

## *Epidemiological and Clinical Characteristics of Kawasaki Disease in Mazandaran*

Mahboube Jafari Sarouei<sup>1</sup>,  
Mahsa Kamali<sup>2</sup>,  
Fahimeh Ghasemi Charati<sup>2</sup>,  
Leila Shahbaznejad<sup>1</sup>,  
Azin Hajjalibeig<sup>3</sup>,  
Seyedeh-Kiana Razavi-Amoli<sup>4</sup>,  
Mohammad Sadegh Rezai<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> MSc in Nursing, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>3</sup> Pediatrician, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> Medical Student, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>5</sup> Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 12, 2022 ; Accepted August 3, 2022)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Kawasaki is an acute childhood vasculitis of unknown cause that if left untreated can cause coronary aneurysms in 25% of cases. The disease is reported as the leading cause of acquired heart disease in children in developed countries. The purpose of this study was to investigate the epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in northern Iran.

**Materials and methods:** In this descriptive-analytic review study, all registered cases of Kawasaki disease in Mazandaran province between 2007 and 2019 were investigated. Epidemiological, demographic, clinical, periodical tests, risk factors, disease burden, complications, and follow-up information were collected. Data analysis was done applying descriptive statistics, Chi-square test, and logistic regression.

**Results:** The data of 136 children with Kawasaki disease were assessed. Clinical symptoms were found to be significantly different between children with complete and incomplete Kawasaki disease ( $P < 0.001$ ). Most children with complete and incomplete Kawasaki disease had heart disease (63.2% and 75.5%, respectively), and coronary artery disease (52.6% and 58.2%, respectively) but no significant differences were found between the two groups in terms of cardiovascular involvement ( $P > 0.05$ ). Multivariate regression analysis showed that fever for more than 5 days is a predictor of coronary artery involvement ( $P = 0.001$ ).

**Conclusion:** The study showed that fever for more than 5 days is a risk factor for heart and coronary artery involvement as one of the complications leading to death in these children. Therefore, accurate control of fever and heart examinations are important in children with symptoms of Kawasaki disease.

**Keywords:** Kawasaki disease, children, skin rash, vasculitis

**J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (212): 97-106 (Persian).**

**Corresponding Author:** Mohammad Sadegh Rezai - Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: drmsrezai@yahoo.com)

## بررسی خصوصیات اپیدمیولوژیک و بالینی بیماری کاوازاکی در مازندران

محبوبه جعفری ساروئی<sup>1</sup>

مهسا کمالی<sup>2</sup>

فهیمه قاسمی چراتی<sup>2</sup>

لیلا شهبازنژاد<sup>1</sup>

آذین حاجی علی بیگ<sup>3</sup>

سیده کیانا رضوی آملی<sup>4</sup>

محمدصادق رضایی<sup>5</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** کاوازاکی یک واسکولیت حاد دوران کودکی با علت ناشناخته است که در صورت عدم درمان، در 25 درصد موارد می‌تواند منجر به آنوریسم کرونر شود. این بیماری علت اصلی بیماری قلبی اکتسابی در کودکان کشورهای توسعه یافته است. هدف از انجام این مطالعه بررسی خصوصیات اپیدمیولوژیک و بالینی بیماری کاوازاکی در مازندران بود. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه توصیفی-تحلیلی مرور پرونده، تمامی موارد ثبت شده بیماری کاوازاکی از سال 1386-1398 در استان مازندران مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات اپیدمیولوژیک، دموگرافیک، بالینی، آزمایشات دوره‌ای، ریسک فاکتورها، بار بیماری، عوارض و پیگیری بیماران توسط نرم‌افزار جمع‌آوری شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با آمار توصیفی و آزمون کای دو و رگرسیون لجستیک انجام شد.

**یافته‌ها:** اطلاعات 136 کودک مورد بررسی قرار گرفت. کودکان مبتلا به کاوازاکی کامل و ناکامل از نظر علائم بالینی تفاوت معنی‌داری داشتند ( $P < 0/001$ ). اغلب کودکان مبتلا به کاوازاکی کامل و ناکامل به ترتیب 63/2 درصد و 75/5 درصد درگیری قلبی و 52/6 درصد و 58/2 درصد درگیری عروق کرونر داشتند اما تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر درگیری قلبی و عروق کرونر یافت نشد ( $P > 0/05$ ). نتایج رگرسیون چند متغیره نشان داد مدت زمان تب بیش‌تر از 5 روز به عنوان یک پیش‌بینی‌کننده درگیری عروق کرونر مطرح می‌شود ( $P = 0/001$ ).

**استنتاج:** نتایج نشان داد تب بیش‌تر از 5 روز به عنوان ریسک فاکتور درگیری قلبی و عروق کرونر به عنوان یکی از عوارض منجر به مرگ این بیماری در کودکان گزارش شده است. لذا کنترل دقیق تب و بررسی‌های قلبی در کودکان با علائم بیماری کاوازاکی اهمیت دارد.

**واژه‌های کلیدی:** بیماری کاوازاکی، کودکان، بثورات جلدی، واسکولیت

### مقدمه

بیماری کاوازاکی یکی از شایع‌ترین واسکولیت‌های دوران کودکی است که به صورت عمده عروق متوسط را تحت تأثیر قرار می‌دهد و می‌تواند منجر به عوارض جدی قلبی و عروقی شود. درمان سریع و به موقع

E-mail: drmsrezaii@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** محمدصادق رضایی - ساری: بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی، مرکز تحقیقات عفونی اطفال

1. استاد بار، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. کارشناسی ارشد پرستاری، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. متخصص کودکان، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5. استاد، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1401/1/23 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1401/2/21 تاریخ تصویب: 1401/5/12

بیماری می تواند از بروز عوارض پیشگیری کند (1،2). علت بیماری کاوازاکی مبهم می باشد به همین دلیل هیچ تشخیص قطعی برای این بیماری وجود ندارد. عوامل محیطی به عنوان محرک بیماری کاوازاکی مطرح شده اند و شواهد نشان می دهد که این بیماری به احتمال زیاد ناشی از مسیر مشترک میکروبی، عفونی و عوامل محیطی است که باعث ایجاد عفونت در افراد مستعد از نظر ژنتیکی می شود (3،4). مطالعات اپیدمیولوژیک در طول چند دهه گذشته، بروز بیماری کاوازاکی در ایالات متحده را با رشد ثابت یا با اندکی افزایش گزارش کرده اند (5،6) و برعکس، کشورهایی مانند ژاپن، کره و استرالیا به طور مداوم افزایش بروز را گزارش کرده اند (7،8). هم چنین بروز بیماری کاوازاکی در کشورهای غربی بین یک دهم تا یک بیستم کم تر از کشورهای آسیایی است و حتی در دهه های اخیر ثابت مانده است (9).

این بیماری اغلب، شیرخواران و کودکان با سنین کمتر از 5 سال را مبتلا می سازد (10). بیماری کاوازاکی علت اصلی بیماری قلبی کودکان در آمریکای شمالی، اروپا و ژاپن است (3،9). در 20 تا 25 درصد بیماران درمان نشده، بیماری منجر به درگیری عروق کرونر می شود و عوارض شامل میوکاردیت، درخشندگی (Shining) عروق کرونر، عدم باریک شدن تدریجی کرونر (Lack of tapering)، اکتازی و آنوریسم عروق کرونر می شود که درمان سریع و به موقع بیماری می تواند از بروز عوارض پیشگیری کند. به طور کلی بیماری به دو دسته کامل و ناکامل تقسیم می شود و تشخیص بر اساس مجموعه ای از علائم بالینی می باشد، از جمله تب پنج روزه یا بیش تر با حداقل چهار علامت از پنج علامت زیر: (1) التهاب دو طرفه ملتحمه، (2) لنفادنوپاتی گردنی، (3) بثورات پوستی چند شکلی، (4) تغییرات در لب ها یا مخاط دهان و (5) تغییرات اندام های انتهایی. زمانی که بیماران ویژگی های بالینی کلاسیک را نشان ندهند، اما یافته های آزمایشگاهی معمولاً با بیماری کاوازاکی مرتبط باشد و تشخیص جایگزین معقولی وجود نداشته

باشد، گفته می شود که کاوازاکی ناکامل است (11). بسته به تعداد تظاهرات بالینی، در صورتی که بیماران حداقل 4 علامت بالینی علاوه بر تب را برای حداقل 5 روز داشته باشند، به عنوان مبتلا به بیماری کاوازاکی کامل طبقه بندی شده و در صورتی که تنها دو یا سه علامت بالینی علاوه بر تب را داشتند، به عنوان کاوازاکی ناکامل طبقه بندی می شوند (12).

سیر بالینی بیماری کاوازاکی به سه مرحله حاد، تحت حاد و بهبودی تقسیم می شود. فاز تحت حاد تا 6 هفته بعد از شروع تب ادامه می یابد. در بیماران با آسیب عروق کرونر در طی فاز تحت حاد و اوایل فاز بهبودی، بیشترین خطر مرگ ناگهانی به دنبال ترومبوز حاد عروق کرونر وجود دارد و فاز بهبودی زمانی که تمامی نشانه ها و علائم کلینیکی ناپدید و مارکهای التهابی طبیعی می شوند یعنی حدوداً 6 تا 8 هفته بعد از شروع بیماری آغاز می شود (13).

با توجه به این که تغییرات قومی و جغرافیایی در بروز بیماری کاوازاکی گزارش شده است (9،14) و دانستن اپیدمیولوژی واقعی بیماری کاوازاکی امکان شناسایی الگوهای جدید یا تغییر در بروز بیماری را فراهم می کند و از طرفی پی بردن به پاتوفیزیولوژی یا عوامل خطر، می تواند به پیشگیری از عوارض قلبی آن کمک کند، مطالعه حاضر با هدف ثبت و پیگیری خصوصیات اپیدمیولوژیک و بالینی بیماری کاوازاکی در مازندران انجام شد.

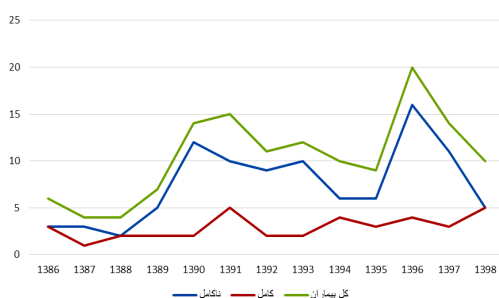
## مواد و روشها

این مطالعه توصیفی تحلیلی با استفاده از مرور پرونده بیماران مبتلا به کاوازاکی، بررسی خصوصیات اپیدمیولوژیک و بالینی این بیماری را از سال 1386-1398 در استان مازندران سنجیده است. در این مطالعه تمامی موارد ثبت شده مبتلا به بیماری کاوازاکی به روش سرشماری تحت بررسی قرار گرفتند. داده های اپیدمیولوژیک، دموگرافیک، بالینی، آزمایشات دوره ای، ریسک فاکتورها، عوارض و پیگیری بیماران با استفاده

نمودار شماره 1، ترند دوازده ساله بیماری کاوازاکی و انواع آن (کامل، ناکامل) در استان مازندران به تفکیک سال بستری نشان می‌دهد. سال 1396 بیشترین آمار مربوط به بیماری کاوازاکی ثبت شده است (20 نفر).

جدول شماره 1: اطلاعات دموگرافیک بیماران بستری با تشخیص بیماری کاوازاکی در استان مازندران طی دوره 12 ساله از سال 1386 الی 1398

| متغیر      | تعداد (درصد) |
|------------|--------------|
| سن         |              |
| بک سال <   | 26 (19/1)    |
| 1-5 سال    | 96 (70/6)    |
| 5 سال >    | 14 (10/3)    |
| جنسیت      |              |
| پسر        | 83 (61/0)    |
| دختر       | 53 (39/0)    |
| محل سکونت  |              |
| روستایی    | 99 (72/8)    |
| شهری       | 37 (27/2)    |
| تعداد قل   |              |
| یک         | 130 (95/6)   |
| دو         | 6 (4/4)      |
| فصل بستری  |              |
| بهار       | 52 (38/2)    |
| تابستان    | 25 (18/4)    |
| پاییز      | 27 (19/9)    |
| زمستان     | 32 (23/5)    |
| نوع زایمان |              |
| طبیعی      | 20 (14/7)    |
| سزارین     | 108 (79/4)   |
| نامشخص     | 8 (5/9)      |



نمودار شماره 1. ترند 12 ساله بیماری کاوازاکی و انواع آن در استان مازندران به تفکیک سال بستری

بر اساس یافته‌های این مطالعه، کودکان مبتلا به بیماری کاوازاکی کامل و ناکامل، به ترتیب 63/2 درصد و 75/5 درصد درگیری قلبی و 52/6 درصد و 58/2 درصد درگیری عروق کرونر داشتند (جدول شماره 2). جهت بررسی این ارتباط ریسک فاکتورهایی هم چون سن (کمتر از یک سال)، جنسیت (پسر)، مدت زمان تب تا تشخیص (بیشتر از 5 روز)، نوتروفیلی (55

از سامانه و نرم افزار ثبت بیماران مبتلا به کاوازاکی که به شکل ساده‌ای برای ورود اطلاعات طراحی شده بود، جمع‌آوری شدند و توسط کارشناسان آموزش دیده ثبت شدند.

آنالیز داده‌ها با نرم افزار SPSS نسخه 22 انجام شد. داده‌های کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد و داده‌های کیفی به صورت فراوانی و درصد گزارش شدند. برای مقایسه میانگین داده‌های کمی بین زیرگروه‌های انواع بیماری کاوازاکی، درگیری قلبی و درگیری عروق کرونری، در صورت برخورداری از نرمالیتی از آزمون تی مستقل و در صورت عدم نرمالیتی از آزمون من ویتنی یو استفاده شد. برای مقایسه داده‌های کیفی بین زیرگروه‌های مختلف از آزمون مربع کای استفاده شد. از آزمون رگرسیون لجستیک برای تعیین ریسک فاکتورهای درگیری کرونری استفاده شد و سطح معنی‌داری کم‌تر از 0/05 در نظر گرفته شد.

مطالعه حاضر در معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت جمهوری اسلامی ایران به شماره مجوز 700/د/5085 تصویب شد. ضمناً این مطالعه براساس طرح مصوب در کمیته اخلاق معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران دارای کد اخلاق به شماره (IR.MAZUMS..REC.1397.2759) می‌باشد. محرمانه ماندن اطلاعات شخصی اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد و این مهم از طریق نوع ثبت و سطح دسترسی در این طرح تضمین شد. نتایج بدون ذکر نام و فقط به صورت کلی بیان شد و اطلاعات ثبت شده در اختیار هیچ شخص یا سازمانی قرار نگرفت.

## یافته‌ها

در مطالعه حاضر، اطلاعات 136 کودک مبتلا به بیماری کاوازاکی مورد بررسی قرار گرفت. 83 پسر (61 درصد) و 53 دختر (39 درصد) مبتلا به بیماری کاوازاکی بودند. میانگین سنی کودکان  $32/22 \pm 24/89$  ماه و دامنه تغییرات 2-150 ماه بود (جدول شماره 1).

0/2 وارد آنالیز رگرسیون چند متغیره شدند. ارتباط بین ریسک فاکتورها با نوع بیماری کاوازاکی، درگیری قلبی و درگیری عروق کرونر در کودکان مبتلا به بیماری کاوازاکی نشان می‌دهد. (جدول شماره 3). طبق

درصد  $\geq 40$ ، هیپوناترمی ( $< 135$ )، هاپوآلبومینمی ( $\leq 3$ ) و وضعیت بیماری (مقاوم به درمان) وارد مدل آنالیز رگرسیون تک متغیره شدند. سپس متغیرها با P کم‌تر از

جدول شماره 2: مقایسه فراوانی علائم بالینی بیماران بر اساس نوع بیماری کاوازاکی در بیماران بستری با تشخیص بیماری کاوازاکی در استان مازندران طی دوره 12 ساله از سال 1386 الی 1398

| سطح معنی داری | نوع بیماری کاوازاکی                |                                       | متغیر              |
|---------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
|               | کامل (N=38 (27/9))<br>تعداد (درصد) | نا کامل (N=98 (72/1))<br>تعداد (درصد) |                    |
| * < 0/001     | (65/8)25                           | (24/5)24                              | دارد               |
| * < 0/001     | (94/7)36                           | (45/9)45                              | دارد               |
| * < 0/001     | (68/4)26                           | (16/3)16                              | دارد               |
| * < 0/001     | (94/7)36                           | (38/8)38                              | دارد               |
| * < 0/001     | (97/4)37                           | (52/0)51                              | دارد               |
|               | 0                                  | (1/0)1                                | کروژ <             |
|               | (57/9)22                           | (42/9)42                              | 5-8 روز            |
| ** 0/474      | (39/5)15                           | (52/0)51                              | 8 روز >            |
|               | (2/6)1                             | (4/1)4                                | نا مشخص            |
| ** 0/268      | (5/3)2                             | (6/1)6                                | ندارد              |
|               | (84/2)32                           | (90/8)89                              | دارد               |
|               | (10/5)4                            | (3/1)3                                | نا مشخص            |
| * 0/172       | (29/4)10                           | (42/7)41                              | $\geq 450000$ Plt  |
| * 0/030       | (57/6)19                           | (36/1)35                              | $\geq 15000$ WBC   |
| ** 0/612      | (93/7)30                           | (96/5)83                              | $\geq 30$ ESR      |
| ** 0/711      | (31/2)10                           | (34/8)30                              | $\geq 100$ ESR     |
| * 0/766       | (81/5)22                           | (78/8)67                              | مثبت CRP           |
| * 0/394       | (5/9)2                             | (11/0)9                               | ادار $\geq 10$ WBC |
| ** 1/000      | (3/2)1                             | (4/3)3                                | Alb $\leq 3$       |
| * 0/640       | (34/3)12                           | (29/9)23                              | $\geq 40$ SGPT     |
| * 0/150       | (63/2)24                           | (75/5)74                              |                    |
| * 0/559       | (52/6)20                           | (58/2)57                              |                    |

\*: آزمون کای دو ، \*\*: آزمون دقیق فیشر

جدول شماره 3: ارتباط ریسک فاکتورها با نوع بیماری کاوازاکی، درگیری قلبی و درگیری عروق کرونر در بیماران بستری با تشخیص بیماری کاوازاکی در استان مازندران طی دوره 12 ساله از سال 1386 الی 1398

| سطح معنی داری | OR [95% CI]         | متغیر                         |
|---------------|---------------------|-------------------------------|
| 0/045         | 5/22 [1/03-26/31]   | یک سال <                      |
| Ref.          | Ref.                | یک سال >                      |
| 0/080         | 2/27 [0/91-5/66]    | پسر                           |
| Ref.          | Ref.                | دختر                          |
| 0/366         | 1/63 [0/60-4/41]    | 5 روز >                       |
| Ref.          | Ref.                | 5 روز <                       |
| 0/114         | 12/33 [0/55-277/22] | ترومبوسیتونی ( $< 150000$ )   |
| Ref.          | Ref.                | بله                           |
| 0/078         | 2/69 [0/89-8/11]    | نوتروفیلی $\geq 55\%$         |
| Ref.          | Ref.                | خیر                           |
| 0/052         | 6/37 [0/98-41/29]   | 5 روز >                       |
| Ref.          | Ref.                | 5 روز <                       |
| 0/441         | 1/95 [0/36-10/63]   | پسر                           |
| Ref.          | Ref.                | دختر                          |
| 0/857         | 1/41 [0/04-56/69]   | هیپوآلبومینمی (Alb $\leq 3$ ) |
| Ref.          | Ref.                | خیر                           |
| 0/777         | 1/29 [0/22-7/41]    | $\geq 40$ ALT (SGPT)          |
| Ref.          | Ref.                | $< 40$                        |
| 0/355         | 10/44-11/10 [2/21]  | هایپوناترمی (Na $< 135$ )     |
| Ref.          | Ref.                | بله                           |
|               |                     | خیر                           |
| 0/001         | 5/93 [2/05-17/16]   | 5 روز >                       |
| Ref.          | Ref.                | 5 روز <                       |
| 0/014         | 3/09 [1/25-7/67]    | $\geq 40$ ALT (SGPT)          |
| Ref.          | Ref.                | بله                           |
|               |                     | خیر                           |

آنالیز رگرسیون چند متغیره، سن کودک کم تر از یک سال می تواند ابتلا به کوازاکی کامل یا ناکامل تبیین نماید ( $P=0/045$ ). هم چنین سطح ALT بیش تر از 40 ( $P=0/014$ ) و مدت زمان تب تا تشخیص بیش تر از 5 روز ( $P=0/001$ ) می تواند درگیری عروق کرونر را تبیین کنند.

## بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی خصوصیات اپیدمیولوژیک و بالینی بیماری کوازاکی در شمال ایران صورت گرفت. نتایج بررسی براساس اطلاعات 136 کودک مبتلا نشان داد که بیش ترین آمار مبتلایان مربوط به سال 1396 بود. در مطالعه ای که توسط چراغعلی و همکاران در استان گلستان طی دوره هفت ساله (1391-1384) انجام شد، 51 مورد کودک مبتلا به بیماری کوازاکی گزارش شده است (15).

در مطالعه ای که توسط صادقی و همکاران در تهران انجام شده است، در بازه زمانی ده ساله (2008-2018) 190 کودک به بیماری کوازاکی مبتلا شدند (16). بیش ترین بروز بیماری کوازاکی در سال 2016 در کشور ژاپن 309 کودک به ازای 100000 کودک زیر 5 سال گزارش شده است (17). در مطالعه دیگری در کره جنوبی بروز این بیماری 134 مورد به ازای 100000 کودک گزارش شد (18). تفاوت در آمارهای گزارش شده تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار دارد.

در مطالعه کنونی، اغلب کودکان مبتلا به بیماری کوازاکی پسر (61 درصد) و 5-1 سال (6/70 درصد) بودند. در مطالعه امیری و همکاران در تهران که به بررسی بیماری کوازاکی بین سال های 1384-1379 پرداخته است، از میان 97 مورد کودک مبتلا به بیماری کوازاکی 67/1 درصد پسر و اغلب کم تر از 5 سال (3/77 درصد) داشتند (19). در مطالعه مشابه دیگری با مطالعه حاضر بیش ترین شیوع بیماری کوازاکی در تهران میان گروه سنی 1-2 سال بود (20).

در مطالعه ای که در اسپانیا در دوره 5 ساله انجام شد، از میان 625 کودک مبتلا به بیماری کوازاکی، 63 درصد پسر و 79 درصد کم تر از 5 سال داشتند (21). نتایج گزارش شده مبنی بر بروز بالای بیماری کوازاکی در میان کودکان پسر و با سن کم تر از 5 سال به خصوص 1-2 سال، در راستای مطالعه حاضر می باشد. بروز بالاتر بیماری در کودکان زیر 5 سال ممکن است ناشی از بلوغ ناکافی سیستم ایمنی در این کودکان باشد و بر ارتباط بلوغ سیستم ایمنی با بیماری کوازاکی دلالت داشته باشد. هر چند در پاندمی اخیر به دنبال کووید-19، بیماری کوازاکی در سنین بالاتر خود را نشان می دهد و در سنین زیر 21 سال تحت عنوان MIS-C (Multisystem inflammatory syndrome in children) مطرح می شود. مطالعه ای در شمال ایران نشان داد، میانگین سنی بیماری MIS-C میان 100 کودک مبتلا 9 سال می باشد (22). در مطالعه مروری دیگری میانه سنی کودکان مبتلا به MIS-C 7 تا 10 سال گزارش شد (23). نتایج مطالعات نشان می دهد تاکنون بیماری کوازاکی نسبت به قبل از پاندمی کووید-19 در سنین بالاتر دیده می شود.

در مطالعه حاضر بیش ترین شیوع بیماری کوازاکی در فصل بهار (2/38 درصد) و به دنبال آن فصل زمستان (5/23 درصد) بود. هم راستا با مطالعه حاضر، مطالعه ای در پرغال نشان داد که اوج بیماری کوازاکی در فصل بهار با شیوع 35 درصد می باشد (24). نتایج مطالعه ای در تایوان نشان داد که پیک فصلی این بیماری اواخر بهار تا اوایل تابستان می باشد (25). اما مطالعه دیگری در آمریکا گزارش کرد اغلب مبتلایان به بیماری کوازاکی در فصل زمستان به مراکز درمانی مراجعه نمودند (26). الگوی فصلی بیماری کوازاکی در کشورهای مختلف و هم چنین نواحی مختلف متفاوت است که با توجه به عوامل عفونی و محیطی متنوع و محرک این بیماری در فصول متفاوت، شیوع آن در کشورهای مختلف را توجیه می کند (27). با توجه به شیوع بیماری کوازاکی

در فصول مختلف و با در نظر گرفتن شرایط اقلیمی هر منطقه باید بیماری کاوازاکی را به عنوان تشخیص افتراقی در کودکان با علامت بالینی مشابه مد نظر قرار داد.

در مطالعه حاضر 72/1 درصد کودکان مبتلا به کاوازاکی ناکامل بودند. برخلاف مطالعه ما، مطالعه‌ای در سوئیس که ترند 30 ساله بیماری کاوازاکی در کودکان مورد بررسی قرار داد، نشان داد که 70/5 درصد کودکان کاوازاکی کامل داشتند (28). مطالعه دیگری در آمریکا گزارش نمود که تنها 29/6 درصد کودکان مبتلا به کاوازاکی ناکامل بودند (21). اما هم راستا با مطالعه حاضر، مطالعه‌ای در ایتالیا نشان داد، 68/7 درصد به بیماری کاوازاکی ناکامل مبتلا بودند (29). این مسئله می‌تواند موثر از افزایش آگاهی بیماری کاوازاکی در کشور ما باشد. در مطالعه حاضر اغلب بیماران مبتلا به کاوازاکی ناکامل درگیری قلبی (75/5 درصد) و درگیری عروق کرونر (58/2 درصد) داشتند اما بین دو گروه کاوازاکی کامل و ناکامل تفاوت معنی‌داری از نظر درگیری قلبی و عروق کرونر مشاهده نشد. مطالعه دو ساله‌ای در هند نشان داد که از میان 49 کودک کاوازاکی، 27 کودک آنورسیم عروق کرونر داشتند (30). هم‌چنین در مطالعه فوق، درگیری عروق کرونر در گروه با کاوازاکی ناکامل بیش‌تر بوده است که هم سو با مطالعه حاضر می‌باشد. مطالعه‌ای در مشهد نشان داد، 61 درصد کودکان مبتلا به کاوازاکی ناکامل درگیری قلبی دارند (32). همچون مطالعه حاضر در مطالعه‌ای در کره، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه کاوازاکی کامل و ناکامل از نظر آنورسیم عروق کرونر مشاهده نشد (33).

نتایج آنالیز رگرسیون چند متغیره نشان داد سن به عنوان پیش‌بینی‌کننده درگیری قلبی و عروق کرونر مطرح نمی‌شود. نتایج مطالعه‌ای در ژاپن نشان داد که سن بالاتر کودکان به عنوان عامل مرتبط با گشادی کرونر مطرح می‌شود. به طوری که به ازای هر 100 روز افزایش سن، شانس بروز گشادی کرونر 1/03 برابر می‌شود (34). اما در مطالعه دیگری سن کم‌تر از 5 سال به عنوان ریسک

فاکتور درگیری قلبی در کودکان بیان شده است (35). هم‌چنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که جنسیت به عنوان ریسک فاکتور درگیری قلبی و عروق کرونر مطرح نمی‌شود. علی‌رغم نتایج مطالعه حاضر، در مطالعه کوهورت انجام شده در سال 2018، پسر بودن به عنوان عامل خطر درگیری قلبی در کودکان مطرح شد (35). هم‌چنین در مطالعه انجام شده در ژاپن نشان داد که جنسیت پسر می‌تواند درگیری عروق کرونر تبیین نماید (36).

نتایج آنالیز رگرسیون چند متغیره نشان داد، مدت زمان تب تا تشخیص (تب بیش‌تر از 5 روز) به عنوان یک پیش‌بینی‌کننده درگیری عروق کرونر مطرح می‌شود. در همین راستا در مطالعه‌ای که در اسپانیا انجام شد، تب بیش‌تر از هشت روز به عنوان ریسک فاکتور آنورسیم عروق کرونر مطرح گردید (21). در مطالعه دیگری در فرانسه از میان 18 کودک مبتلا به کاوازاکی دارای آنورسیم عروق کرونر، همه تب بیش‌تر از 5 روز داشته‌اند (37).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که عدم پاسخ به ایمونوگلوبولین وریدی، به عنوان ریسک فاکتور درگیری قلبی و عروق کرونر مطرح نمی‌شود. در حالیکه بر اساس نتایج سایر مطالعات عدم پاسخ به ایمونوگلوبولین وریدی می‌تواند درگیری عروق کرونر در کودکان مبتلا به کاوازاکی را بیان نماید (38، 39). تفاوت در نتایج می‌تواند به دنبال زمان شروع علائم تا شروع ایمونوگلوبولین وریدی مطرح شود (40).

بر اساس نتایج مطالعه حاضر هایپوناترمی، هایپوآلبومینمی، افزایش CRP و ترومبوسایتوپنی به عنوان ریسک فاکتورهای درگیری قلبی مطرح نشد. علی‌رغم یافته‌های مطالعه اخیر، نتایج مطالعه‌ای در ژاپن نشان داد که هایپوآلبومینمی، افزایش CRP و افزایش تعداد پلاکت‌ها به عنوان ریسک فاکتور درگیری عروق کرونر در کودکان مبتلا به کاوازاکی می‌باشند (34). اما نتایج مطالعه دیگری در هند نشان داد که تنها سطح ESR بیش‌تر از 100 به عنوان عامل خطر درگیری قلبی مطرح

از جمله محدودیت‌های این مطالعه، نقص ثبت برخی اطلاعات ژنتیکی مستعدکننده ابتلا به کاوازاکی، تفاوت مهارت پزشکان در انجام اکوکاردیوگرافی و هم‌چنین عدم ارزیابی عوارض بلندمدت این بیماری می‌باشد.

## سپاسگزاری

نویسندگان مقاله لازم می‌دانند از زحمات پرسنل مرکز تحقیقات عفونی اطفال و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تشکر و قدردانی نمایند.

می‌شود (41). از سوی دیگر در مطالعه‌ای، تنها افزایش سطح پلاکت به‌عنوان تنها معیار آزمایشگاهی مطرح‌کننده ضایعه عروق کرونر بیان شد (42).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اغلب کودکان در 1-2 سال اول زندگی به بیماری کاوازاکی مبتلا شدند و اغلب آن‌ها کاوازاکی ناکامل بودند. هم‌چنین تب بیش‌تر از 5 روز به‌عنوان ریسک فاکتور درگیری عروق کرونر به‌عنوان یکی از عوارض منجر به مرگ این بیماری در کودکان گزارش شده است. از این رو کنترل دقیق تب و بررسی‌های قلبی در کودکان با علائم بیماری کاوازاکی مهم به نظر می‌رسد.

## References

- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L. Textbook of pediatric rheumatology e-book: Elsevier Health Sciences; 2015.
- Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013; 69(4): 501. e1-501. e11.
- Cohen E, Sundel R. Kawasaki disease at 50 years. *JAMA Pediatr* 2016; 170(11): 1093-1099.
- Rodó X, Ballester J, Cayan D, Melish ME, Nakamura Y, Uehara R, et al. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Scientific Reports* 2011; 1(1): 1-7.
- Inagaki K, Blackshear C, Hobbs CV. Deep neck space involvement of Kawasaki disease in the US: a population-based study. *J Pediatr* 2019; 215: 118-122.
- Dominguez SR, Birkholz M, Anderson MS, Heizer H, Jone P-N, Glode MP, et al. Diagnostic and treatment trends in children with Kawasaki disease in the United States, 2006–2015. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2019; 38(10): 1010-1014.
- Ae R, Makino N, Kosami K, Kuwabara M, Matsubara Y, Nakamura Y. Epidemiology, treatments, and cardiac complications in patients with Kawasaki disease: the nationwide survey in Japan, 2017-2018. *J Pediatr* 2020; 225: 23-29. e2.
- O'Brien K. Australian hospitalisations for Kawasaki disease, 1993–1994 to 2017–2018. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2020; 56(7): 1126-1133.
- Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child* 2015; 100(11): 1084-1088.
- Sabri MR, Rahimi H, Mousavi SM, Abedini A, Roomizade P, Mahmoudi F, et al. Evaluation of early-and late-onset cardiovascular disorders and related risk factors in children with Kawasaki disease. *J Isfahan Med School* 2016; 34(396): 998-1006 (Persian).
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, 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): 2747-2771.
12. Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, Rosenberg H, Chahal N, Yeung RS. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr* 2012; 171(4): 657-662.
  13. Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases E-Book: Elsevier Health Sciences; 2013.
  14. Manlhiot C, Mueller B, O'Shea S, Majeed H, Bernknopf B, Labelle M, et al. Environmental epidemiology of Kawasaki disease: Linking disease etiology, pathogenesis and global distribution. *PLoS One* 2018; 13(2): e0191087.
  15. Cheraghali Fatemeh, Roshandel Gh, Meftah M, Azadfar S. Prevalence of Kawasaki Disease in Children Admitted to Taleghani Medical Center in Gorgan, Iran. *Journal of Clinical and Basic Research* 2018; 2(4): 54-59 (Persian).
  16. Sadeghi P, Izadi A, Mojtahedi SY, Khedmat L, Jafari M, Afshin A, et al. A 10-year cross-sectional retrospective study on Kawasaki disease in Iranian children: incidence, clinical manifestations, complications, and treatment patterns. *BMC Infectious Diseases* 2021; 21(1): 1-11.
  17. Huang W-C, Huang L-M, Chang I, Chang L-Y, Chiang B-L, Chen P-J, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003–2006. *Pediatrics* 2009; 123(3): e401-e405.
  18. Kim GB, Han JW, Park YW, Song MS, Hong YM, Cha SH, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in South Korea: data from nationwide survey, 2009–2011. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(1): 24-27.
  19. Amirimoghadam Z, Molae S, Reza ZM, Ghaneei Z, Babaei HA, Hemati R. Assessment Heart Involvement in Patients With Kawasaki Disease. *J Ilam Univ Med Sci* 2013; 21(1): 129-134. (Persian)
  20. Tavassoli S, Farnaghi F. Kawasaki Disease: A Report of 30 Cases In Loghman And Mofid Hospitals. Tehran, 1997-2002. *J Ilam Univ Med Sci* 2005; 13(1): 58-65 (Persian).
  21. Fernandez-Cooke E, Barrios Tascón A, Sánchez-Manubens J, Antón J, Grasa Lozano CD, Aracil Santos J, et al. Epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in Spain over 5 years and risk factors for aneurysm development. (2011-2016): KAWA-RACE study group. *PLoS One* 2019; 14(5): e0215665.
  22. Shahbaznejad L, Rouhanizadeh H, Navaeifar MR, Hosseinzadeh F, Movahedi FS, Rezai MS. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in children in northern Iran. *International Journal of Pediatrics* 2021; 2021: 5558287.
  23. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review. *J Pediatr* 2020; 226: 45-54. e1.
  24. Pinto FF, Laranjo S, Mota Carmo M, Brito MJ, Cruz Ferreira R. Twelve Years of Kawasaki Disease in Portugal: Epidemiology in Hospitalized Children. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(4): 364-368.
  25. Lin M-C, Lai M-S, Jan S-L, Fu Y-C. Epidemiologic features of Kawasaki disease in acute stages in Taiwan, 1997–2010: effect of different case definitions in claims data analysis. *J Chin Med Assoc* 2015; 78(2): 121-126.
  26. Ramphul K, Mejias SG, Joynauth J. Kawasaki disease among children in the United States.

- Reumatologia 2019; 57(4): 253-254.
27. Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis* 2018; 21(1): 16-19.
  28. de La Harpe M, Di Bernardo S, Hofer M, Sekarski N. Thirty years of Kawasaki disease: a single-center study at the University Hospital of Lausanne. *Front Pediatr* 2019; 7: 11.
  29. Mastrangelo G, Cimaz R, Calabri GB, Simonini G, Lasagni D, Resti M, et al. Kawasaki disease in infants less than one year of age: an Italian cohort from a single center. *BMC Pediatrics* 2019; 19(1): 1-7.
  30. Singhal M, Singh S, Gupta P, Sharma A, Khandelwal N, Burns JC. Computed tomography coronary angiography for evaluation of children with Kawasaki disease. *Curr Probl Diagn Radiol* 2018; 47(4): 238-244.
  31. Maric LS, Knezovic I, Papic N, Mise B, Roglic S, Markovinovic L, et al. Risk factors for coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease: a 10-year experience. *Rheumatol Int* 2015; 35(6): 1053-1058.
  32. Behmadi M, Alizadeh B, Malek A. Comparison of clinical symptoms and cardiac lesions in children with typical and atypical Kawasaki disease. *Med Sci* 2019; 7(4): 63.
  33. Ha K-S, Jang GY, Lee J, Lee KC, Son CS. Laboratory markers in incomplete Kawasaki disease according to coronary artery outcome. *Korean Circ J* 2018; 48(4): 287-295.
  34. Kuwabara M, Yashiro M, Kotani K, Tsuboi S, Ae R, Nakamura Y, et al. Cardiac lesions and initial laboratory data in Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *J Epidemiol* 2015; 25(3): 189-193.
  35. Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Ayusawa M, Fukazawa R, Fukushima N, et al. Association of severity of coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease and risk of later coronary events. *JAMA Pediatr* 2018; 172(5): e180030.
  36. Yamashita M, Ae R, Yashiro M, Aoyama Y, Sano T, Makino N, et al. Difference in risk factors for subtypes of acute cardiac lesions resulting from Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2017; 38(2): 375-380.
  37. Chbeir D, Gaschignard J, Bonnefoy R, Beyler C, Melki I, Faye A, et al. Kawasaki disease: abnormal initial echocardiogram is associated with resistance to IV Ig and development of coronary artery lesions. *Pediatric Rheumatology* 2018; 16(1): 48.
  38. Tsuda E, Yashiro M, Nakamura Y. Cardiac valvular lesions due to Kawasaki disease: a Japanese nationwide survey. *J Pediatr* 2020; 218: 78-84.
  39. Fabi M, Andreozzi L, Frabboni I, Dormi A, Corinaldesi E, Lami F, et al. Non-coronary cardiac events, younger age, and IVIG unresponsiveness increase the risk for coronary aneurysms in Italian children with Kawasaki disease. *Clin Rheumatol* 2021; 40(4): 1507-1514.
  40. Qiu H, He Y, Rong X, Ren Y, Pan L, Chu M, et al. Delayed intravenous immunoglobulin treatment increased the risk of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease at different status. *Postgrad Med* 2018; 130(4): 442-447.
  41. Rajesh GN, Prasanth S, Vellani H, Jose JV. A Study on the Cardiac Manifestations and Their Short-Term Outcome in Patients with Kawasaki Disease in an Indian Population 2022; 6(1): 1-7.
  42. Qiu H, Jia C, Wang Z, He Y, Rong X, Wu R, et al. Prognosis and risk factors of coronary artery lesions before immunoglobulin therapy in children with Kawasaki disease. *Balkan Med J* 2020; 37(6): 324-329.