None

Japonya'da rekürrens oranı yaklaşık %3, pozitif aile öyküsü oranı ise %1 olarak rapor edilmiştir. Kardeşlerde risk normal popülasyona oranla 10 kat daha fazladır ve kardeşlerin yaklaşık yarısında ilk vakadan 10 gün sonra KH geliştiği rapor edilmiştir (7). İkiz eşlerinde hastalık gelişme riski normal popülasyona göre 100 kat daha fazla olabilmektedir (7, 8). Tüm bu bulgular KH gelişiminde genetik faktörlerin varlığını desteklemektedir.

Etiyopatogenez

Hastalığın nedeni yoğun çalışmalara rağmen henüz gösterilememiştir. Ancak hastalığın genetik olarak hassas bireylerde enfeksiyöz bir tetikleyici sonrasında ortaya çıkan immün aktivasyon aracılığıyla geliştiği düşünülmektedir. Kawasaki hastalığının epidemik, dalgalı coğrafi yayılımı, kendini sınırlayan seyri ve ateş, döküntü, enanem, konjonktival tutulum, lenfadenopati gibi klinik bulguları enfeksiyöz etyolojiyi desteklemektedir. Hastalığın üç aydan önce nadir görülmesi maternal antikorların varlığı, erişkinlerde nadir görülmesi ise daha önceki maruz kalmalara bağlı bağışıklanmış olmayla açıklanabilmektedir. Öte yandan aile içinde ve bakım merkezlerinde aynı zamanda çoklu vakaların görülmemesi ve yapılan çalışmalarda tek bir enfeksiyöz ajanın izole edilememiş olması enfeksiyöz etyoloji konusunda kuşku uyandırmaktadır (2, 9).

Kawasaki hastalığının immünolojik etiopatogenezi diğer önemli bir araştırma konusudur. Hastalığın akut fazı sırasında monosit, makrofaj, CD4+ T-helper hücreleri ve B lenfositlerdeki aktivasyon immün düzenleyici sistemlerdeki olası bir anormalliği destekleyen bulgulardır (10). Kawasaki hastalığında dolaşan immünglobülinlerin yanı sıra interlökin (IL)-1, IL-2, IL-6 ve tümör nekrozis faktör α (TNF- α) gibi sitokinlerde de "up-regülasyon" izlenir. Kawasaki hastalığı seyrinde özellikle uzamış ateş veya anevrizma gelişimi ile ilişkilendirilmiş inflamatuvar belirteçler ile ilgili oldukça fazla sayıda literatür bulunmaktadır. Ancak bugüne kadar KH ve diğer inflamatuvar süreçleri ayırt edebilecek ve tanısal olabilecek bir belirteç yoktur (8).

Genetik çalışmalar, KH vakalarında 19q13.2 kromozomda bulunan inositol 1,4,5-trifosfat 3-

kinaz C (ITPKC) geninde polimorfizm varlığını göstermiştir. Bu polimorfizmin Japon ve Amerikalı çocuklarda KH yatkınlığı ve artmış koroner arter tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Patoloji

Kawasaki hastalığı ağırlıklı olarak orta çaplı arterlerin tutulumu ile seyreden bir vaskülitir. Koroner arterler en sık tutulan arterlerdir. Koroner arterler dışında iliak, femoral, aksiller ve renal arter tutulumu nadir olarak, intrakraniyal veya abdominal organların intraparankimal arterlerinin tutulumu da çok nadir olarak görülebilmektedir (8). Kawasaki hastalığının kardiyovasküler sistem tutulumu sırasında görülen patolojik değişiklikler ile ilgili bilgiler Fujiwara ve Hamashima (12) tarafından yapılan postmortem incelemelere ait verilere dayanmaktadır. Bu verilere göre hastalığın ilk 10 günlük dönemi akut yaygın mikrovaskülit ile karakterizedir. Miyokardit lehine klinik bulgular akut dönemde görülebileceği gibi, ilk 3-4 haftalık dönem boyunca da sürebilir. Valvülit tablosu mitral ve aort kapağını etkileyebilir. İnflamasyon orta ve büyük çaplı damar duvarlarında ilerleyerek panarterit tablosuna ilerler. Damar duvarında ödem, mononükleer hücre infiltrasyonu ve internal elastik laminada bozulma sonucunda ilerleyici fibrozis izlenir. Bu inflamatuvar hasar özellikle koroner arterlerin proksimal ve dallanma bölgelerinde anevrizma oluşumuna neden olabilir.

Klinik Bulgular

Kawasaki hastalığını üç klinik fazda değerlendirmek mümkündür. Akut faz, ateş ve hastalığın diğer akut bulgularının izlendiği, sıklıkla 1-2 hafta süren dönemdir. Subakut faz, deskuamasyon, trombositoz ve koroner arter anevrizmasının geliştiği, ani ölüm riskinin en yüksek olduğu ve genellikle 3 hafta kadar süren dönemdir. Konvalesan faz, hastalığa ait tüm klinik bulguların kaybolması ile başlayıp eritrosit sedimentasyon değerinin normale dönmesine (tipik olarak hastalık başlangıcından 6-8 hafta sonra) kadar geçen dönemdir.

Kawasaki hastalığının akut fazı genellikle üst solunum yolu veya gastrointestinal sistem

hastalığının prodromal dönem bulgularını takip eder. Hastalığın başlangıcı ani çıkan yüksek ateşe (antibiyotiklere dirençli, $\geq 38.3^{\circ}$ ve düşmeyen) eşlik eden ve hastalığın temel klinik kriterlerini oluşturan döküntü, konjunktival kızarıklık, akıntı, dudaklarda kızarıklık ile çatlama, bukkal ve faringeal mukozada eritem, çilek dili, nonsüpüratif servikal lenfadenit, el ve ayaklarda eritem ve ödem ile karakterizedir (Tablo 1)(13).

Tablo 1. Kawasaki hastalığı tanısında klasik klinik kriterler (13)

<p>➤ En az 5 gündür devam eden ateş varlığı*</p> <p>➤ Aşağıda listelenen ana bulgulardan en az 4 adet bulunması**</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ekstremitte değişiklikleri <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akut: El ayası ve ayak tabanında eritem, el ve ayaklarda ödem ▪ Subakut: 2. ve 3. haftalarda, el ve ayak parmaklarında periungal soyulma ○ Polimorfik döküntü (büllöz ve veziküler lezyonlar hariç) ○ Eksudatif olmayan bilateralbulbarkonjunktivit ○ Oral kavite ve dudak değişiklikleri: Eritem, dudaklarda çatlaklar, çilek dili, oral ve farengal mukozada yaygın kızarıklık (sınırlı lezyonlar hariç) ○ Servikallenfadenopati (>1,5 cm çapında), genellikle tek taraflı <p>➤ Benzer bulguları yapabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesi</p>

*Ana klinik bulgulardan dört veya daha fazlasının saptandığı durumlarda, Kawasaki hastalığı tanısı hastalığın 4. gününde konulabilir. Daha önceden çok sayıda Kawasaki hastalıklı hasta takip etmiş olan deneyimli klinisyenler hastalığın 4. gününden önce tanı koyabilir.

**En az 5 gündür ateş olan ancak dört adetten az ana klinik bulguyu taşıyan hastalarda, iki boyutlu ekokardiyografi veya anjiyografi ile koroner arter tutulumu gösterildiği takdirde Kawasaki hastalığı tanısı konulabilir.

Cilt döküntüleri birçok şekilde görülebilirken, büllöz veya vezikül oluşumu nadirdir. Döküntüler sıklıkla bez bölgesinden başlayarak gövdeye ve ekstremitelere yayılma eğilimindedir. Servikal lenfadenit tablosu sıklıkla ünilateral ve 1,5 cm'den büyüktür. Eksudatif konjunktivit, eksudatif farenjit, yaygın lenfadenopati, sınırlı oral lezyonlar ve büllöz, veziküler veya püstüler döküntüler KH ile daha az uyumlu klinik bulgulardır. El ve ayaklardaki ödem ile eritem tablosuna, elin proksimal interfalangeal eklemlerinde fuziform şişlik eşlik edebilir. Bazen geçici Raynaud fenomeni gözlemlenebilir. En dramatik ekstremitte bulgusu el ve ayak

parmaklarında görülebilen gangren tablosudur. Akut fazda sıklıkla perianal deskuamasyon izlenir. Ayrıca akut fazda aseptik menenjit lehine klinik ve spinal sıvı incelemesi bulguları görülebilir (8, 9). Akut fazı takiben, hastalığın genellikle 2. ve 4. haftaları arasını kaplayan subakut dönem başlar. Bu dönemde hastaların büyük çoğunluğunda periungal bölgeden başlayarak el içi ve ayak tabanlarına yayılım gösteren deskuamasyon izlenir. Ana semptomların yanı sıra hepatomegali, safra kesesi hidropsu, geçici sarılık ve karaciğer fonksiyon testi anormallikleri görülebilir. Bazı hastalarda artrit veya artralji tablosu akut fazın sonlarına doğru veya subakut fazda görülebilir. Çok nadiren 4. aya kadar sürebilir. Genitoüriner sistemde üretrit, erkeklerde fimosiz, orşit, dizüri ve steril piyüri görülebilir. Ayrıca fasiyal paralizi, frenik sinir paralizisi, sensörinöral işitme kaybı gibi geçici ve izole periferik sinir tutulumlarında bildirilmiştir (8). Konvalesan dönemde el ve ayak tırnaklarında derin transvers yivler (Beau çizgileri) görülebilir. Kawasaki hastalığı ile ilişki klinik bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir (8, 13).

Tablo 2. Kawasaki hastalığı ile ilişkili klinik bulgular (8, 13)

<p>Kardiyovasküler bulgular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjestif kalp yetmezliği • Miyokardit, perikardit, kapak yetmezlikleri • Koroner arter anormallikleri • Koroner dışı orta çaplı arterlerde anevrizma • Raynaudfenomeni • Periferalgangren <p>Kas iskelet sistemi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artrit, artralji <p>Gastrointestinal sistem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İshal, kusma, karın ağrısı • Karaciğer işlev bozukluğu • Safra kesesi hidropsu, obstruktif sarılık <p>Santral sinir sistemi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • İritabilite • Aseptik menenjit • Fasiyal paralizi, sensörinöral işitme kaybı <p>Genitoüriner sistem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Üretrit, meatit • Orşit <p>Diğer bulgular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BCG inokülasyon bölgesinde eritem ve endüriasyon • Anteriorüveit • Kasık bölgesinde döküntü ve deskuamasyon • Beau çizgileri

Ülkemizden yayınlanan vaka serilerinde, hastalığın klinik seyrinin klasik literatür verileriyle

bazı farklılıklar gösterdiği dikkat çekmiştir. Bu farklılıklar arasında dikkat çekici iki husus: periungal soyulmanın ve kardiyovasküler bulguların daha erken dönemde gözleniyor olmasıdır (5). Türk Pediatrik Vaskülit Çalışma Grubu verilerine göre, ülkemizde saptanan Kawasaki hastalarının %34,3'ünde artrit/artralji, %5,6'sında renal tutulum görüldüğü bildirilmiştir (4).

Kawasaki hastalığının seyri sırasında görülen en önemli bulgular kardiyovasküler sistem tutulumuna ait bulgulardır. Akut faz sırasında hastalarda ateş ile uyumsuz sinüs taşikardisi, gallop ritmi ve azalmış kalp sesleri gibi miyokardit bulguları görülebilir. Bu bulgular genellikle kendini sınırlayıp, intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisiyle düzelse de, aşikar kalp yetmezliği tablosuna da ilerleyebilir. Nadiren düşük kardiyak debili şok tablosu izlenebilir. Perikardiyal effüzyon görülebilir ancak tamponad gelişimi çok nadirdir. Kardiyak debi artışı ve anemiye bağlı sistolik üfürüm sıklıkla duyulur. Hastaların yaklaşık dörtte birinde mitral yetmezlik izlenir (14).

Akut faz sırasında ekokardiyografide hastaların %30-50'sinde hafif diffüz koroner arter dilatasyonu ve perivasküler parlaklık görülebilir. IVIG tedavisi almayan hastalarda bu lezyonlar hastalığın 1 ve 3. haftaları arasında (ortalama 10 gün) anevrizmatik hale dönüşürler. Literatürde anevrizma gelişimi ile ilgili veriler anevrizma tanımındaki farklılıklara göre değişiklik göstermektedir. Japon Ulusal Kawasaki Hastalığı takip verilerine göre koroner arter anevrizması sıklığı %10 ile %17,9 arasında rapor edilmiştir. Koroner arter anevrizmaları sol anterioresendan ve sağ koroner arter proksimalinde gelişme eğilimindedir. Sol ana koroner arterde daha az görülür. Sol sirkumfleks arter en az tutulan damardır. İç çapı 8 mm'den büyük veya z skoru ≥ 10 olan olan anevrizmalar dev anevrizmalar olarak tanımlanır ve bu tip anevrizmalarda, küçük çaplı anevrizmalara kıyasla belirgin şekilde artmış rüptür, tromboz, stenoz ve miyokard enfarktüsü riski bulunmaktadır (15). Koroner arter anevrizması gelişimi riskini gösteren, başvuru sırasında saptanan bir çok klinik ve laboratuvar parametre ile kriterler belirlenmiştir. Sıklıkla tercih edilen

Harada skorlama sistemindeki bağımsız belirteçler arasında: uzamış ateş, anemi, artmış lökosit sayısı, düşük albümin, artmış CRP, erkek cinsiyet, bir yaşın altında olma sayılabilir (16). Küçük yaşın kötü seyir açısından en önemli belirleyici faktör olduğu düşünülmektedir (8).

Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular

KH için tanısal bir laboratuvar testi olmamakla birlikte hastalarda genellikle akut dönemde tipik laboratuvar bulguları izlenir. Lökosit sayısı genellikle artmıştır. Nötrofil ve immatür hücre hakimiyeti izlenir. Normositik, normokrom anemi siktir. Trombosit sayısı hastalığın ilk haftasında normal iken 2-3. haftalarda hızlı bir artış izlenir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP yüksekliği akut fazda sık rastlanan bir bulgudur. Akut KH'da görülen laboratuvar bulguları Tablo 3'te verilmiştir (13).

Tablo 3. Kawasaki Hastalığının akut döneminde görülen laboratuvar bulguları (13)

Lökositoz (nötrofil ve immatürhakimiyeti)
Artmış eritrosit sedimentasyon hızı
Artmış C-reaktif protein
Anemi
Anormal plazma lipitleri
Hipoalbuminemi
Hiponatremi
Trombositoz (birinci haftadan sonra)
Steril piyüri
Artmış serum transaminazları
Artmış serum gamma glutamiltranspetidaz
Serebrospinal sıvıda pleositoz
Sinovyal sıvıda lökositoz

Elektrokardiyografi, akut faz sırasında EKG'de sinüs taşikardisi, PR ve düzeltilmiş QT aralığında uzama, QRS voltajında azalma ve T dalga anormallikleri izlenebilir. Geniş anevrizma varlığında miyokard enfarktüsü gelişerek EKG'de ST bölüm elevasyonu ve T dalga negatifliği görülebilir.

Akciğer grafisi, genellikle bulgu vermez. Ancak hastaların %20'sinde akut dönemde geçici kardiyomegali izlenebilir. Nadiren lokalize pulmoner infiltrasyon veya plevral efüzyon izlenebilir. Bir yıldan uzun süreli olarak anevrizmatik koroner arter tutulumu olan hastalarda akciğer grafisinde kalsifikasyonlar

izlenebilir.

Ekokardiyografi, 2 boyutlu ekokardiyografi KH tanısı ve takibinde en faydalı tetkiktir ve pediatrik kardiyologlar tarafından yapılmalıdır. Akut fazda tanısal anlamda katkı beklentisi az olmasına rağmen, tanı sırasında bazal değerlendirme için ve bazı vakalarda tanıya yardımcı olarak yapılmalıdır. Akut dönemde perivasküler parlaklık ve hafif ektazik görünüm hastaların üçte birinde görülürken, azalmış sol ventrikül fonksiyonu (akut dönemde %20), diyastolik disfonksiyon, hafif kapak yetmezlikleri (en sık %25 oranıyla akut dönemde görülen mitral yetmezlik) ve hafif perikardiyal efüzyon izlenebilir (8, 17). Miyokardiyal fonksiyon bozukluğu büyük oranda koroner arter dilatasyonu ile ilişkilidir.

İzlemde ekokardiyografik inceleme tanı anında ve 2-3 hafta sonra tekrarlanmalıdır. Sonuçlar normal ise hastalık başlangıcından 6-8 hafta sonra tekrar kontrol ekokardiyografi yapılmalıdır. Karışık klinik seyir gösteren hastalarda daha sık aralıklarla ekokardiyografik değerlendirme yapılmalıdır. Dev koroner anevrizma saptanan hastalarda tromboz gelişiminin takibi için erken dönemlerde hafta iki kez, ilk 45 gün haftalık, sonraki üç ay boyunca aylık ve ilk yıl içinde üç ayda bir ekokardiyografik değerlendirme yapılmalıdır. Hastalık seyri boyunca yapılan ekokardiyografik takiplerde koroner arter tutulumu gözlenmeyen hastalarda bir yıl sonra kontrol önerilmektedir (8, 9).

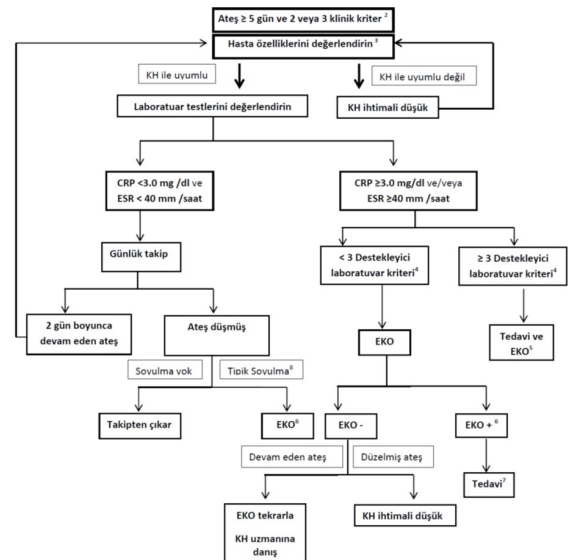
Koroner arter anevrizmaları çaplarına göre: <5mm (z skoru 2.5-5 arası) olanlar küçük, 5-8mm arası (z skoru 5-10 arası) olanlar büyük, 8 mm'den geniş (z skoru ≥ 10) olanlar dev anevrizma olarak sınıflandırılabilir (8).

Kardiyak kateterizasyon ve anjiyografi, ekokardiyografik olarak tanısı konulmuş hastalarda prognozun belirlenmesi ve girişimsel stratejilerin belirlenmesi açısından faydalıdır. Tarihsel geçmişine bakıldığında kardiyak kateterizasyon bilinen koroner obstrüksiyonu olan hastaların uzun dönem takibinde önemli yere sahiptir. Ancak günümüzde koroner arter görüntülemesi ve fonksiyonel değerlendirme tetkiklerindeki gelişmeler sayesinde bu tür invaziv girişimlerin sıklığı önemli ölçüde azalmıştır.

Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi, günümüzde geleneksel yöntem olan invaziv koroner anjiyografinin yerini alan ve gittikçe artan oranlarda kullanıma giren önemli görüntüleme yöntemleridir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), koroner arterlerin proksimal segmentlerindeki dilatasyonları net olarak saptayabilirken stenotik segmentleri belirlemede çok başarılı değildir. Bu test ile akut fazda koroner arter duvarlarında vaskülit lehine tutulum izlenebilir. Çoklu detektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki sayesinde sadece koroner arter anevrizmaları değil, stenotik lezyonlar da %90 civarında hassasiyet ile tespit edilebilmektedir (8).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanı tipik klinik bulguların varlığı ile konulmaktadır. **Klasik veya komplet KH** tanısı için en az beş gün süren ateş ve Tablo 1'de listelenen beş tipik ana klinik kriterden en az dördünün varlığı gereklidir (13). **İnkomples KH**, ateşin en az beş gündür devam ettiği ancak ana klinik kriterlerden 2 veya 3'ünün varlığı durumudur. Bu durumda tanıya ulaşabilmek için ekokardiyografi ve laboratuvar bulgularından faydalanmak gerekir. Şüpheli inkomples KH durumunda kullanılacak tanısal algoritma Şekil 1'de verilmiştir (13).



Şekil 1. Şüpheli inkomples Kawasaki hastalığı (KH) varlığında değerlendirme algoritması

(1) Tanı için altın standart yokluğunda bu algoritma kanıtla dayalı olmamakla beraber uzman kurulun bilgiye dayalı görüşünü temsil eder. Yardıma gereksinim duyulduğunda uzmana konsülte edilmelidir. (2) 6 aylık ve daha küçük bebeklerde ≥ 7 gün ateş varlığı başka şekilde açıklanamıyorsa

laboratuvar testleri yapılmalı, sistemik inflamasyon bulgusu saptanırsa hiçbir klinik kriter olmasa bile ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır. (3) KH düşündüren hasta özellikleri Tablo 2'de listelenmiştir. Eksüdatif konjunktivit, eksüdatif farenjit, sınırlı intraoral lezyonlar, büllöz ya da veziküler döküntü ve yaygın lenfadenopati bulguları KH dışındaki hastalıkları düşündüren özelliklerdir. Alternatif tanıları göz önünde bulundurulmalıdır. (4) Albümin ≤ 3.0 g/dL, yaşa göre anemi, alanin transaminazın yükselmesi, 7 günün sonunda trombosit sayısının $\geq 450,000/mm^3$, beyaz küre sayısı $\geq 15,000/mm^3$ ve idrar beyaz küre sayısı ≥ 10 /hpf olması destekleyici laboratuvar kriterleridir. (5) Ekokardiyografi yapmadan önce tedavi edilebilir. (6) Sıralanan 3 durumdan herhangi birinin varlığında ekokardiyografi bulguları pozitif kabul edilir. Sol anterior desendan koroner arter (SoAD) veya sağ koroner arter (SaKA) z skorunun ≥ 2.5 olması, koroner arterlerin Japon Sağlık Bakanlığı anevrizma kriterlerini karşılaması veya KH düşündüren diğer özelliklerden 3 veya daha fazlasının olması (perivasküler parlaklık, koroner arterlerde gittikçe incelenin olmaması, azalmış sol ventrikül fonksiyonu, mitral yetmezlik, perikardiyal efüzyon) veya sol koroner arter (SoKA veya SaKA z skorlarının 2-2,5 arasında olması. (7) Ekokardiyografi bulguları pozitif ise, ateşin başlamasından sonraki 10 gün içinde ve 10 günün ötesinde devam eden inflamasyonun klinik ve laboratuvar bulguları (C-reaktif protein [CRP], eritrosit sedimentasyon hızı [ESH]) olan çocuklara tedavi verilmelidir. (8) Tipik soyulma el parmaklarının tırnak yataklarından başlar daha sonra ayak tırnaklarında görülür ("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(17):2747-71" makalesinden Türkçeleştirilmiştir.)

İnkomplet vakalar sıklıkla koroner arter anevrizması gelişim riskinin de yüksek olduğu infant döneminde görüldüğünden, şüpheli hastaların deneyimli merkezlere yönlendirilmesi önem taşımaktadır.

Adenovirus, kızamık ve kızıl çocukluk çağında hastalığı taklit edebilen hastalıkların başında gelir (9). Adenovirüs enfeksiyonları sırasında görülen tipik eksüdatif konjunktivit ve farenjit sayesinde KH ile ayırıcı tanısının yapılması mümkündür. Çocukluk çağında özellikle grup A streptokok taşıyıcısı olan çocuklarda kızıl ve KH ayırıcı tanısı oldukça güç olabilmektedir. Ancak kızıl hastalığında antibiyotik tedavisine çok hızlı yanıt alındığı için 1-2 günlük izleme tanının netleştirilebilmesi mümkün olabilmektedir. Öte yandan streptokokal farenjit tablosunda göz bulgularının çok nadir olduğu da akılda tutulmalıdır. Kızamık seyrinde görülen eksüdatif konjunktivit, Koplik lekeleri, yüz, saç çizgisi ve kulak arkasından başlayan döküntü ile lökopeni varlığı ayırıcı tanı yapmada faydalıdır (9).

Miyokardit tablosu gelişen KH olguları hipotansiyon ile birlikte toksik şok sendromuna benzer bir klinik gösterebilir. Ancak toksik şok sendromunda görülen böbrek yetmezliği, koagülopati, pansitopeni ve miyozit hastalıkta sık görülmesi beklenen bulgular değildir. İlaç reaksiyonları ve Steven-Johnson sendromu esnasında görülen periorbital ödem, oral ülserasyon ve normal veya hafif yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızı, KH seyrinde izlenmez. Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit ateş ve döküntü ile karakterizedir. Tanı için artrit varlığı gerekli olsa da, hastalığın ilk haftasında görülmeyebilir. Ancak fizik muayenede yaygın lenfadenopati ve hepatosplenomegali izlenir. Ayrıca laboratuvar bulgularında izlenen koagülopati, fibrin yıkım ürünleri değerlerinde artış ve hiperferritinemi ayırıcı tanıya yardımcıdır.

Tedavi

İntravenöz immünglobülin (IVIG)

Kawasaki hastalığında standart tedavi yaklaşımı aspirin ile birlikte verilen yüksek doz IVIG tedavisidir. IVIG tedavisinin etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Yapılan klinik çalışmalarda yüksek doz IVIG tedavisinin hastalık başlangıcından sonraki ilk 7-10 günden önce verildiğinde, koroner arter anevrizması gelişme oranının %25-30 düzeyinden %5 altına düştüğü gösterilmiştir (18). IVIG tedavisi KH tanısı almış tüm çocuklarda ilk 10 gün içinde ve ideal olarak tanıdan sonra vakit kaybetmeden verilmelidir. Ayrıca devam eden ateş veya koroner anormallikle birlikte klinik ve laboratuvar olarak devam eden inflamasyon varlığında 10 günden sonra da IVIG tedavisi verilmelidir. Hastalık seyrinde miyokard kontraktilesindeki bozulma da dikkate alınarak 2gr/kg dozunda IVIG hipersensitivite, hiperpireksi reaksiyonları ve hacim yüklenmesinden kaçınmak için 8-12 saatlik yavaş infüzyon şeklinde verilmelidir. IVIG tedavisine rağmen devam eden ateş, koroner arter anevrizması gelişimi açısından yüksek riskli grup olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle genel yaklaşım IVIG tedavisinden 36 saat sonra başka nedenle açıklanamayan ateş varlığında IVIG tedavisinin tekrarı şeklindedir. İkinci IVIG tedavisi sonrası gözlenen ateş varlığında (**IVIG dirençli KH**) diğer anti-inflamatuvar ajanların kullanımı düşünülmelidir (Tablo 4)(19).

Aspirin ve diğer antitrombotik tedaviler

Aspirin hastalığın erken döneminde anti-inflamatuvar ve antipiretik etkilerinden faydalanabilmek amacıyla yüksek dozlarda (80-100 mg/kg/gün, 4 dozda) kullanılır (Tablo 4).

Tablo 4. Kawasaki hastalığında tedavi protokolü (8, 9)

Başlangıç anti-inflamatuvar tedavi: yüksek doz intravenözimmunglobülin ve aspirin
<ul style="list-style-type: none"> ➤ IVIG: 2 gr/kg, IV tek infüzyon, 8-12 saatte bir verilir. ➤ Aspirin: 80-100 mg/kg/gün, 6 saatte bir olacak şekilde 4 dozda, hasta ateşsiz 48 saat geçirene kadar devam edilir. <p>*IVIG tedavisi sonrası canlı virüs aşılı ile yapılacak immunizasyon 11 ay sonra veya antikör titreleri çok düşük düzeylere ininceye kadar geciktirilmelidir.</p>
Devam eden veya nüks eden ateş varlığında
<ul style="list-style-type: none"> ➤ IVIG dozunu tekrar et: 2gr/kg IV tek infüzyon, 8-12 saatte bir tekrar edilir. ➤ İntravenöz metilprednizolon düşün: 30 mg/kg, günde tek doz; gerektiğinde 3 doza kadar tekrarlanabilir.
Antiplatelet tedavi (konvalesan dönem)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aspirin: 3-5 mg/kg, oral, günde tek doz verilir. ➤ Klopidogrel: 1 mg/kg/gün, oral, maksimum 75 mg/gün verilir. <p>Tedavi süresi: hastalık başlangıcından 6-8 haftaya veya sedimentasyon ve trombosit sayısı normale dönünceye kadar devam edilir.</p> <p>Ekokardiyografik olarak koroner arter anormallığı olmayan hastalarda tedavi kesilir.</p> <p>Koroner anormallik varlığında tedaviye aynı dozdan sürekli devam edilir.</p>
Geniş koroner anevrizma varlığında (trombüs var veya yok)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ İntravenöz heparin veya subkutan düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi başlanır. ➤ Warfarin başlanır ve dozu titre edilir (hedef INR 2–2.5). Aynı anda düşük doz aspirine devam edilir. ➤ Akut koroner tromboz halinde, doku plazminojenaktivatörü veya diğer trombolitik ajanlarla acil fibrinolitik tedavi planlanır.

Aspirinin koroner arter anevrizması gelişimi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (20). Ayrıca aspirinin akut dönemde kullanımının etki ve güvenilirliğini diğer anti-inflamatuvar ajanlarla karşılaştıran prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Retrospektif çalışmalar ise yüksek doz aspirin tedavisinin diğer ajanlara göre önemli bir avantajı olmayabileceğini düşündürmektedir (20). Ancak ibuprofenin, aspirinin yaptığı irreversibl platelet inhibisyonu etkisini antagonize ettiği gösterilmiştir. Dolayısıyla kısa dönem yüksek doz aspirin tedavisi mevcut anti-inflamatuvar, analjezik ve antipiretik

etkilerinden dolayı tercih edilen tedavi yaklaşımı olmaya devam etmektedir. Salisilat intoksikasyonunun önlenmesi için yüksek doz aspirin tedavisine 3 günden fazla devam eden hastalarda karaciğer fonksiyon testleri ve kan salisilat düzeyi takip edilmelidir. KH akut döneminde aspirinin intestinal emilimi genel olarak azalmıştır. Bu nedenle ateş kontrol altına alındıktan 48 saat sonra aspirin tedavisi anti-agregan doza (3-5 mg/kg) azaltılmalıdır. Düşük doz aspirin tedavisi koroner arter tutulumu olmayan hastalarda yaklaşık 6 hafta kadar devam edilip kesilebilir (Tablo 4).

Koroner arter tutulumu olan hastalarda aspirin tedavisine devam edilmelidir. Küçük koroner anevrizması olan hastalarda tromboz gelişimini önlemek için aspirin ile yapılan monoterapi genellikle yeterlidir. Orta veya geniş çaplı anevrizma varlığında sıklıkla ikili tedavi tercih edilir (örn. aspirin ve klopidogrel). Yüksek riskli grubu oluşturan dev anevrizma varlığında warfarin veya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavileri verilmelidir. Bu sırada düşük doz aspirin tedavisine de devam edilmesi önerilmektedir. INR monitorizasyonu gerektirmemesi nedeniyle özellikle küçük çocuklarda düşük molekül ağırlıklı heparin tercih edilmektedir (8).

Diğer anti-inflamatuvar tedaviler

İki kür IVIG tedavisine rağmen hastalığın kontrol altına alınamadığı durumlarda diğer anti-inflamatuvar ajanların kullanımı düşünülmelidir. Kortikosteroidler KH tedavisinde primer veya kurtarıcı tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Primersteroid tedavisinin ateş süresini kısalttığı ve inflamasyonu baskıladığı ile ilgili yayınlar mevcuttur. Ancak IVIG etkinliği ile ilgili sonuçların çok net olması nedeniyle steroidler primer tedavi seçeneği olarak tercih edilmemektedir. Mevcut literatür önerileri iki kür IVIG tedavisine rağmen ateşi kontrol altına alınamayan veya nüks eden çocuk hastalarda steroid tedavisinin kullanılması yönündedir (19). İnataçlı KH vakalarında steroidlere ek olarak kullanılacak tedavi seçenekleri, üçüncü IVIG infüzyonu, absiksimab, infliksimab ve diğer romatolojik tedavi protokolleridir. Metotreksat, inataçlı KH vakalarında kullanılacak diğer bir seçenektir (8). Plazma değişimi yapılan hastalarda düşük koroner arter anevrizması sıklığı

bildirilmiş olsa da, teknik karmaşıklığı nedeniyle sadece diğer tedavi seçeneklerinin etkisiz kaldığı durumlarda kullanılmalıdır. Dirençli vakalarda sitotoksik ajanların kullanımıyla ilgili nadir raporlar olsa da, çoğunda tedavi risklerinin sağlayacağı faydanın önüne geçtiği görülmüştür (8).

Cerrahi ve transkateter tedavi yaklaşımları

Kawasaki hastalığında cerrahi veya transkateter revaskülarizasyon girişimleri ile ilgili kanıta dayalı veriler oldukça sınırlıdır. Literatürdeki öneriler genellikle uzman görüşleri, retrospektif vaka serileri ve erişkin aterosklerotik kalp hastalıkları deneyimleri esas alınarak oluşturulmuştur. Prensipte olarak, koroner arter revaskülarizasyon girişimleri, anjina belirtilerinin giderilmesi, miyokardiyal enfarktüs veya ani ölüm riskinin azaltılması amacıyla yapılmalıdır. Japon kılavuzları cerrahi revaskülarizasyon endikasyonları arasında en az iki major koroner arterde veya sol ana koroner arterde önemli darlık gelişimini saymıştır (21). İskemik kardiyomiyopati gelişmiş ve cerrahi veya transkateter revaskülarizasyon girişimleri için uygun olmayan hastalarda akıldaki tutulması gereken diğer bir tedavi seçeneği de kardiyak transplantasyondur.

Prognoz

Uygun tedavi yaklaşımlarıyla koroner arter anevrizması gelişme oranlarının %5 değerinin altına kadar gerilemiş olması nedeniyle, KH tanısı almış çocukların önemli bir kısmının normal sağlıklı yaşamlarına geri döndüğü söylenebilir. Bu hastaların %1-3 kadarında akut KH'nın tekrarlayabileceği bilinmektedir. Koroner arter anevrizması gelişen hastalarda prognoz koroner tutulumun şiddeti ile ilişkilidir. Küçük veya orta çaplı koroner arter anevrizması olan hastaların prognozunun da oldukça iyi olduğu söylenebilir. Bu hastaların neredeyse yarısında koroner arter anevrizmasının 1-2 yıl içinde normal lümen genişliği sınırlarına gerilediği görülmüştür (22). Geniş veya kompleks anevrizmaların izlemde gerileme ihtimali daha düşüktür. Bu hastalar koroner arter trombozu veya stenozuna bağlı gelişebilecek iskemik kalp hastalığı açısından artmış risk altındadırlar. Ancak yayınlardaki genel mortalite oranları genellikle %1 düzeyinin altındadır (9).

KAYNAKLAR

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi*, 1967; 16:178-222.
2. Scuccimarri R. Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am*, 2012; 59:425-45.
3. Lin YT, Manhiot C, Ching JC, Han RK, Nield LE, Dillenburg R, Pepelassis D, Lai LS, Smythe JF, Chahal N, Yeung RS, McCrindle BW. Repeated systematic surveillance of Kawasaki disease in Ontario from 1995 to 2006. *Pediatr Int*, 2010; 52:699-706.
4. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, Soylemezoglu O, Ozaltin F, Poyrazoglu H, Kasapcopur O, Ozkaya O, Yalcinkaya F, Balat A, Kural N, Donmez O, Alpay H, Anarat A, Mir S, Gurguven A, Sonmez F, Gok F. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol*, 2007; 26:196-200.
5. Gulhan B, Kesici S, Beken S, Cilsal E, Kale G, Alehan D, Kara A, Ozen S. Varying clinical features of Turkish Kawasaki disease patients. *Turk J Pediatr*, 2012; 54:1-6.
6. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, Kojo T, Uehara R, Kotani K, Yanagawa H. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*, 2015; 25:239-45.
7. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, Yanagawa H, Kawasaki T. Kawasaki disease in families. *Pediatrics*, 1989; 84:666-9.
8. De Ferranti SD, Newburger JW. Kawasaki disease (Mucocutaneous lymph node syndrome). In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). *Moss and Adams heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult (8th ed)*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
9. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki disease. In: Kliegman R, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF (eds). *Nelson textbook of pediatrics (20th ed)*. Philadelphia: Saunders, 2016.
10. Barron K, DeCunto C, Montalvo J, Orson F, Lewis D. Abnormalities of immunoregulation in Kawasaki syndrome. *J Rheumatol*, 1988; 15:1243-9.
11. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H, Wakui K, Fukushima Y, Kishi F, Hamamoto K, Terai M, Sato Y, Ouchi K, Saji T, Nariai A, Kaburagi Y, Yoshikawa T, Suzuki K, Tanaka T, Nagai T, Cho H, Fujino A, Sekine A, Nakamichi R, Tsunoda T, Kawasaki T, Hata A. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet*, 2008; 40:35-42.
12. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics*, 1978; 61:100-7.
13. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA. 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.
14. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T,

- Cohen MS, Frank D, Li JS, Margossian R, Shirali G, Takahashi M, Colan SD. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57:86-92.
15. Tataro K, Kusakawa S. Long-term prognosis of giant coronary aneurysm in Kawasaki disease: an angiographic study. *J Pediatr*, 1987; 111:705-10.
 16. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn*, 1991; 33:805-10.
 17. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, Romano A, Bierman FZ. Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006; 160:686-90.
 18. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*, 1991; 324:1633-9.
 19. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr*, 1996; 128:146-9.
 20. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*, 1997; 131:888-93.
 21. Ishii M, Ueno T, Akagi T, Baba K, Harada K, Hamaoka K, Kato H, Tsuda E, Uemura S, Saji T, Ogawa S, Echigo S, Yamaguchi T. Guidelines for catheter intervention in coronary artery lesion in Kawasaki disease. *Pediatr Int*, 2001; 43:558-62.
 22. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, Kazue T, Eto G, Yamakawa R. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*, 1996; 94:1379-85.