



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Romatoloji Bölümü

23 Ekim 2023 Pazartesi

Uzm.Dr.Betül ÖKSEL

**DOÇ.DR. HAFİZE EMİNE SÖNMEZ
DR.ÖĞR.ÜYESİ NİHAL ŞAHİN**



OLGU

6 yaş 2 aylık

Erkek



YAKINMA

Ateş yüksekliği (10 gündür)

Gluteal bölgede döküntü, soyulma

Çilek dil

Ön servikal lenfadenopati

Tırnak diplerinde soyulma

ÖYKÜ

10 gün önce sağ kulakta ağrı, kusma ve ateş yüksekliği (38 civarı) olan hastamıza dış merkezde antibiyotik (amoksisilin klavulanik asit) tedavisi başlanmış.

4 gündür gluteal ve kasık bölgesinde; kaşıntısız, basmakla solan makülopapüler döküntü oluşmuş.

2 gündür çilek dili ve dudaklarında kuruluk varmış, sol servikal ön kısımda 1x2 cm yumuşak kıvamlı, ağrılı şişlik fark etmişler.

Hasta bu şikayetlerle hastanemiz çocuk acil servisine başvurdu.

ÖZGEÇMİŞ

- Prenatal: Özellik yok
- Natal: Miad, sezeryan ile 3500 gram olarak doğum
- Postnatal: Yenidoğan geçici takipnesi (TTN) nedeniyle 6 gün yoğun bakımda yatış
- Beslenme: İlk 5 ay sadece anne sütü almış, 2 yaşa kadar anne sütü ve ek gıda ile beslenmiş
- Aşılar: Tam ve aşı takvimine uygun
- Alerji: Bilinen alerji öyküsü yok
- Düzenli kullandığı ilaç: Yok

SOYGEÇMİŞ

- Anne: 36 yaşında, sağlıklı
- Baba: 39 yaşında, sağlıklı
- Akraba evliliği yok
- 1.Çocuk: Hastamız
- 2.Çocuk: 3 yaş kız sağlıklı
- 3.Çocuk: 8 aylık kız sağlıklı

FİZİK MUAYENE

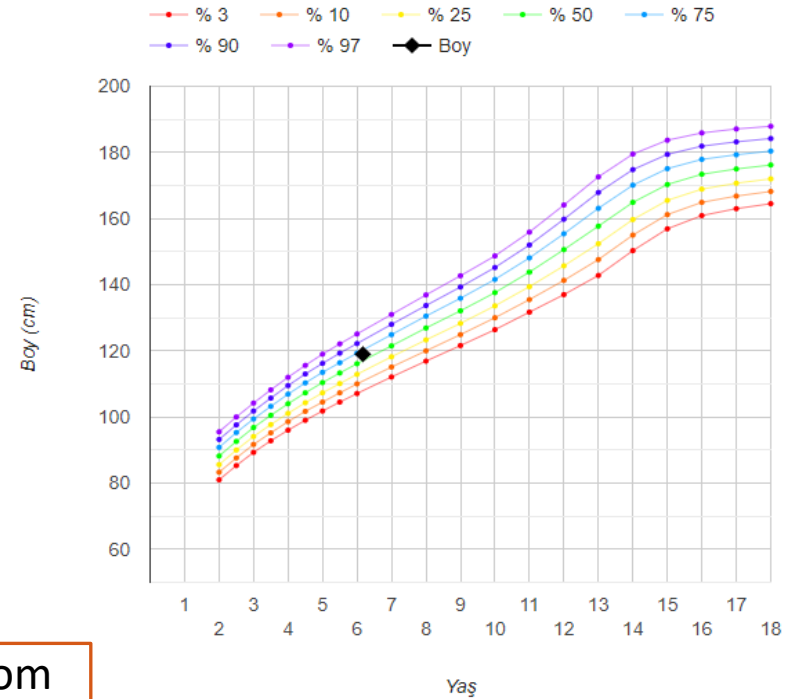
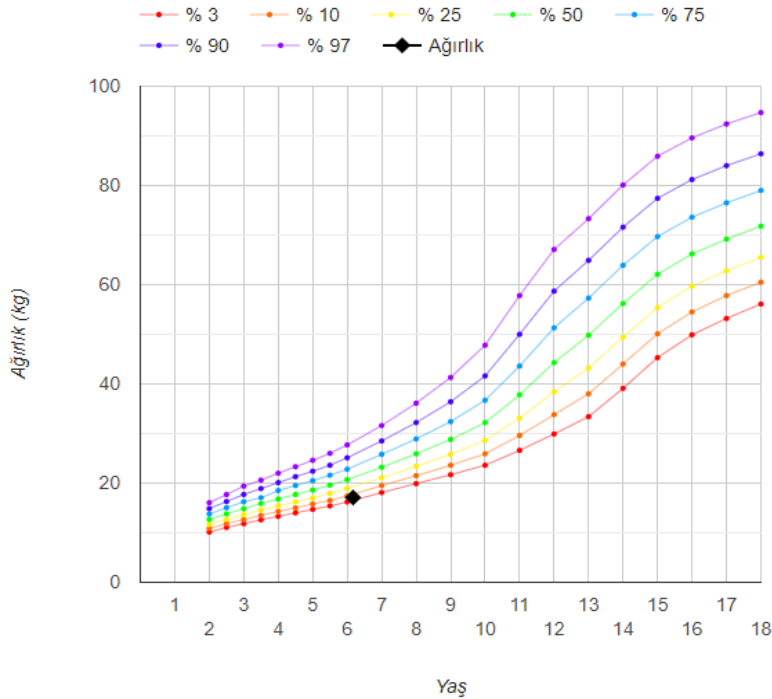
- Ateş: 38,3 C°
- KTA: 116 atım/dk (74-111 atım/dk)
- Solunum sayısı: 20 soluk/dk (18-24 soluk/dk)
- Kan basıncı: 90/60 mmHg (95p; 115/75 mmHg)
- SPO2: % 98

OKSOLOJİ

Ağırlık : 17,1 kg (-1.6 SDS, 5,4p)

Boy : 119 cm (0,42 SDS, 66,2p)

VKİ : 12,08 kg/m²



FİZİK MUAYENE

- Genel durum iyi.
- Cilt turgor normal. **Dudaklar çatlak ve kurumuş, çilek dil mevcut. Gluteal bölgede basmakla solan kızarıklık döküntü, tırnak diplerinde soyulma mevcut.**
- Saç ve saçlı deri doğal, kafa yapısı simetrik. **Sol ön servikal 1x2 cm mobil hafif ağırlıklı LAP mevcut.**
- Bilateral ışık refleksi var. Her yöne göz hareketleri doğal. Anizokori yok, pupiller izokorik. Konjonktivit yok.
- Orofarenks-tonsiller doğal.
- Her iki göğüs yarısı solunuma eşit katılıyor. Ral, ronkus yok.
- S1+ S2+ Ritmik. Üfürüm yok.
- Batın rahat. Defans, rebound yok. Organomegali yok.
- Haricen erkek. Ürogenital anomali yok.
- Meningeal irritasyon bulgusu yok. Bilinç açık.

LABORATUVAR

- WBC: $14,08 \times 10^3/\mu\text{L}$
- NEU: $7,800 \times 10^3/\mu\text{L}$
- LYM: $3,570 \times 10^3/\mu\text{L}$
- **EOS: $0,970 \times 10^3/\mu\text{L}$**
- RBC: $4,79 \times 10^6/\mu\text{L}$
- HGB: 12,2 g/dL
- HCT: 35 %
- **MCV: 71 fL**
- **PLT: $455 \times 10^3/\mu\text{L}$**

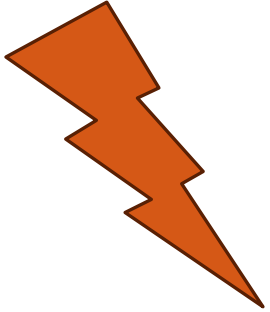
- AKŞ: 86,7 mg/dL
- Üre: 22,1 mg/dL
- Kreatinin: 0,38 mg/dL
- AST: 16,4 U/L
- ALT: 7,7 U/L
- Albumin: 42,1 g/L
- **Sodyum: 135 mmol/L**
- Klor: 100 mmol/L
- Potasyum: 4,36 mmol/L
- **CRP: 40,25 mg/L**
- **Sedimentasyon: 38 mm/h**

EK TETKİKLER

- APTT: 20.5 s
- PT: 11 s
- INR: 0.98
- İdrar: Normal
- İdrar kültürü: Üreme yok
- Kan kültürü: Üreme yok

- hs-Troponin T: 3,67 ng/L
- CK-MB Kütle (Serum): 1,29 ng/mL
- NT Pro - BNP (Serum): 156 ng/L
- Periferik yayma: Normal
- Solunum viral panel: Negatif

PATOLOJİK BULGULAR



Uzamış ateş, döküntü, servikal lenfadenopati

Kuru çatlamış dudak, çilek dil, tırnak diplerinde soyulma

Akut faz reaktanlarında yükseklik



ÖN TANILAR ?

KLİNİK İZLEM

Kawasaki ön tanısıyla servise yatırıldı. Kardiyoloji bölümü tarafından yapılan **Ekokardiyografisi normal**

2 gr/kg IVIG tedavisi (12 saatlik infüzyon)

Servise yatış sonrası ateş yüksekliği olmadı
Aspirin tedavisi 3 mg/kg/gün olarak devam edildi

Batın USG: Normal (safra kesesi hidrops görülmedi)

KAWASAKİ HASTALIĞI

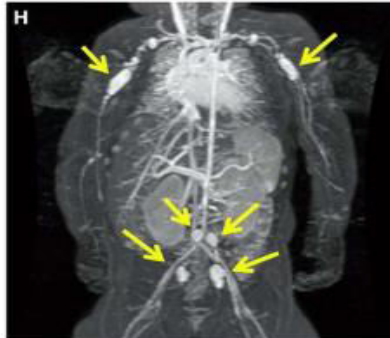
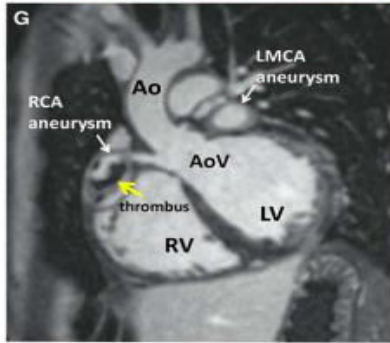
- 1967 'de Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından tanımlanmıştır.
- En sık 6 ay- 5 yaş arası görülen, kendini sınırlayan, sistemik çocukluk çağı vaskülitidir.
(Ülkemizde Henoch-Schönlein Purpurası 'ndan sonra 2. en sık vaskülit)
- Etiyopatogenezi henüz aydınlatılmamıştır.
(Enfeksiyöz ajan? Genetik yatkınlık?)

KAWASAKİ HASTALIĞI

TANI KRİTERLERİ:

Beş günü geçen ve başka bir neden ile açıklanamayan ateş varlığında;

1. Bilateral pürülan olmayan konjonktivit
2. Orofaringeal mukoza değişiklikleri (çatlamış dudaklar, çilek dil)
3. Periferik ekstremitelerde değişiklikleri (akut dönemde el-ayaklarda ödem/eritem, subakut dönemde periungual deskuamasyon)
4. Polimorfik döküntü (en yoğun gövdede ve nonveziküler)
5. Tek taraflı > 1.5 cm servikal lenf nodu

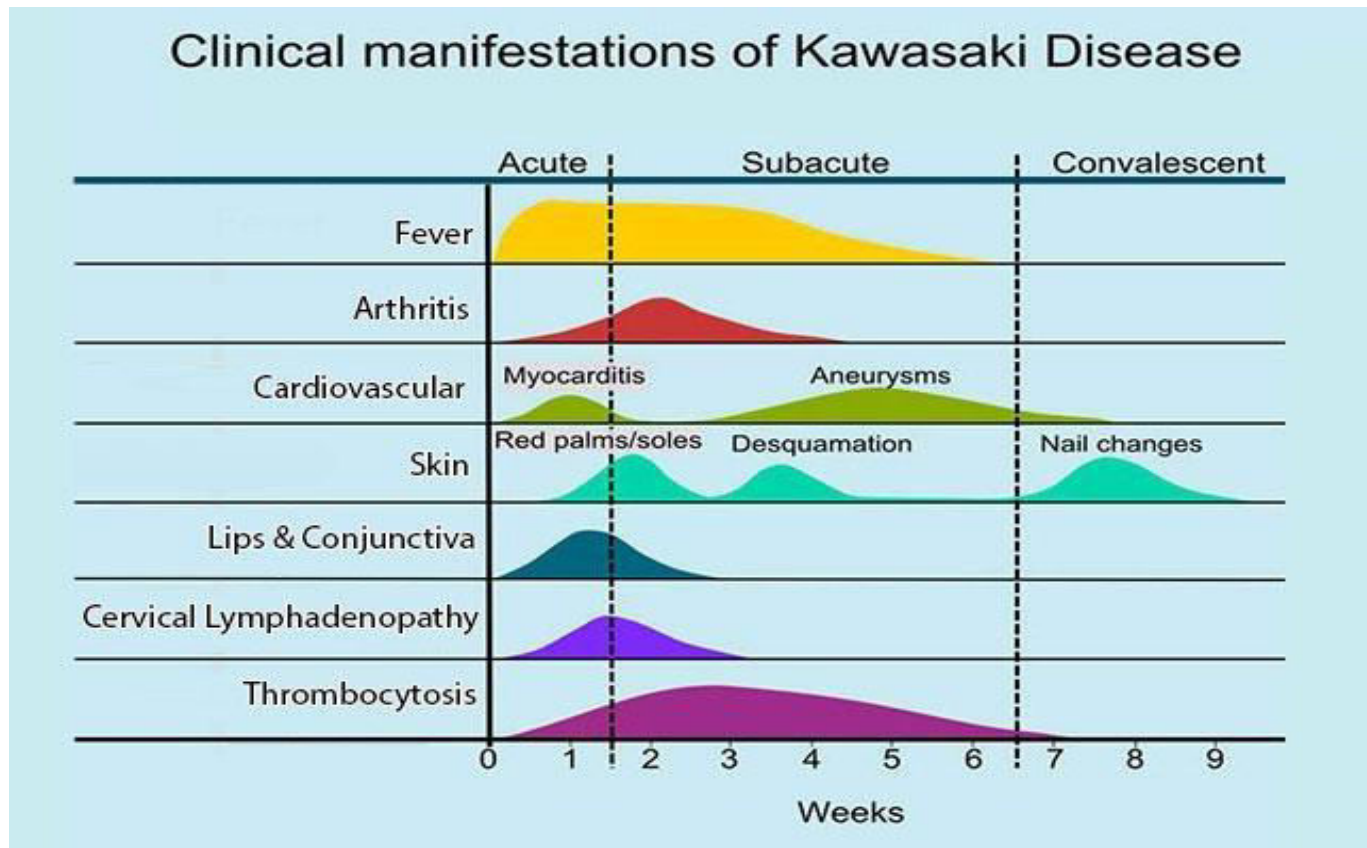


Kesin Tanı: 5 kriterden 4'ünün varlığı ile konulur

İnkomplet KH: Ateş + ≤ 3 klinik kriter

Atipik KH: klasik bulgular yanında normalde sık görülmeyen ciddi tutulumları olan hastaları tanımlar

KAWASAKI HASTALIĞI



KAWASAKİ HASTALIĞI

- Kawasaki hastalığında olguların %75-80'i hiçbir tedavi almasa bile sekelsiz iyileşir. Hastalığın tanımında yer alan kendi kendini sınırlayan vaskülit ifadesi ile kastedilen budur.
- Tedavisiz hastaların yaklaşık %20'sinde koroner arter anevrizması gelişir, tedavi ile bu oran %5'lere iner.
- Hastalığın başından itibaren kardiyak tutulum bulgusu olmayan hastalarda tanı anında, 2. haftada ve 6.haftada EKO kontrolü yapılması önerilir.
- Eğer koroner arterlerde problem saptanırsa ve özellikle koroner arter anevrizması gelişebileceği izlenimi veren hastalarda kontrol sıklığı hastayı takip eden kardiyoloğun kararına bırakılır.

KLİNİK İZLEM

•IVIG tedavisi bitiminde uykudan uyandıran frontal bölgeye lokalize şiddetli baş ağrısı ve fışkırır tarzda kusma şikayeti oldu. Ense sertliği yoktu.

Göz dibi bakısı normal

İlk muayenesinde ense sertliği olmayan hastanın izlemde ense sertliği oluştu. Ateş yüksekliği olmadı.

Kan basıncı normaldi.

Menenjit ön tanısıyla LP yapıldı, Beyin MR çekildi. Kültür alındıktan sonra Seftriakson antibiyotik tedavisi başlandı.

KLİNİK İZLEM

Beyin MR

- Akut enfarkt ve belirgin ensefalopati düşündürür bulgu saptanmadı.

Lomber Ponksiyon

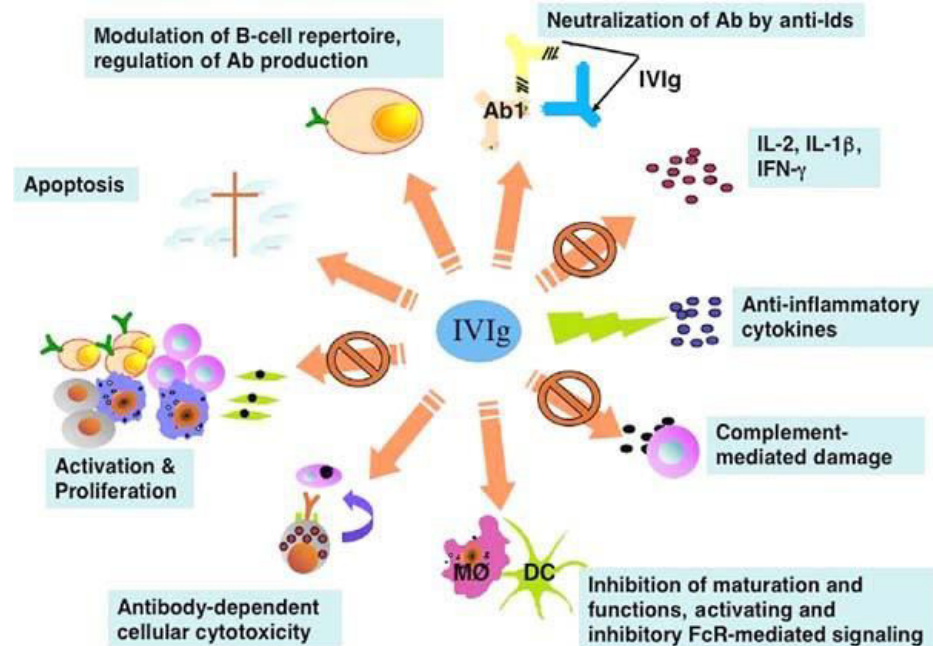
- Mikroskopik inceleme: 56 lökosit
- Glukoz (BOS) - 64 mg/dL (kan şekeri: 88)
- LDH (BOS) - 30 U/L
- Mikro Protein (BOS) - 20,6 mg/dL
- Menenjit/Ensefalit Paneli : Negatif
- BOS kültürü: Negatif

TANI :

IVIG SONRASI ASEPTİK MENENJİT

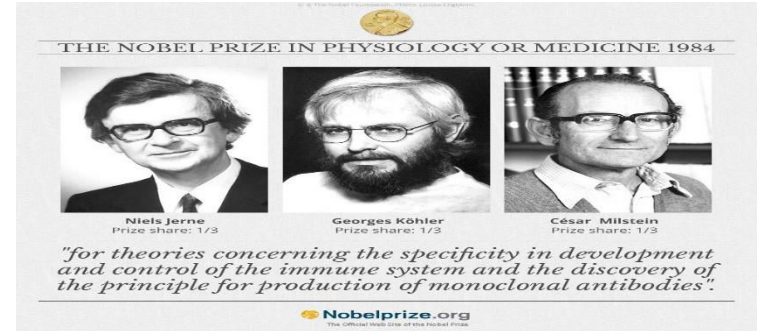
IVIG ETKİ MEKANİZMASI

- Etkisini Fc reseptörlerinin ekspresyon ve işlevlerinde değişiklik yaparak, sitokin ağı ve kompleman aktivasyonu ile etkileşerek, anti-idiotip antikolar, dentritik hücrelerde değişiklik yaparak, T ve B hücrelerinin uyararak, diferansiyon ve diğer işlevlerinde değişiklik yaparak göstermektedir.



IVIG KULLANIMI

- 1984 yılında Kohler, Milstein ve Jerne monoklonal antikor üretim keşfi ile Nobel ödülü almışlardır.
- 1990 yılında immünmodülasyon ve antikor yerine koyma endikasyonları ile IVIG kullanılmaya başlanmıştır.



IVIG KULLANIMI

- IVIG üretimi yaklaşık 9 ay sürmekte olup, en az 1000 bağışçı insan plazmasından üretilir.
- Preperatlar >%95 polivalant IgG içerir.
- Kullanmadan önce oda ısısında ve homojen olmalıdır.
- İnfüzyon 0,01 ml/kg/dk hızla başlamalı ve 15-30 dk aralarla hasta monitorize edilerek 0,08 ml/kg/dk'ya kadar infüzyon hızı arttırılır.
- Ürün 2-8°C'de 24-36 ay, 25°C ortamda 6-12 ay stabilizasyonunu korur.

FDA onaylı kullanım endikasyonları;

İTP

İmmun yetmezlikler

Kawasaki hastalığı

Erişkinlerde; Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati

Dermatomiyozit

IVIG YAN ETKİLER

- IVIG uygulamaları sırasında gözlenen yan etkilerin çoğu hafif ve geçicidir
- Baş ağrısı, sıcak basması, ateş, döküntü, halsizlik, bulantı, ishal, kan basıncı değişiklikleri ve taşikardi görülebilir.
- Yan etki %2-25 oranında görülmektedir.
- Hafif yan etkiler olduğunda parasetamol, bulantı için de antiemetik verilebilir.
- Ürtiker oluşumunda antihistaminik veya steroid uygulanabilir.

IVIG YAN ETKİLER

- Ciddi yan etkiler; genellikle altta risk faktörü olan ya da eşlik eden hastalığı olanlarda daha fazla görülmektedir. Bu nedenle hastalardan çok detaylı bir tıbbi öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır.
 - Akut böbrek yetmezliği
 - İnme
 - Miyokard enfarktüsü
 - Derin ven trombozu
 - Pulmoner emboli
 - Anafilaksi
 - Aseptik menenjit

Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration

Hedi Orbach ¹, Uriel Katz, Yaniv Sherer, Yehuda Shoenfeld

- IVIG güvenli bir tedavi olarak kabul edilmektedir
- Yan etki %1-81
- İçerikte farkı stabilize edici şekerler, protein içeriği, ph, partikül sayısı farklılık göstermektedir
- Baş ağrısı sık görülmektedir (%4,7-80)

Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration

Hedi Orbach¹, Uriel Katz, Yaniv Sherer, Yehuda Shoenfeld

- Tüm ticari preparatlarda yan etki görülebildiği için koruyucu ve stabilizatör maddelerle ilişkili bulunmamış
- Öne sürülen mekanizmalar
 - İmmunglobulin makroagregatları tarafından tetiklenen kompleman sistemi
 - Ig G'nin kan beyin bariyerini geçmesi ve eozinofilik pleositoz ile gösterilen, lokal immun reaksiyonu aktive etmesi
 - Meningeal damarların endotelinin Ig G ve antijenik belirteçlerin etkileşimi ile inflamatuvar sitokinlerin salınımı

Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration

Hedi Orbach ¹, Uriel Katz, Yaniv Sherer, Yehuda Shoenfeld

- Böbrek yetmezliği
- Tromboembolik olaylar (serobrovasküler olay, DVT)
- Nörolojik (baş ağrısı, aseptik menenjit)
- Hematolojik (nötropeni, otoimmün hemolitik anemi)
- Dermatolojik (%0.4-6)--- geçici ürtiker, makülopapüler döküntü, kaşıntı, egzema, eritema multiforme, peteşi, mukozal ülserler ...)
- Psödohiponatremi
- Artrit (diz ve bileklerde geçici, kısa süreli ağrı)
- Pulmoner komplikasyonlar (pulmoner ödem)

[Pediatr Rheumatol Online J](#) 2011; 9: 28.

Published online 2011 Sep 14. doi: [10.1186/1546-0096-9-28](#)

PMCID: PMC3189389

PMID: [21917158](#)

Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease

[Yasushi Kemmotsu](#),^{✉1} [Tomotaka Nakayama](#),¹ [Hiroyuki Matsuura](#),¹ and [Tsutomu Saji](#)¹

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ► [PMC Disclaimer](#)

Kawasaki hastalığı olan 384 hastanın 4'ünde aseptik menenjit gelişti (IVIG sonrası 48 saat içinde)
3 hasta baş ağrısı, 1 hasta irritabilite ve kusma vardı. FM'de MiK (+)
BOS beyaz küre 22-1248 μ L, BOS glukoz normal
BOS kültür: üreme olmadı
1-2 gün içinde nörolojik semptomlar ve ateş geriledi
Komplikasyon gelişmedi

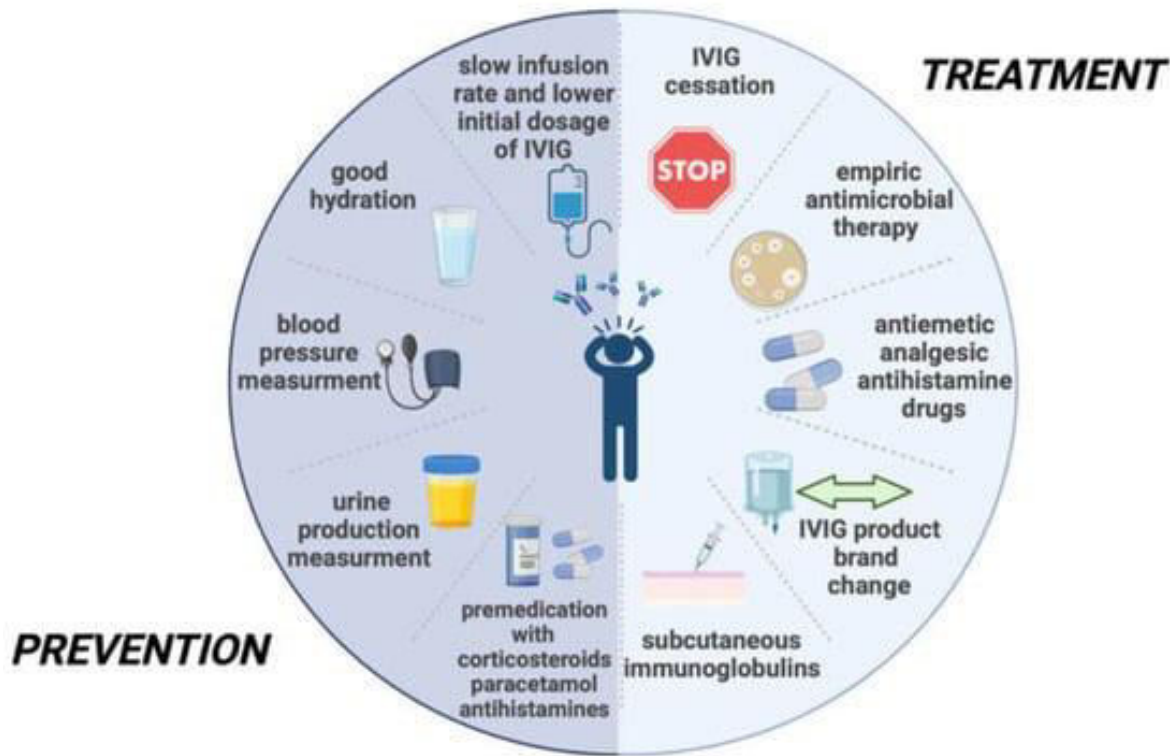
A comparison between IVIG- and KD-induced meningitis

	Meningitis due to IVIG	Meningitis due to KD
Appearance	Within 48 hrs after IVIG	Early in the stage, before IVIG
Clinical findings	Typical meningeal signs	Can lack meningeal signs
CSF findings	Polynuclear cell predominance	Mononuclear cell predominance
Effective therapy	No special therapy	Therapy for KD

IVIG = intravenous immunoglobulin; KD = Kawasaki disease; CSF = Cerebrospinal fluid.

- IVIG tedavisi ilişkili menenjit; IVIG den sonra 48 saat içinde görülür, tipik menenjit klinik bulguları daha baskındır, BOS'ta pleositoz görülür.

IVIG ilişkili aseptik menenjit önleme ve tedavi önerileri



Katz, Uriel, et al. "Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy." *Autoimmunity reviews* 6.4 (2007): 257-259.

KLİNİK İZLEM

Hastanın izleminin 3. gününde baş ağrısı şikayeti geriledi, ense sertliği kayboldu.

Herhangi bir nörolojik komplikasyon gelişmedi.

Kültür sonuçları çıkana kadar antibiyotik tedavisine devam edildi.

•Kontrol ekokardiyografi normaldi.

•Aspirin tedavisi devam edilerek taburcu edildi.

EVE GÖTÜRÜLECEK MESAJ



- ❖ Uzamış ateşi (> 5 gün) olan hastalarda Kawasaki Hastalığı ayırıcı tanıda düşünölmelidir.
- ❖ IVIG verilen hastalar yakın takip edilmeli, olası yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.



“EY YÜKSELEN YENİ NESİL!
İSTİKBAL SİZSİNİZ. CUMHURİYETİ BİZ KURDUK, ONU YÜKSELTECEK VE
YAŞATACAK SİZSİNİZ.”

M. Kemal Atatürk

DİNLEDİĞİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER ...

KAYNAKLAR

- Alanođlu, Güçhan. "ÖZGÜN OLMAYAN İMÜNOGLOBİLİN KULLANIMI." THD 2007: 7.
- Yeşil, E. (2022). Akılcı ilaç kullanımı: Çocuklarda İVİG kullanım ilkeleri
- Somer, A., N. Salman, and I. Yalçın. "Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Genişletilmiş 3." Baskı İstanbul 27 (2018): 375-90
- [fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/immune-globulins](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/immune-globulins)
- Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. Clin Rev Allergy Immunol. 2005;29(3):173-184. doi:10.1385/CRIAI:29:3:173
- Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. Pediatr Rheumatol Online J. 2011;9:28. Published 2011 Sep 14. doi:10.1186/1546-0096-9-28