

# Kawasaki Hastalığı

## Kawasaki Disease

Selim Öncel, Emin Sami Arısoy

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

### Özet

En sık Japonya'da olmak üzere dünyanın her yerinde görülen Kawasaki hastalığı, 1967'de tanımlanmıştır ve temelde altı ay-beş yaş arası çocukların hastalığıdır. Nedeni bilinmemekle birlikte, oluşumunda henüz yalıtılmamış bir enfeksiyon etkeninin yer aldığı düşünülmektedir. Kawasaki hastalığı, yaygın bir 'sitokin fırtınası'nın yol açtığı, birçok doku ve organda, koroner atardamarlar gibi orta çaplı arterlerin tutulduğu yangısal bir hastalıktır. Histopatolojik özellikleri pediatrik periarteritis nodosa ile benzerdir. Hastalığın klasik biçiminde ateş, konjunktivit, ağız mukozası değişiklikleri, el ve ayak bulguları, döküntü ve lenfadenopati vardır. Seyri akut ve subakut evreler ile iyileşme evresinden oluşur. Klasik Kawasaki hastalığının tanısında en az beş gündür süren ateş yanı sıra konjunktivit, ağız mukozası değişiklikleri, el ve ayak bulguları, döküntü ve lenfadenopati en az dördünün bulunması gerekir. Laboratuvar incelemesi olarak akut evre belirteçleri ve ekokardiyografi değerlidir.

Tanı ölçütlerinin yeterli sayıda olmadığı eksik (atipik) Kawasaki hastalarında durum başka bir hastalığa uymuyorsa ekokardiyografi yapılmalı ve tedavi verilmelidir. Tedavide intravenöz immün globülin (IVIg) ve aspirin kullanılır. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda IVIg tekrarlanabilir. Tedavisiz bırakılan çocukların %25'inde koroner anevrizma gelişir. Bunların yarısında damar çapı ilk yıl içinde normale döner, ancak anormal damarın tıkanması sonucu myokard enfarktüsü gelişebilir. Nedeni bilinmediğinden korunma konusunda öneri yoktur. (*Çocuk Enf Derg 2007; 1: 20-6*)

**Anahtar kelimeler:** Kawasaki hastalığı, mükokütanöz lenf düğümü sendromu, koroner, anevrizma

### Summary

Kawasaki disease was described in 1967. Although seen worldwide, its incidence is highest in Japan. It is encountered between 6 months to 5 years of age. Its etiology remains to be elucidated, but there is enough evidence that an unknown etiologic agent plays a role in the pathogenesis of the disease.

Kawasaki disease is an inflammatory disorder, in which middle-sized arteries, like coronary vessels are involved. Its histopathology is identical to that of pediatric periarteritis nodosa.

In its classic form there is fever, conjunctivitis, oral mucosal changes, findings concerning hands and feet, rash and lymphadenopathy. Its course consists of acute, subacute and convalescent phases. The diagnosis of classic Kawasaki disease necessitates the presence of fever of at least five day duration and four of the following criteria: conjunctivitis, oral mucosal changes, findings concerning hands and feet, rash and lymphadenopathy. Acute phase reactants and echocardiography are useful in diagnosis. Incomplete (atypical) Kawasaki disease may be confused with other diseases. If the patient characteristics do not fit well in another clinical entity, echocardiography is indicated and drug therapy is initiated. Therapy consists of aspirin plus intravenous immune globulin. In refractory patients immune globulin dose may be repeated. Coronary aneurysms may arise in 25% of children if left untreated. In half of these patients, the vessel diameter returns to normal within one year, but myocardial infarction due to obstruction is a worrisome possibility. Prevention will not be possible as long as the etiology remains obscure. (*J Pediatr Inf 2007; 1: 20-6*)

**Key words:** Kawasaki disease, mucocutaneous lymph node syndrome, coronary, aneurysm

**Yazışma Adresi**  
**Correspondence Address**  
Dr. Selim Öncel  
Kocaeli Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Enfeksiyon  
Hastalıkları Bilim Dalı,  
Umuttepe, İzmit, 41380,  
Kocaeli, Türkiye  
Tel.: +90 262 303 85 13  
Fax: +90 262 303-7003  
E-posta:  
Selim.Oncel@kou.edu.tr

Kawasaki hastalığı, sütçocukluğu ve erken çocukluk döneminin akut bir vaskülitidir. Çocukluk çağı vaskülitleri arasında Henoch-Schönlein purpurasından sonra ikinci sıklıkta görülür (1). Hastalık, 1967'de Tomisaku Kawasaki tarafından, ateş, döküntü, konjunktivit, ellerde kızarıklık ve şişme, boyunda lenfade-

nopati belirti ve bulguları olan çocuklarda tanımlanmış ve önceleri mükokütanöz lenf düğümü sendromu olarak adlandırılmıştır. Kawasaki hastalığı, günümüzde, gelişmiş ülkelerde, -akut romatizmal ateşin önüne geçerek- edinilmiş kalp hastalığının en sık görülen nedeni durumuna gelmiştir (1,2).

Kawasaki hastalığı, ilk tanımlandığı yıllarda çocukluk ça-ğının birkaç haftada kendiliğinden iyileşen bir hastalığı ola-rak düşünülmüştür. Ancak iyileşen bazı çocukların birdenbi-re ölümü ve koroner damar tutulumunun zamanla daha iyi anlaşılması bu kanıyı değiştirmiştir.

## Epidemiyoloji

Kawasaki hastalığı 6 ay-5 yaş arası çocukların hastalığı-dır. Hastalık en sık Japonya'da görülmektedir. Yılda 125 bin olgunun görüldüğü Japonya'da, hastalık 1979, 1982 ve 1986'da salgınlarla seyretmiştir. Bu ülkede 1986'dan sonra başka bir salgın görülmemekle birlikte sıklık giderek art-makta ve her 200 Japon çocuktan birinde, beş yaşına ka-dar Kawasaki hastalığı görülmektedir. Hastalığın sıklığı di-ğer ülkelerde bu denli yüksek değildir. Örneğin ABD'de 100,000 çocuk için 6-15, Avrupa'da 2-7 arasındadır. Görül-me sıklığı, yaşamın 9-12. aylarında, kış ve ilkbaharda doru-ğa ulaşır. Erkeklerde görülme sıklığı kızların 1,5 katıdır (1,2).

## Neden ve Oluşuma İlişkin Bilgiler

Bazı veriler, hastalığın bir enfeksiyon etkeniyle oluştu-ğunu düşündürmektedir. İnsanlar arası geçiş gösterilememiş-tir, ancak hastalığın hastaların kardeşlerinde daha sık, iki yaşın altında %8-%9 sıklıkta görülmesi dikkat çekicidir (3,4). Bu ikincil olguların yarısından çoğu, ilk hastadan 10 gün sonra hastalanmaktadır. Kawasaki hastalığı geçiren dört ikiz çiftinden üçünde, çocuklar aynı gün hastalanmıştır (4).

Kawasaki hastalığına, her yerde yaygın olarak bulunan, ancak belirli bir etnik köken ya da genetik temeli olanlar-da, abartılmış bir immün yanıtı yol açan bir enfeksiyon et-keninin neden olduğu ileri sürülmüştür (3). Hastalığın daha çok Japonlarda görülmesi (olasılıkla bir enfeksiyon etkeni-nin bazı etnik kökenlilerde hastalığa yol açması nedeniyle), hastalığın yaşamın ilk altı ayında çok seyrek görülmesi (olasılıkla, anneden geçen antikorlar nedeniyle), hastalığın erişkinlerde hiç görülmemesi (olasılıkla edinilmiş bağışıklık nedeniyle), belirgin bir bulaş yolunun gösterilememesi (olasılıkla çoğu kişinin hastalığı belirtisiz geçirmesi nede-niyle), hastalığın virüs enfeksiyonları gibi mevsimsel dağı-lım göstermesi, temel bulguların (ateş, döküntü, konjonk-tivit, lenfadenopati) bir enfeksiyon hastalığı ile uyumlu ol-ması, dokularda CD8+ T hücreleri ve immün-globülin A'nın artması, bunun virüs nedenli solunum yolu hastalık-larında da karşılaşılan bir durum olması konudaki başlıca belirleme ve savlardır (3).

Hastalığın oluşumunda retrovirüsler, Epstein-Barr virü-sü, parvovirüs B19 ve klamidyalardan yer aldığı savlanmıştır (2). Bir olgu-denetim çalışması, New Haven koronavirüsünün Kawasaki hastalığı ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (5). Hastalığın oluşumunda şampuanla halı yıkama ve suya yakın bir yerde yaşamının risk etmeni olduğu konusunda bildirilen gözlemler kanıtlanmamıştır (1). Ancak, bugün için Kawasaki hastalığının nedeni aydınlatılamamıştır.

Kawasaki hastalığında yaygın ve şiddetli bir sitokin et-kinleşmesi; 'sitokin kasırgası' söz konusudur: Dolaşımda yüksek derişimde interlökin (İL) -1, tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon- $\gamma$ , İL-4, İL -6, İL-8 ve İL-10 vardır. Se-rumda immün-globülin G (İgG) azalımı hastalık için özellik taşıyan bir bulgudur. Hastalığın 10-21 günleri arasında yük-selen İgG ile birlikte İgA, İgM ve İgE derişimlerinde artış sap-tanır. Dolaşımda CD8+ lenfositlerin azalmasına karşın, CD4+ lenfosit sayısı değişmez; CD4/ CD8 oranı artar.

## Patoloji

Kawasaki hastalığı, birçok doku ve organda, koroner damarlar gibi orta çaplı atardamarların tutulduğu bir yangı hastalığıdır (2). Hastalığın erken döneminde dokuda nötro-fillerin baskın olduğu bir yangısal hücre birikimi görülür. Bu-nu dolaşımdaki baskılayıcı CD8+ lenfosit azalması ve doku-da, örneğin koroner damar duvarında CD8+ hücre artımıyla birlikte yangı öncülü (pro-enflamatuvar) sitokin derişimlerin-in, etkinleşmiş B lenfositlerin ve monosit etkinliğinin artma-sı izler. Damar duvarında ödem ve nekroz vardır. Zamanla damarın katları ayırt edilemez duruma gelir ve damarın ba-lonlaşmasıyla anevrizmalar oluşur (2,3). Anevrizmalar yırtıla-bilir. Hastalığı izleyen birinci-üçüncü aylar arasında hücre enfiltrasyonu azalır ve damar duvarında fibröz bağ dokusu birikmeye başlar. Sonuç, lümenin daralması ve myokart en-farktüsü ile gelen ani ölümlerdir.

Tanımlanması öncesinde, patoloji uzmanlarınca Kawa-saki hastalığı pediatrik periarteritis nodoza olarak değer-lendirilmiş, sonraları her iki hastalığın patolojik incelemeye birbirinden ayırt edilemeyen iki durum olduğu anlaşıl-mıştır. Kawasaki hastalığında damar dışı yapılarıdaki yangısal değ-işiklikler kendiliğinden düzelir.

## Klinik Belirti ve Bulgular

Klasik Kawasaki hastalığında ateş, konjonktivit, ağız mu-kozası değişiklikleri, el ve ayak bulguları, döküntü ve lenfa-denopati görülür (6-9):

**Ateş:** Başka bir belirti ya da bulgu daha önce ortaya çık-sa bile, ateşin ilk kez yükseldiği gün hastalığın başlangıcı (birinci gün) olarak kabul edilir ve süre belirtiminde bu gün temel alınır. Ateş genellikle ani başlangıçlıdır, 40 °C'ı aşabi-lir, günde iki-dört kez doruk yapabilir. Tedavi uygulanmaz-sa ateş bir-iki hafta sürer, beş haftaya kadar uzayabilir, an-çak intravenöz immün-globülin (İVİG) verilen hastalarda çar-pıcı olarak 24-48 saatte düşer.

**Konjonktivit:** Birinci haftada gözyuvarı konjonktivasi damarlarında birbirinden ayrı belirginleşme ve kızarıklık (bul-ber konjonktival injeksiyon) ortaya çıkar. Konjonktivadaki kır-mızıklık irise yaklaştıkça azalır ve genelde irisin çevresi (lim-bus) normal beyaz renginde görülür. İrin, eksüda yoktur, fo-tofobi vardır. Kapak konjonktivasi yangıya katılmaz; palpeb-ral konjonktivit beklenen bir durum değildir. Stevens-John-son sendromundan farklı olarak, konjonktiva ya da korne-

ada ülserleşme ya da nedbe oluşumu gözlenmez. Yarıklı (slit) lamba ile akut iridosiklit ya da ön üveyit saptanabilir.

**Ağız mukozası değişiklikleri:** İlk haftada dudaklarda kızarıklık, kuruluk, çatlaklar, soyulma ve kanama, ağız içi ve boğaz mukozasında kızarıklık, çilek dili vardır. Koplik lekelere, ağızda ülserler, boğazda eksüda bulunmaz.

**El ve ayak bulguları:** Avuçlar ve ayak tabanlarında normal deriden sonra birdenbire başlayan kızarıklık vardır. El ve ayaklarda ödem ve hafif sertleşim (endürasyon) olur, hasta cisimleri tutmayı ya da yürümeyi reddedebilir. Hastalığın 10-20. günlerinde ellerde, daha sonra ayaklarda, tırnak çevresindeki deride başlayan soyulmalar görülür. İVİG tedavisinin hastalığın ilk 10 günü içinde uygulandığında etkin olduğu bilindiğinden, tanının tırnak çevresindeki soyulmalar ortaya çıkmadan önce konulması önemlidir. Hastalığın birinci-ikinci ayında el ve ayak tırnaklarında yatay çizgiler (Beau çizgileri) gözlenebilir, bu çizgiler tırnağın uzamasıyla ortadan kalkar.

**Döküntü:** Döküntü akut ateşli dönemde ortaya çıkar. Yaygın, eritemli ve çok biçimlidir (pleimorfik), ancak veziküle rastlanmaz. Döküntü kızıl ya da eritema multiformeyi andırabilir, kızamık döküntüsünden farklı olarak baştan ayağa doğru yayılmaz. Bazen kasıkta soyulmayla giden bir döküntü artışı görülebilir.

**Lenfadenopati:** Lenfadenopati Kawasaki hastalığının en seyrek görülen temel bulgusudur. Lenfadenopati boyundadır, çapı 1.5 cm'den büyüktür, üzeri kızamık olabilir. Lenfadenopatinin özelliği, irinsiz (non-süpüratif) olmasıdır.

Kawasaki hastalığı olan çocuklarda başka belirti ve bulgular da görülebilir. Bunların başlıcaları olarak kusma, ishal, karın ağrısı, karaciğer işlev bozukluğu, safra kesesi hidropsu, verem (BCG) aşısı nedbesinde kızarıklık ve sertleşme (endürasyon), aşırı huzursuzluk, aseptik menenjit, duyuşsinirsel (sensöri-nöral) işitme kaybı, eklem ağrısı, artrit, üretrit, meatit, ön üveyit, kasıkta deri soyulması, konjestif kalp yetersizliği, myokardit, perikardit, kapak yetersizliği, koroner atardamar bozuklukları, koroner dışı orta çaplı atardamarlarda anevrizmalar, Reynaud fenomeni, periferik gangren sayılabilir. Kawasaki hastalığı, akut cerrahi karın yakınma ve bulgularıyla da ortaya çıkabilir (10).

Kawasaki hastalığı tedavisiz kaldığında üç evreden oluşan bir seyir izler (6,7,9):

1. **Akut ateşli dönem:** İVİG verilmediğinde 1-2 hafta sürer. Huzursuzluk, konjonktivit, ağız ve el-ayak değişiklikleri, lenfadenopati, döküntü, myokardit ve karaciğer bozukluklarının bulunduğu dönemdir.

2. **Subakut evre:** Hastalığın 2-4. haftalarını kapsayan, hasta ateşsiz olmasına rağmen huzursuzluk, konjonktivit, deri ve mukoza bulgularının sürdüğü dönemdir. Parmaklarda soyulma ve trombosit sayısının yükselmesi (sıklıkla  $>1.000.000/mm^3$ ) bu dönemin özellikleridir.

3. **İyileşme evresi:** Belirti ve bulgular genellikle dördüncü haftadan itibaren geriler. Bunu akut evre belirteçlerinin derişiminin düşmesi izler. Alyuvar çökeltme hızının (AÇH) da normale dönmesiyle iyileşme dönemi sona erer.

## Laboratuvar Bulguları

Kawasaki hastalığında laboratuvar bulguları özgül değildir. Bu bulgular arasında nötrofil artışı, genç akyuvarların baskın olduğu bir akyuvar artımı, AÇH ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği, anemi, plazma yağlarında anormallik, hipobübünemi, hiponatremi, hastalığın birinci haftasından sonra trombositoz ( $>450.000/mm^3$ ), yaygın damariçi pıhtılaşma ve trombositopeni, steril pyüri, serum transaminaz yüksekliği, serum gama-glütamil transpeptidaz yüksekliği, beyin-omurilik sıvısında hücre artımı (pleositoz) ve sinovya sıvısında akyuvar artımı sayılabilir (6-9). Trombosit sayısı ikinci haftadan itibaren 1 milyon/ $mm^3$  düzeyini aşabilir. AÇH, CRP ve trombosit sayısı genellikle altı-sekiz haftada normale döner.

## Tanı

Tanı için gereken ilk koşul en az beş gündür süren ateşin olmasıdır. Ateşe ek olarak, aşağıdaki beş ölçütten en az dördünün de bulunması gerekir (7):

1. Avuç ve tabanlarda kızarıklık, el ve ayaklarda ödem; hastalığın ikinci ve üçüncü haftasında el ve ayak tırnakları çevresinde soyulma
2. Çok çeşitli biçimlerde (pleimorfik) olabilen döküntü
3. İki yanlı, eksüdasız gözyuvarı konjonktiviti
4. Dudaklarda kızarıklık ve çatlaklar, çilek dili, ağız ve boğaz mukozasında yaygın kızarıklık
5. Boyunda, genellikle tek yanlı ve çapı 1,5 cm'i geçen lenfadenopati

Kawasaki hastalığının en önemli sorunu olan koroner tutulumun klasik ölçütler arasında yer almaması dikkate değerdir. Klasik ölçütlerden en az dördünün görüldüğü hastalarda hekimin tanımı, deneyimine bağlı olarak, dördüncü günde veya daha önce de koyması mümkündür.

## Eksik (tam olmayan, atipik) Kawasaki Hastalığı

Eksik ya da atipik Kawasaki hastalığı, en az beş gündür süren ateş varlığında diğer beş tanı ölçütünden üç ya da daha azının bulunması durumudur. Bulguların olağandışı olmayıp yalnızca sayıca az olması nedeniyle "atipik" sözcüğünden kaçınmanın daha uygun olacağı düşünülür. Küçük çocuklarda eksik Kawasaki hastalığı ve koroner anevrizmaların büyük çocuklara göre daha sık görüldüğü göz önünde tutulduğunda, eksik Kawasaki hastalarında doğru tanı ve zamanında tedaviye başlanmasının ne denli önemli olduğu ortaya çıkar (7-9,11,12).

Eksik Kawasaki hastalığında en sık rastlanan bulgular uzamış ateş ve parmak uçlarında soyulmalar, en az rastlanan bulgu ise boyunda lenfadenopatidir (11). Ön üveyitin Kawasaki hastalığında göreceli sık bir bulgu olması nedeniyle, tanı sorununda hastaların yarıklı lambayla muayene edilmesi önerilmektedir (13).

Eksik Kawasaki hastalığının virüs enfeksiyonlarından ayırt edilmesi zor olabilir. Bu durumda bazı özellikler hekime yardımcı olabilir (6,9): AÇH ve CRP yüksekliği, Kawasaki hastalığında hemen her zaman varken virüs enfeksiyonlarında seyrek. AÇH ve CRP'nin hastalığın yedinci gününden sonra normale dönmesi, Kawasaki hastalığından çok, virüs hastalıklarını düşündürür. Trombosit ve akyuvar sayısı azlığıyla lenfosit baskınlığı, yaygın damar içi pıhtılaşmanın bulunmadığı durumlarda virüs enfeksiyonunu gösterir.

Konjonktivit ya da farenjitin eksüdal olması, ağız içi lezyonların birbirinden ayrı ayrı görülmesi, döküntülerin bül ya da veziküllü olması, yaygın lenfadenopati, Kawasaki hastalığıyla benzer özellikler gösteren başka bir hastalığı düşündürür. Bu durumda kızamık, adenovirüs, enterovirüs, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonları, kızıl, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu, boyunda bakteri lenfadeniti, ilaca bağlı aşırı duyarlık tepkimesi, Stevens-Johnson sendromu, juvenil romatoid artrit, leptospiroz, civaya bağlı aşırı duyarlık tepkimesi (akrodini) gibi hastalıklar mutlaka dışlanmalıdır. Ateş devam ettiği sürece hasta Kawasaki hastalığı yönünden her gün değerlendirilmelidir.

Tam olmayan Kawasaki hastalığının karışabileceği hastalıklardan adenovirüs enfeksiyonu için geliştirilmiş hızlı testlerden birinin ya da virüs kültürünün pozitif olması, adenovirüsün kalıcılık gösteren ve daha önce enfekte olmuş kişilerde zaman zaman yeniden etkinlik kazanan bir virüs olması nedeniyle Kawasaki hastalığını dışlatmaz.

Eksik Kawasaki hastalığının bulguları, juvenil romatoid artrit andırabilir. Aspirin dozunun azaltılmasından sonra ateş ve diğer bulguların alevlenmesi, juvenil romatoid artrit lehinedir. Ayrıca Kawasaki hastalığı kendini sınırlayan bir vaskülit olduğundan hastalığın 2-3 ayda iyileşmesi beklenir. Bu süreden sonra süren bulgular, hastada Kawasaki hastalığı dışında bir hastalık yönünde düşünülmelidir.

Ateşi süren altı aylıktan büyük sütçocuklarında, laboratuvar incelemesinde sistemik bir yangıyı gösteren bulgu varsa, ateş dışındaki ölçütler bulunmasa bile ekokardiyografi yapmak uygun olacaktır (7). Ateşi en az beş gündür sü-

ren, ancak tanı ölçütlerinin en çok üçünün bulunduğu hastalarda iki boyutlu ekokardiyografi ya da anjiyografiyle koroner bozukluk saptanması tanı koydurucudur (Şekil 1) (6,7). Koroner anevrizmaların hastalığın 10. gününden önce ortaya çıkması seyrek, ancak ekokardiyografi incelemesinde 10. günden önce damar çevresinde parlaklık görülebilir ve bu bulgu koroner arteriti düşündürür. Şiddetli olgularda myokart kasılması azalabilir.

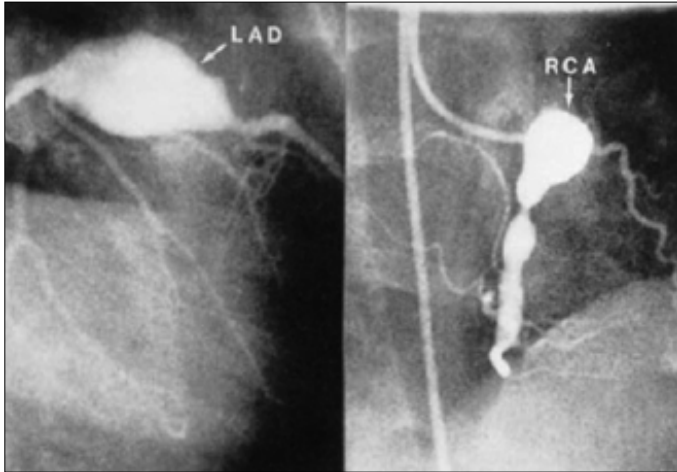
En az beş gündür ateşi olan, diğer ölçütlerden iki ya da üçünün bulunduğu bir çocukta, CRP 3.0 mg/dL'nin ve AÇH 40 mm/saat'in altındaysa, hasta günlük olarak, ateş yönünden ve ateşin düşmesi ertesinde, Kawasaki hastalığı için tipik olan el tırnakları çevresi, daha sonra ayak parmaklarındaki deri soyulmaları için izlenir. Soyulma saptanan hastalarda ekokardiyografi yapılır. Ekokardiyografide sol ön inen ya da sağ koroner atardamarın Z skoru 2.5'un üstünde, koroner atardamarlar Japon Sağlık Bakanlığı'nın anevrizma ölçütlerine uyuyor ya da Kawasaki hastalığını düşündüren diğer özelliklerden (damar çevresinde parlaklık, incelmeye, perikart efüzyonu, sol ön inen ya da sağ koroner atardamarın Z skorlarının 2-2.5 olması) en az üçü varsa inceleme Kawasaki hastalığı varlığı yönünde yorumlanır (6,7).

Koroner anevrizma tanısında, transtorasik ekokardiyografinin görüntü niteliğinin yeterli olmadığı durumlarda üç boyutlu koroner manyetik rezonans görüntüleme (MRG) seçeneği olabilir (14).

En az beş gündür ateşi olan, ateş dışındaki ölçütlerden iki ya da üçünün bulunduğu bir çocukta, CRP 3.0 mg/dL'nin ya da AÇH 40 mm/saat'in üzerindeyse yardımcı laboratuvar ölçütlerine başvurulur. Bu ek ölçütler, albüminin 3.0 g/dL'den düşük olması, yaşa göre anemi varlığı, alanin aminotransferaz yüksekliği, hastalığın yedinci gününden sonra trombosit sayısının 450,000/mm<sup>3</sup>'ten, kanda akyuvar sayısının 15,000/mm<sup>3</sup>'ten, idrarda akyuvar sayısının büyük büyütmede 10'dan çok olmasıdır (6-9).

Ek laboratuvar ölçütlerinden en az üçü varsa, Kawasaki hastalığı tedavisi başlanır ve ekokardiyografi yapılır. Daha az sayıda ek ölçütün bulunduğu hastalarda ekokardiyografi yapılır. Ekokardiyografi bulguları Kawasaki hastalığı yönünde yorumlanırsa hastaya tedavi başlanır. Ekokardiyografi bulguları Kawasaki hastalığını desteklemezse ve ateş azalıyorsa Kawasaki hastalığı olasılığı düşüktür. Ancak, ekokardiyografi incelemesi Kawasaki hastalığını desteklemezse ve ateş sürüyorsa ekokardiyografi tekrarı ve konuda deneyimli hekimlere danışım uygun olacaktır (6,7).

Boyunda tek yanlı lenfadenopati olan çocuklara genellikle antibiyotik verildiğinden, Kawasaki tanısı akla getirilmezse, gelişen bir döküntü, yanlı olarak ilaç tepkimesi olarak değerlendirilebilir. Steril pyürisi olan çocuklarda, diğer belirti ve bulgular da desteklediğinde, idrar yolu enfeksiyonu yanı sıra Kawasaki hastalığı da düşünülmelidir. Kawasaki hastalığı olan çocukların yaklaşık yarısında beyin omurilik sıvısında (BOS), normal protein ve şeker düzeyiyle birlikte



Şekil 1. Sol ön inen atardamarda (LAD) dev anevrizma, sağ koroner atardamarda (RCA) dev anevrizmayla birlikte ileri derecede daralma

tek çekirdekli hücre baskınlığı saptanmıştır. Bu çocuklara aseptik ya da kısmen tedavi edilmiş menenjit tanısı konup Kawasaki hastalığı atlanabilir (6).

## Tedavi

Tedavi akut evrede İVİG ve aspirinden oluşur. Akut evrede verildiğinde, İVİG'in koroner anevrizma oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, koroner bozuklukların önlenmesi için, Kawasaki hastalığı dışlanmadığı ve hastadaki belirti ve bulguları açıklayabilecek başka bir hastalık olasılığı düşünülmediğinde de, özellikle hastalığın ilk 10 gününde tedavi uygulanmalıdır. Bu durumda bazı hastalara gereksiz tedavi verilecek, ancak Kawasaki hastalığının neden olabileceği hastalanma ve ölüm önemli ölçüde engellenecektir (9).

**İVİG:** İVİG tedavisinin etki yolu tam anlaşılammıştır. Ancak sitokin üretiminin düzenlenmesi, bakteri süperantijenlerinin etkisiz kılınması, T hücrelerinin baskılayıcı etkinliğinin güçlendirilmesi ve antikor yapımının baskılanması yoluyla genel yangı karşıtı ve bağışıklık düzenleyici bir etkinlik sağladığı düşünülmektedir. İVİG, 2 g/kg olarak, 8-12 saat süren bir uygulamayla verilir. Uygulama öncesinde, toplardamar yoluyla 1 mg/kg (en çok 50 mg) difenhidramin yapılması olası alerjik tepkimeleri önleyebilir. Uygulama süresinin uzun tutulmasının nedeni, Kawasaki hastalarının önemli bir kısmında sol karıncık işlevinin azalması ve verilen İVİG miktarının kalp için önemli bir hacim yükü oluşturmasıdır. İVİG'in hastalığın 5-10. günleri arasında verilmesi önerilir (6). Beşinci günden önce uygulanan İVİG tedavisinin koroner anevrizma tehlikesini azaltmadığı ve ateşin sürmesi sonucunda yeniden İVİG verilmesi gerekeceği öne sürülmüştür (15). Ateşi ya da anevrizmayla birlikte sistemik yangı bulguları (CRP ve AÇH yüksekliği) olan hastalara, 10. günden sonra başvurulmuş olsa bile İVİG verilmelidir (7,9).

En az dört gündür ateşi olan ve beş ölçütün olduğu bütün hastalara İVİG verilmelidir. Ekokardiyografide koroner bozukluk saptanan hastalarda tanı ölçütü sayısı az olsa bile İVİG uygulanmalıdır (7-9).

Hastaların yaklaşık %10'unda İVİG tedavisine yanıtızsızlık görülür (8). Tedavi yanıtızsızlığı, İVİG verilmesinin tamamlanmasını izleyen 36 saatten sonra ateşin sürmesi ya da yeniden ortaya çıkması durumudur. Bu hastaların koroner anevrizma gelişimi açısından tehlike altında olması ve İVİG'in doz-yanıt eğrisi etkisi göstermesi nedeniyle, birçok uzman, İVİG tedavisinin yinelenmesini önermektedir. İkinci uygulamaya da yanıt vermeyen hastalarda üçüncü kez İVİG verilebilir (7-9).

İVİG canlı aşıların (kızamık-kızamıkçık-kabakulak ve suçiçeği) etkisini azaltabilir. Bu nedenle, uygulamayı izleyen 11 ay içinde yapılacak canlı aşılar, hastalığa yakalanma tehlikesi göz önünde bulundurularak ertelenmeli ya da İVİG'in verilmesinden 11 ay sonra tekrarlanmalıdır.

**Steroidler:** Bugün için Kawasaki hastalığı tedavisinde steroid kullanımı tartışmalıdır. Önceki çalışmalarda, korti-

kosteroidler tek olarak ya da salisilat eşliğinde uygulandığında koroner damar bozukluğu sıklığının arttığı gösterilmiştir. Steroidlerin koroner damar bozukluklarına etkisi açık değildir, ancak Kawasaki hastalığında, başta ateş olmak üzere yangıyla ilişkili belirti ve bulguları azalttığı bilinir. Kawasaki hastalığında aspirin ve İVİG tedavisine ek olarak kortikosteroid kullanımının, ateşin daha hızlı düşmesini, yangı belirteçlerinin daha çabuk düzelmesini ve hastanede kalma süresinin azalmasını sağladığı gösterilmiştir (16).

Günümüzde steroidlerin yalnızca, 2 ya da 3 kez İVİG tedavisi uygulanmış, ateşi süren, akut yangı belirteçleri yüksek düzeyde seyreden hastalarda kullanılabileceği düşünülmektedir (7-9,18). En çok kullanılan steroid olan metilprednizolon 30 mg/kg dozunda toplardamar yoluyla 2-3 saat sürede, günde bir kez, 1-3 gün verilir (7).

**Aspirin:** Kawasaki hastalığının tedavisinde yüksek dozda yangı karşıtı, düşük dozda trombosit karşıtı etkileriyle bütün hastalarda kullanımı önerilen ikinci ilaç aspirindir. İVİG'in aksine, aspirinin koroner anevrizma oluşumunu önlemede etkisi yoktur.

Aspirin tedavisine, İVİG'le birlikte, yüksek dozda (80-100 mg/kg/gün), günlük doz dörde bölünerek başlanır, ateşin düşmesinden 48-72 saat sonra günde bir kez verilen düşük doza (3-5 mg/kg/gün) geçilir. Toplam iki ay süreli aspirin tedavisi sonunda ekokardiyografide koroner damarların normal olduğu belgelenince uygulama sonlandırılır. Diğer bir uygulama, aspirinin, ateşin düşmesinden bağımsız olarak, hastalığın 14. gününe kadar yüksek dozda verilmesi, sonra düşük doza inilmesidir. Koroner bozukluk gelişen çocuklarda, aspirinin yaşam boyu düşük dozda verilmesi önerilir.

Dev (en az 8 mm çaplı) veya birden çok anevrizması ya da tromboz öyküsü olan çocuklarda, aspirine ek olarak varfarin kullanımı trombosit karşıtı etkiye katkı sağlayıcıdır. Varfarin tedavisinde 'INR'nin (uluslararası normalleştirilmiş oran) 2.0-3.0 arasında tutulması amaçlanır.

Yüksek dozda aspirin kullanılan çocuklarda suçiçeği ve influenza enfeksiyonuyla birlikte Reye sendromu görülme tehlikesi yüksektir. Aspirini düşük dozda kullananlarda Reye sendromu tehlikesinin derecesi bilinmemektedir. Bu nedenle, süregen aspirin tedavisinde olan bütün çocuklar gibi, Kawasaki hastalığı nedeniyle aspirin almakta olan çocuklar da yıllık influenza aşısı olmalıdır. Suçiçeği aşısından sonra, doğal enfeksiyon ertesinde görülmesine göre çok daha az oranda Reye sendromu gelişme olasılığı vardır. Bu nedenle, aşı kararı öncesinde, hastada aşı yan etkisi olarak ortaya çıkabilecek Reye sendromu ile suçiçeği geçirme riski tartışılmalıdır (17). Ayrıca Kawasaki hastalarında suçiçeği ya da influenza olması olası ateşli bir hastalık geçirme ya da bu hastalıkları geçiren kişilerle karşılaşma durumunda, aspirin kesilerek yerine dipiridamol (2-6 mg/kg/gün, üç eşit doza bölünerek) veya klopidogrel (1 mg/kg/gün, en çok 75 mg/gün) gibi başka bir trombosit karşıtı ilaç verilmelidir. Kawasaki hastalarında ibuprofenin, aspirinin trombositlere etkisini ortadan kaldıracığı unutulmamalıdır.

TNF- $\alpha$  baskılayıcıları (pentoksifilin, infliksimab), siklofosfamid, metotreksat ve koroner anevrizmalara karşı ab-siksimab gibi ilaçlar ve plazma değişimi, belli hasta kümelerinde yararlı olduğu bildirilen, ancak etkinlik ya da güvenirlilik düzeyleri konusunda yeterli çalışma olmaması nedeniyle günlük kullanıma girmemiş tedavi araçlarıdır.

Koroner tromboz gelişimi, Kawasaki hastalığında önde gelen ölüm nedenidir. Ekokardiyografide ya da klinik olarak böyle bir durum saptandığında, hasta derhal yoğun bakım birimine alınmalı, girişimsel kardiyoloji uzmanı ve kalp cerrahlarıyla birlikte, trombolitik tedavi ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü verilmeli ve koroner kan akımı sağlanmalıdır (6).

Trombolitik tedavide ilk seçenek olan doku plazminojen aktivatörü (DPA), toplardamar yoluyla 1.25 mg/kg verilme ertesinde, 0.1-0.5 mg/kg/saat hızıyla 6 saat süreyle uygulanır. Uygulama ertesinde hasta yeniden değerlendirilir. Trombolitik ilaç olarak streptokinaz kullanılacaksa, 30 dakikada 1,000-4,000 ünite/kg verilmesi ertesinde 1,000-1,500 ünite/kg/saat hızında uygulanmalıdır.

Bazı hastalara perkütan koroner anjiyoplasti, stent yerleştirimi ya da rotasyonel ablasyon uygulanması gerekebilir. Revaskülarizasyon için atardamar yamaları, toplardamar yamalarına yeğlenmektedir.

Kawasaki hastalarının uzun süreli izlemi, hastaların bulunduğu koroner iskemi tehlikesine göre değişir (7). Koroner atardamar değişikliği saptanmayan hastalar birinci, geçici koroner arter genişlemesi olan ve altı-sekiz haftada düzelen hastalar ikinci risk düzeyindedir. Bu hastalarda altı-sekiz haftalık ilaç tedavisi ve fiziksel etkinlik kısıtlaması yeterlidir. Üç-beş yıl aralarla kalp-damar riski değerlendirmesi uygundur. Girişimsel bir inceleme gerekmez.

Her ana koroner atardamar başına bir tek küçük ya da orta büyüklükte atardamar anevrizması olan hastalar üçüncü risk düzeyindedir. Bu hastalarda -en azından anevrizmanın gerilediği belgelenene değin düşük dozda aspirin kullanımı önerilir. On yaşından küçük hastalarda 6-8 haftadan sonra fiziksel etkinlik kısıtlaması gerekmez. On-yirmi yaşındakilerde fiziksel etkinlik ölçüsü, aralıklı myokart perfüzyonunun değerlendirildiği stres testi kılavuzluğunda belirlenir. Trombosit karşıtı ilaç alan hastaların, yakın temas gerektiren ya da yüksek etkinlikli sporlarla uğraşması önerilmez. Üçüncü risk düzeyinde bulunan hastaların yılda bir kez elektrokardiyografi ve ekokardiyografi, iki yılda bir myokart perfüzyonu stres testiyle izlemi ve kalp-damar risklerinin değerlendirilmesi uygundur.

Aynı koroner atardamarda bir tıkanmasız, geniş ya da dev anevrizma, birden çok ya da karmaşık anevrizmanın bulunduğu hastalar dördüncü risk düzeyindedir. Dev anevrizması olan hastalarda uzun süreli trombosit karşıtı tedaviye ek olarak varfarin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi gerekir. Varfarin tedavisinde INR'nin 2.0-2.5 arasında, düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinde Xa derişiminin 0.5-1.0 ünite/mL arasında tutulması amaçlanır. Kanama tehlikesi nedeniyle, yakın temas gerektiren ya da yüksek etkinlikli sporlardan kaçınılmalıdır. Fiziksel etkinliklere ilişkin diğer öneriler, stres testiyle myokart per-

füzyonu değerlendirmesine göre belirlenir. Bu hastalar yılda bir ekokardiyografi ve myokart perfüzyonu değerlendirilmesiyle izlenmelidir. Klinik ya da laboratuvar bulgular iskemi gösteriyorsa anjiyografi yapılmalıdır.

Koroner atardamar tıkanması beşinci risk düzeyini gösterir. Dev anevrizma sürüyorsa, uzun süreli düşük doz aspirine ek olarak, varfarin ya da düşük molekül ağırlıklı heparin verilir. Myokartın oksijen tüketimini azaltmak için  $\beta$ -bloker kullanılabilir. Kanama tehlikesi nedeniyle, yakın temas gerektiren, yüksek etkinlik ve ağırlık kaldırmalı sporlardan kaçınılmalıdır. Fiziksel etkinliklere ilişkin diğer öneriler, stres testiyle myokart perfüzyonu değerlendirilmesine göre belirlenir. Bu hastalar da yılda bir ekokardiyografi ve myokart perfüzyonu değerlendirilmesiyle izlenmeli, tedavi yaklaşımının belirlenmesi için anjiyografi yapılmalıdır.

## Prognoz

Tedavisiz bırakıldığında Kawasaki hastalıklı çocukların %15-%25'inde koroner atardamar anevrizması ya da genişlemesi gelişir (8). Akut evrede İVİG tedavisi bu oranı %5'in altına indirmektedir. Ateş ne kadar yükseksene ya da ne kadar uzun sürmüştü-özellikle 14. günden sonra anevrizma oluşma tehlikesi o denli çoktur.

Başlangıçta normal olan koroner atardamarlarda, zamanla sinsiyapısal değişimler olabilir. Öte yandan, koroner damarlar başlangıçtaki bir ayda normale, daha sonra bir bozukluk gelişme olasılığı çok düşüktür. Anevrizma saptanmamış hastaların yirmi yıla yaklaşan izleminde anevrizma gelişmediği görülmüştür. Ancak ekokardiyografide normal olsa bile, bu damarlarda endotel işlev bozukluğu, sertleşme, koroner akımda azalma gibi bozukluklar bulunabilir.

Koroner anevrizmalar, hastaların yarısında iki yıl içinde normal çapına dönmekte, ancak histopatolojik ve işlevsel bozukluk sürmektedir. Örneğin, bu damarlarda egzersiz ya da koroner damar genişleticilere yanıt yoktur. Ayrıca bu damarlar zamanla büküntülü biçim alabilir, darlık ve tromboz için zemin oluşturabilir. Anevrizması süren hastalar koroner daralma, tromboz ve tıkanma tehlikesi altındadır.

Dev anevrizmalarda damar çapının normale dönmesi beklenmez. Diğer anevrizmalara göre tromboz ve daralmaya daha yatkın olmaları nedeniyle, dev anevrizmalarda myokart enfarktüsü ve ölüm olasılığı yüksektir. Kawasaki hastalığına bağlı myokart enfarktüslerinin %70'den çoğu ilk yıl içinde ve genellikle uyarıcı hiçbir belirti ya da bulgu vermeden, aniden olmaktadır.

Kawasaki hastalığında ölümün en sık görüldüğü dönem, hastalığın 20-40. günleridir.

Kawasaki hastalığı % 1-3 oranında tekrarlayabilir. Tekrarlamalar ilk hastalıkla aynı yıl içinde olabileceği gibi, yıllar sonra da görülebilir (2).

## Korunma

Nedeni aydınlatılana değin Kawasaki hastalığından korunmak söz konusu olmayacaktır.

## Kaynaklar

1. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, et al. Ethnic differences in the incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002;360:1197-2002.
2. Rowley AH. Kawasaki syndrome. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, eds. *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 11. ed. Philadelphia: Mosby; 2004:323-35.
3. Brogan PA, Bose A, Burgner D, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002;86:286-90.
4. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989;84:666-9.
5. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005;191:499-502.
6. Newburger JW, Harmon WG, Lipschutz SE. Kawasaki Disease. Burg FD, ed. *Current Pediatric Therapy*, 18. ed. Philadelphia: Elsevier. 2006:497-503.
7. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease. 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. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
8. American Academy of Pediatrics. Kawasaki disease. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillen JA, ed. *Red Book – 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2006: 412-5.
9. Freeman AA, Shulman ST. Kawasaki disease: summary of the American Heart Association Guidelines. *Am Fam Physician* 2006; 74:1141-50.
10. Zilian F, Falcini F, Zancan L, et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2003;142:731-5.
11. Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:563-5.
12. Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Gidding SS, Duffy CE, Shulman ST. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. *J Pediatr* 1987;110:409-13.
13. Burns JC, Joffe L, Sargent RA, Glode MP. Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:258-61.
14. Greil GF, Stuber M, Botnar RM, et al. Coronary magnetic resonance angiography in adolescents and young adults with Kawasaki disease. *Circulation* 2002;105:908-11.
15. Muta H, Ishii M, Egami K. Early intravenous gammaglobulin treatment Kawasaki disease: The nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004;144:496-9.
16. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr* 2003;142:611-6.
17. Rowley AH, Shulman S. Kawasaki Disease. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17. ed. Philadelphia: Saunders. 2004:823-6.
18. Hashino K, Ishii M, Lemura M, et al. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *Pediatr Int* 2001;43:211-7.