

Problem Jantung pada Penyakit Kawasaki

Budiyanto N

Penyakit Kawasaki merupakan penyakit akut, vaskulitis yang sembuh sendiri (*self-limited*). Penyakit ini menyerang bayi dan anak-anak, penyebabnya tidak diketahui. Tomisaku Kawasaki menemukan kasus pertama tahun 1961 pada anak usia 4 tahun yang menderita demam dengan bercak kemerahan. Pada tahun 1967, Kawasaki melihat 50 pasien dengan gejala yang sama, yaitu demam akut disertai eksantema dan menegakkan diagnosis sebagai *mucocutaneous lymph node syndrome*.¹ Penyakit tersebut mulai dikenal luas di luar Jepang sejak tahun 1974 setelah Kawasaki melaporkannya dalam suatu jurnal di Inggris.²

Penyakit Kawasaki ditandai adanya demam, konjungtivitis bilateral non-eksudatif, eritema pada bibir dan mukosa mulut, perubahan pada ekstremitas seperti kemerahan, dan limfadenopati servikal.^{3,4,5,6} Aneurisma arteri koroner ditemukan pada 15-25% penyakit Kawasaki yang tidak diterapi pada anak-anak, dan berkembang menjadi infark miokard, penyakit jantung iskemik atau kematian mendadak.^{3,4,5} Diagnosis penyakit Kawasaki pada anak seringkali sulit, dan insiden dari komplikasi arteri koroner masih tinggi. Beberapa anak memiliki gejala yang tidak khas, dan sering gejala menyerupai penyakit infeksi dan imunologi lainnya.^{7,9} Di Amerika, insiden penyakit Kawasaki melebihi demam reumatik akut sebagai penyebab penyakit jantung

yang didapat pada anak-anak.⁸

Terapi penyakit Kawasaki pada fase akut meliputi upaya untuk mengurangi inflamasi arteri koroner dan mencegah aneurisma arteri koroner. Sedangkan terapi jangka panjang pada penyakit Kawasaki bertujuan untuk mencegah iskemik atau infark miokard akibat trombotik koroner.⁶

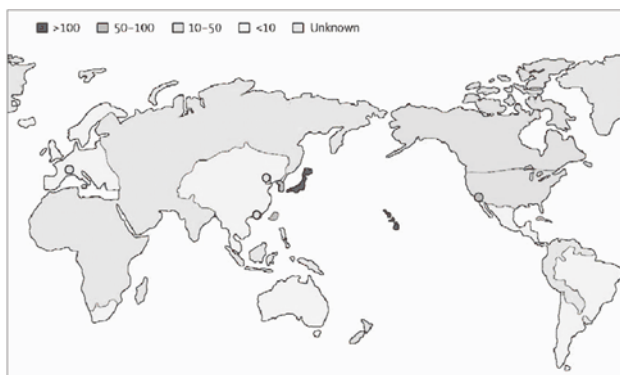
Epidemiologi

Penyakit Kawasaki telah dilaporkan pada semua ras dan etnik, 85% pasien berusia di bawah 5 tahun, dengan usia tersering adalah 1-2 tahun sebanyak 50% kasus.¹⁰ Pasien dengan usia kurang dari 6 bulan atau lebih dari 8 tahun jarang terkena penyakit Kawasaki, tetapi memiliki kemungkinan lebih tinggi mengalami aneurisma arteri koroner.^{11,12,13} Newburger dkk. melaporkan bahwa insiden penyakit Kawasaki per 100.000 anak usia di bawah 5 tahun sebanyak 3 di Amerika Selatan, dan 134 di Jepang.¹⁴ (gambar 1)

Jepang dan Hawaii memiliki insiden penyakit Kawasaki tertinggi yaitu lebih dari 100 per 100.000 anak di bawah 5 tahun. Populasi Asia di Los Angeles memiliki insiden tertinggi di Amerika (67 per 100.000).¹⁴ Di Jepang, angka kekambuhan penyakit Kawasaki telah dilaporkan sebanyak 3%. Proporsi kasus dengan riwayat keluarga yang terkena penyakit Kawasaki adalah 1%.¹⁵ Sedangkan insiden pada saudara kandung selama 1 tahun setelah serangan terjadinya penyakit Kawasaki dalam keluarga adalah 2,1%. Risiko terjadinya penyakit Kawasaki pada saudara kembar berkisar 13%. Diduga penyakit Kawasaki berhubungan dengan genetik.^{14,15}

Alamat korespondensi:

dr. Budiyanto N
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Pusat Jantung Nasional,
Harapan Kita, Jakarta.



Dikutip dari (14)

Gambar 1. Kasus penyakit Kawasaki per 100.000 anak usia di bawah 5 tahun.

Menurut Mahr,¹⁶ insiden penyakit Kawasaki di Jepang pada anak di bawah 5 tahun adalah 1.000 per 1.000.000. Insiden penyakit Kawasaki di Amerika adalah 150 per 1.000.000, dengan insiden tertinggi pada penduduk Asia Amerika yaitu 333 per 1.000.000, diikuti oleh *black American* 234 per 1.000.000 dan *white American* 127 per 1.000.000. Insiden penyakit Kawasaki di Eropa tidak berbeda jauh dengan Amerika.

Di Amerika, penyakit Kawasaki lebih sering terjadi pada musim dingin dan permulaan musim gugur. Laki-laki lebih sering terjangkit dibanding perempuan dengan perbandingan 1,5-1,7 : 1.¹⁷ Angka kematian penyakit Kawasaki di Jepang adalah 0,08%¹⁵ dan di Amerika 0,17%.⁶ Biasanya kematian disebabkan karena masalah jantung. Angka kematian tertinggi terjadi pada hari ke-15 sampai 45 setelah terjadinya demam, ditandai dengan meningkatnya platelet dan hiperkoagulasi.¹⁸

Etiologi dan Patogenesis

Penyebab penyakit Kawasaki masih belum diketahui dengan pasti, walaupun infeksi diduga menjadi penyebabnya.^{3,6} Banyak peneliti yang menduga bahwa penyakit Kawasaki sebagai suatu penyakit infeksi, karena timbulnya gejala demam, eksantema, injeksi konjungtiva, serta limfadenopati servikal, dan sembuh dengan sendirinya. Tetapi pemeriksaan laboratorium: pembiakan bakteri dan virus maupun pemeriksaan serologis tidak berhasil membuktikan infeksi sebagai penyebab penyakit Kawasaki.⁶

Hipotesis bahwa penyakit Kawasaki berhubungan dengan toksin bakteri superantigen karena adanya

perluasan selektif dari sel reseptor V β 2 dan V β 8, masih kontroversial.^{6,19} Penelitian prospektif pada beberapa tempat tidak berhasil menunjukkan perbedaan yang bermakna adanya toksin yang dihasilkan oleh strain bakteri antara pasien penyakit Kawasaki dan pasien demam lainnya.⁶ Ada kemungkinan penyakit Kawasaki diakibatkan respon imunologis yang dicetuskan oleh beberapa agen mikrobiologi yang berbeda. Dukungan terhadap hipotesis tersebut adalah, adanya infeksi karena mikroorganisme berbeda pada masing-masing individu, kegagalan untuk mengidentifikasi suatu mikroorganisme utama, dan analogi dengan sindroma lain yang disebabkan oleh bermacam-macam agen.

Upaya mencari hubungan antara penyakit Kawasaki dengan paparan obat atau populasi lingkungan seperti racun, pestisida, zat kimia, dan logam berat tidak memberikan hasil yang memuaskan, walaupun terdapat persamaan klinis antara penyakit Kawasaki dengan hipersensitif merkuri.⁶

Gangguan sistem imun terjadi pada penyakit Kawasaki akut, termasuk stimulasi sitokin dan aktivasi sel endotel. Proses terjadinya suatu arteritis koroner pada penyakit Kawasaki masih terus diteliti, tetapi aktivasi sel endotel, CD68⁺ monosit/makrofag, CD8⁺ limfosit dan sel plasma oligoclonal IgA diduga ikut berperan.²⁰ Enzim metaloproteinase yang dapat merusak dinding arteri dapat menyebabkan suatu aneurisma arteri. Faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah (VEGF), *monocyte chemotactic* dan faktor aktivasi (MCAF atau MCP-1), nekrosis tumor α (TNF- α), dan interleukin juga memegang peran penting dalam proses vaskulitis.^{6,20}

Patologi

Vaskulitis pada penyakit Kawasaki mengenai seluruh pembuluh darah. Aneurisma dapat terjadi pada pembuluh darah mesentrika, femoralis, illiaka, ginjal, aksila, dan brakial. Stadium awal terjadinya arteritis pada penyakit Kawasaki biasanya mengenai arteri besar. Arteri yang terkena memperlihatkan adanya edema dari sel otot polos. Pembengkakan sel endotel dan subendotel terjadi, tetapi lapisan elastis interna tetap utuh.²⁰

Neutrofil ditemukan pada stadium awal (7-9 hari setelah serangan), dan berubah dengan cepat menjadi sel mononuklear besar bersama dengan limfosit dan sel plasma IgA. Pada stadium tersebut terjadi penghancuran dari lapisan elastis interna, dan enzim

metaloproteinase berperan dalam proses tersebut. Inflamasi aktif yang terjadi digantikan beberapa minggu sampai bulan dengan fibrosis yang progresif dan pembentukan scar.²⁰

Remodeling arteri atau revaskularisasi dapat terjadi pada penyakit Kawasaki dengan arteritis koroner. Progresitas stenosis terjadi karena proses remodeling aktif dengan proliferasi intimal dan neoangiogenesis. Lapisan intima menjadi tebal dan sejalan dengan terbentuknya pembuluh darah mikro, lapisan tersebut kaya akan sel otot polos dan lapisan fibrotik. Beberapa faktor pertumbuhan terdapat pada aneurisma bagian dalam dan luar, tempat terjadinya aktivitas *shear stress* yang tinggi.²¹

Nagata, dkk.²² meneliti sel mononuklear, sel HLA-DR⁺CD3⁺ (*activated T cells*) dan sel DR⁺CD4⁺ (*activated helper T cells*) meningkat secara bermakna di lamina propria pada penyakit Kawasaki. Sebaliknya, sel CD8⁺ (*cytotoxic T cells*) menurun bermakna di lamina propria dan epitelium pada penyakit Kawasaki. Limfadenopati ditemukan pada pemeriksaan awal, biasanya tidak ditemukan pada otopsi. Penemuan patologis pada nodul limfe adalah arteriolitis trombotik dan limfadenitis dengan nekrosis.^{6,21}

Gambaran Klinis dan Diagnosis

Tidak ada uji diagnostik spesifik atau gambaran klinis yang khas untuk penyakit Kawasaki. **Tabel 1** merangkum indikasi diagnosis dan rujukan untuk pemeriksaan lebih lanjut.⁹ Kriteria diagnostik didasarkan pada *American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease*, yang ditampilkan pada **tabel 2**.^{3,5,6,9}

Berdasarkan survei kasus penyakit Kawasaki di Ontario⁵, semua pasien mengalami demam, yang median lamanya 6,5 hari (*range* 1-29), dan pada 51 kasus demam berakhir hari ke-5 sebagai hasil dari terapi dini atau gambaran klinis yang tidak khas. Gambaran klinis yang sering ditemui adalah: kelainan mukosa mulut (94%) (**gambar 2**), konjungtivitis (92%) (**gambar 3**), bercah kemerahan (90%), perubahan pada ekstremitas (77%) dan limfadenopati (64%) (**gambar 4**). Karena gambaran klinis tak khas, penyakit lainnya dapat memiliki gambaran klinis yang sama dengan penyakit Kawasaki. Diagnosis banding penyakit Kawasaki ditampilkan pada **tabel 3**.

Gambaran klinis lainnya yang biasanya jarang didapat adalah atralgia, artritis, diare, nyeri abdominal,

Tabel 1. Indikasi diagnosis dan rujukan pasien diduga penyakit Kawasaki.⁹

Penyakit Kawasaki harus dipertimbangkan pada anak-anak dengan demam menetap dan tidak berkurang, dan

- Tidak ada fokus infeksi, atau
- Tidak respon terhadap terapi antimikroba, atau
- Klinis lain atau gambaran laboratorium dari penyakit Kawasaki

Jika anak-anak diduga menderita penyakit Kawasaki akut, rujuklah kepada dokter jantung anak untuk diagnosis dan *follow up*.

Dikutip dari (9)

Tabel 2. Kriteria diagnostik penyakit Kawasaki.

Demam minimal 5 hari (demam tinggi, tidak respon dengan antimikroba atau antipiretik)

Terdapat minimal 4 gambaran klinis dibawah ini,

- Perubahan pada bibir dan mulut (*dry cracked lips, strawberry tongue*, eritema orofaring) (**gambar 2**)
- Konjungtivitis bilateral (non-eksudatif, bulbar lebih sering dibanding palpebra atau tarsal) (**gambar 3**)
- Perubahan pada ekstremitas (eritema dan edema tangan dan kaki, diikuti dengan deskuamasi jari tangan dan kaki pada bayi, dan regio perineal pada minggu ke-1 sampai 3)
- Eksantema polimorfik
- Limfadenopati servikal unilateral (diameter > 1,5 cm) (**gambar 4**)

Diagnosis penyakit Kawasaki ditegakkan jika ditemukan kriteria demam ditambah empat dari lima kriteria tersebut diatas. Jika ditemukan kelainan arteri koroner pada pemeriksaan ekokardiografi bersifat diagnostik, meskipun ditemukan kurang dari empat kriteria selain demam. Kriteria demam adalah mutlak.

Dikutip dari (6)

Tabel 3. Diagnosis banding penyakit Kawasaki

Penyakit Infeksi	Penyakit alergi dan reumatik
Demam scarlet	Reaksi obat
Infeksi virus Epstein-Barr	<i>Steven-Johnson syndrome</i>
Infeksi Enterovirus	Arteritis reumatoid juvenile
Infeksi parvovirus B19	Poliarteritis nodosa
Staphylococcal scalded skin syndrome	Reiter's syndrome
Sindroma syok toksik	Toksin
Leptospirosis	Racun merkuri
Infeksi Yersinia pseudotuberculosis	
Rocky Mountain spotted fever	

Dikutip dari (9)



Dikutip dari (9)

Gambar 2. Red tongue dan strawberry tongue pada penyakit Kawasaki.



Dikutip dari (9)

Gambar 3. Konjungtivitis tanpa mukopurulen pada penyakit Kawasaki.



Dikutip dari (9)

Gambar 4. Pembengkakan submandibular pada sisi kanan menunjukkan limfadenopati servikal (sering unilateral) dan bibir kemerahan.

hepatitis, uretritis, iritabilitas, meningitis aseptik, pyuria steril. Kelainan jantung pada fase akut dapat berupa takikardi yang tidak berhubungan dengan demam, perubahan elektrokardiografi (menurunnya voltase gelombang R, perubahan segmen ST dan gelombang T, pemanjangan interval PR atau QT interval), miokarditis yang menyebabkan gagal jantung, efusi perikardial, dan regurgitasi katup mitral. Pemeriksaan laboratorium didapatkan leukositosis dengan netrofilia, anemia, trombositosis, hiponatremia, peningkatan serum transaminase, peningkatan serum *gamma glutamyl transpeptidase*, hipoalbuminemia, C-reactive protein (CRP) positif.^{3,5,6,10}

Dari survei kasus Ontario juga didapatkan bahwa pasien dengan penyakit Kawasaki pada anak-anak yang lebih muda atau tua dibanding usia anak pertengahan memiliki penampilan klinis yang lebih khas. Pada penelitian tersebut, 31% populasi anak kurang dari usia 1 tahun dan 31% anak lebih usia 9 tahun memiliki gejala yang tidak khas atau tidak lengkap, dibanding dengan 16% usia 1 sampai 4 tahun, 19% berusia 5 sampai 9 tahun.⁹ Dalam menegakkan diagnosis awal pada penyakit Kawasaki sulit karena gejala tidak khas dan tidak komplit.^{5,6,9,10}

Pemeriksaan Laboratorium

Leukositosis merupakan pemeriksaan laboratorium yang khas selama fase akut, dengan gambaran dominan granulosit matur dan imatur. Kurang lebih 50% memiliki nilai leukosit melebihi $15.000/\text{mm}^3$, leukopeni jarang terjadi. Anemia sering ditemukan pada penyakit Kawasaki dengan morfologi sel darah merah yang normal. Anemia hemolitik berat memerlukan transfusi, dan biasanya berhubungan dengan infus intravena imunoglobulin.²³ Peningkatan Laju Endap Darah (LED) dan CRP ditemukan pada penyakit Kawasaki, biasanya kembali normal 6 sampai 10 minggu setelah serangan dari penyakit. Namun perlu diingat bahwa peningkatan LED tanpa peningkatan CRP dapat terjadi karena terapi imonoglobulin, sehingga penilaian LED tidak dianjurkan pada pasien yang mendapatkan terapi imonoglobulin.^{6,9} Pada fase lanjut ditemukan trombositosis antara 500.000 sampai 1 juta/ mm^3 , biasanya timbul pada minggu kedua, dan mencapai puncaknya pada minggu ketiga dan kembali normal pada minggu 4 sampai 8 setelah serangan pada kasus tanpa komplikasi.⁹

Pada fase akut terdapat penurunan kolesterol plasma, *high-density lipoprotein* (HDL) dan apolipoprotein.²⁴ Peningkatan serum transaminase ditemukan pada 40% pasien, hiperbilirubin pada 10% pasien. Hipoalbuminemia sering terjadi dan berhubungan dengan penyakit akut yang kronis dan berat. Pada pasien yang dilakukan lumbal punksi, 50% pasien ditemukan meningitis aseptik dengan gambaran dominan sel mononuklear. Peningkatan enzim jantung troponin I merupakan petanda spesifik kerusakan otot miokard pada fase awal penyakit Kawasaki.⁶

Penyakit Kawasaki Atipikal (*Incomplete*)

Beberapa pasien yang tidak memiliki gejala khas seperti pada tabel 2 didiagnosis sebagai penyakit Kawasaki atipikal (*incomplete*). Diagnosis berdasarkan kelainan arteri koroner pada pemeriksaan ekokardiografi. Penyakit Kawasaki atipikal dicurigai bila terdapat demam = 5 hari yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, disertai 2 atau 3 kriteria diagnosis pada tabel 2, pada kasus seperti ini pemeriksaan ekokardiografi diperlukan. Pemeriksaan ekokardiografi dianjurkan pada bayi usia < 6 bulan dengan demam = 7 hari, dengan tanda inflamasi sistemik pada pemeriksaan laboratorium dan demam yang tidak dapat dijelaskan. Walaupun aneurisma koroner jarang terjadi sebelum hari ke-10, arteritis koroner dapat terjadi sebelumnya. Penurunan fungsi ventrikel kiri, regurgitasi katup sedang (biasanya regurgitasi mitral) dan efusi perikardial sering ditemukan pada pemeriksaan ekokardiografi.⁶

Kriteria untuk memulai terapi penyakit Kawasaki

Tahun 1993, *American Heart Association guidelines of Kawasaki disease* menyebutkan bahwa untuk mendiagnosis penyakit Kawasaki meliputi demam minimal 5 hari⁵ Adanya 4 dari 5 gejala klasik (tabel 2), para ahli di Amerika dan Jepang menyetujui bahwa cukup hanya 4 hari demam untuk memulai terapi awal. Hal ini menunjukkan bahwa penyakit Kawasaki dapat didiagnosis walaupun tidak terdapat kriteria yang lengkap (tabel 2) bila ditemukan kelainan arteri koroner. Pada kenyataannya, dimensi arteri koroner yang telah disesuaikan dengan luas permukaan tubuh memberikan keakuratan lebih untuk menilai ukuran

arteri koroner kanan (*right coronary artery, RCA*) dan *left anterior descending (LAD)* dibandingkan dengan ukuran arteri koroner pada populasi normal.²⁵ Skor $z = 2,5$ (dimensi koroner = 2,5 di atas rerata SD untuk luas permukaan tubuh) pada 1 segmen arteri muncul pada 0,6% populasi tanpa penyakit Kawasaki, dan skor $z = 3$ pada 1 segmen muncul pada 0,1% populasi. Arteri koroner dengan skor $z = 2,5$ pada kedua arteri koroner RCA dan LAD jarang ditemukan pada populasi normal. Karena variasi dari arteri koroner LM, penggunaan skor z digunakan dengan lebih teliti. Secara klinis, pelebaran arteri koroner pada kasus demam sangat jarang, sedangkan pada penyakit Kawasaki sering ditemukan. Skor z arteri koroner harus digunakan sebagai rekomendasi untuk evaluasi dan terapi pada penyakit Kawasaki. Pasien dengan demam disertai < 4 kriteria klasik, dianjurkan untuk dilakukan ekokardiografi atau menerima terapi imunoglobulin atau keduanya.^{6, 25}

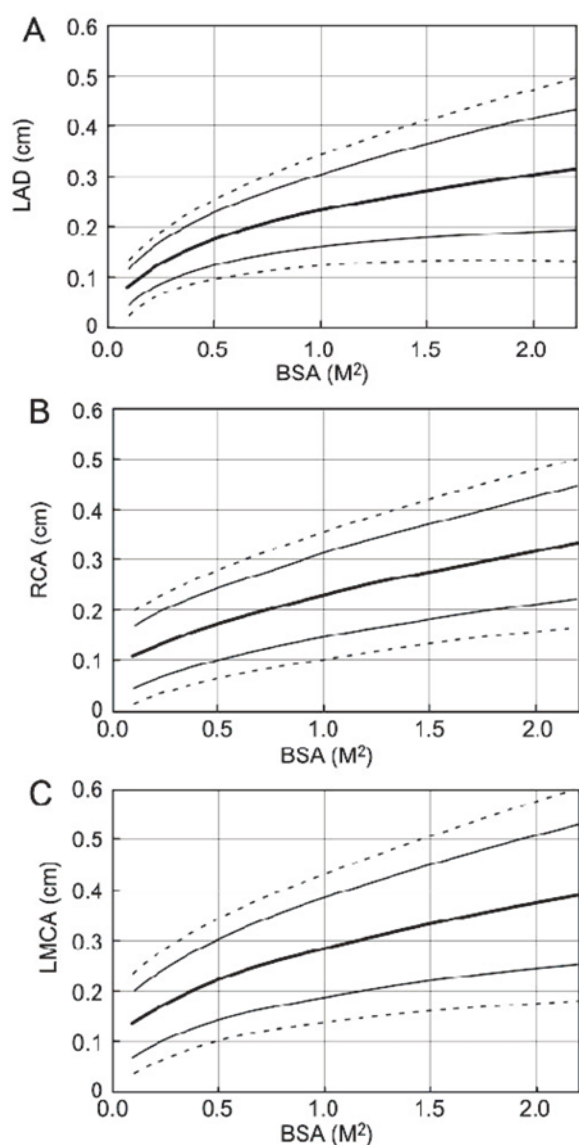
Kelainan Jantung pada penyakit Kawasaki.

Aneurisma koroner

Ekokardiografi merupakan pemeriksaan yang ideal sebagai dasar evaluasi arteri koroner, fungsi ventrikel kiri, morfologi dan fungsi katup jantung, dan efusi perikardial. Pemeriksaan ekokardiografi 2 Dimensi (2D) dilakukan untuk mengevaluasi anatomi arteri koroner proksimal *left main* (LM), RCA, *left circumflex coronary* (LCX), dan LAD.²⁶

Evaluasi arteri koroner harus meliputi pengukuran kuantitatif diameter, jumlah dan lokasi aneurisma, serta adanya trombus intraluminal. Ketika terlihat arteri koroner lebih besar daripada biasanya tanpa segmen aneurisma, pengawasan lebih lanjut harus dilakukan. Pernyataan terakhir dari American Heart Association, aneurisma diklasifikasikan kecil (diameter < 5 mm), sedang (diameter 5-8 mm), atau besar (diameter > 8 mm).^{5,6} Departemen Kesehatan Jepang menyebut arteri koroner abnormal bila diameter > 3 mm pada anak usia < 5 tahun atau > 4 mm pada anak usia = 5 tahun, atau jika diameter = 1,5 kali diameter arteri normal, atau jika lumen arteri koroner tampak ireguler.²⁶

Lebih lanjut, de Zorzi, dkk.²⁵ menunjukkan bahwa dimensi arteri koroner yang disesuaikan dengan luas permukaan tubuh pada penyakit Kawasaki yang dikatakan normal menjadi besar daripada yang



Dikutip dari (6)

Gambar 5. Rerata dan prediksi batas untuk 2 dan 3 SD untuk ukuran LAD (A), RCA proksimal (B), dan LM (C) berdasarkan luas permukaan tubuh pada anak < 18 tahun

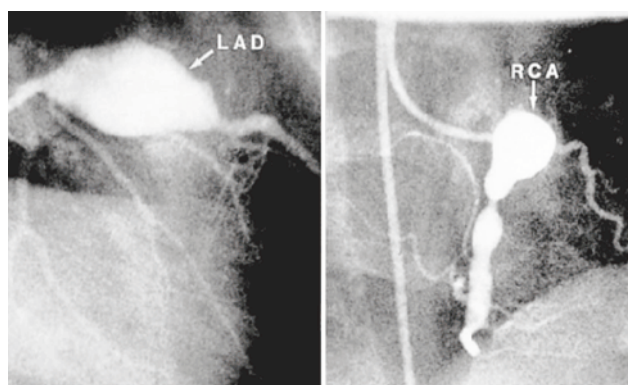
diharapkan pada fase akut, ketika dibandingkan dengan referensi yang telah disusun berdasarkan ukuran tubuh. **Gambar 5** menunjukkan diameter arteri koroner berdasarkan luas permukaan tubuh pada populasi tanpa penyakit Kawasaki. Skor z dapat digunakan hanya untuk arteri koroner LM, LAD proksimal, RCA proksimal, sehingga Departemen

Kesehatan Jepang menggunakan ukuran = 1,5 untuk mendiagnosis aneurisma koroner. Pembesaran LM karena penyakit Kawasaki jarang timbul tanpa disertai pembesaran LAD, LCX atau keduanya.

Untuk kasus penyakit Kawasaki tanpa komplikasi, pemeriksaan ekokardiografi dilakukan pada saat menegakkan diagnosis, minggu ke-2, minggu ke-6 sampai ke-8 setelah serangan. Pemeriksaan ekokardiografi lebih sering dilakukan untuk evaluasi tatalaksana pada anak yang berisiko tinggi (demam yang menetap, disfungsi ventrikel, abnormalitas arteri koroner, efusi perikardial, atau regurgitasi katup). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pengulangan pemeriksaan ekokardiografi setelah 1 tahun serangan terdapat pembesaran arteri koroner, padahal pemeriksaan minggu ke-4 sampai 8 arteri koroner normal. Karena abnormalitas pada fungsi koroner, aliran koroner, dan dilatasi aorta menjadi perhatian pada pasien yang tidak terdeteksi, pengulangan ekokardiografi pada minggu ke-8 pada pasien yang sebelumnya normal menjadi pertimbangan.²⁷

Kateterisasi Jantung dan Angiografi

Angiografi koroner memberikan informasi yang detail tentang anatomi koroner, stenosis koroner, atau oklusi trombus, dan mendeteksi kolateral arteri koroner pada penyakit Kawasaki (**gambar 6**). Sebelum merekomendasikan angiografi koroner kepada pasien, harus dipertimbangkan manfaat, risiko dan biaya. Bila dari pemeriksaan ekokardiografi terlihat aneurisma kecil



Dikutip dari (6)

Gambar 6. Angiografi arteri koroner menunjukkan aneurisma LAD dan RCA

atau sedang, angiografi koroner tidak direkomendasikan. Pasien dengan lesi arteri koroner yang kompleks dianjurkan untuk dilakukan angiografi koroner setelah proses inflamasi akut membaik. Waktu untuk angiografi pada penyakit Kawasaki tergantung dari masing-masing rumah sakit, tetapi dianjurkan pada 6 sampai 12 bulan setelah serangan atau secepatnya sesuai dengan kondisi klinis. Pasien yang direncanakan tindakan intervensi bedah atau non bedah harus dilakukan angiografi koroner ulang untuk mengevaluasi efisiensi terapi.^{5,6,27}

Aneurisma dapat ditemukan pada pembuluh darah di luar koroner seperti subklavia, brakialis, aksilla, illiaka atau femoralis dan kadang ditemukan pada aorta abdominal dan arteri renalis. Pemeriksaan angiografi abdominal dan subklavia direkomendasikan untuk pasien tersebut pada pemeriksaan angiografi untuk pertama kalinya.⁶

Miokarditis

Miokarditis ditemukan pada otopsi dan biopsi miokard, menjadi gambaran dini penyakit Kawasaki. Inflamasi miokard terdokumentasi pada 50-70% pasien dengan penggunaan skan sitrat ⁶⁷Ga. Beratnya miokarditis tidak berhubungan dengan risiko terjadinya aneurisma koroner.²⁸ Walaupun sebagian besar penyakit Kawasaki memiliki kelainan kontraktilitas miokard pada pemeriksaan ekokardiografi, pemberian dini terapi imunoglobulin memperbaiki fungsi miokard. Kelainan kontraktilitas miokard diduga karena beredarnya toksin dan aktivasi sitokin. Timbulnya miokarditis pada fase akut penyakit Kawasaki berhubungan dengan efek jangka panjang dari fungsi miokard.²⁹

Regurgitasi Katup

Regurgitasi katup mitral bisa terjadi karena disfungsi otot papilaris, infark miokard, atau valvulitis. Gambaran regurgitasi katup mitral terjadi setelah fase akut yang biasanya sekunder dari iskemia miokard. Kato, dkk.³⁰ melaporkan 6 pasien (1% dari total pasien) dengan regurgitasi katup mitral pada fase akut penyakit Kawasaki, didapatkan 3 pasien resolusi, 2 pasien meninggal, dan 1 pasien dengan disfungsi otot papilaris menetap.

Regurgitasi aorta telah dilaporkan sebanyak 5% pada penyakit Kawasaki dan dihubungkan dengan valvulitis. Penelitian lain mengamati bahwa insiden

regurgitasi aorta pada fase akut lebih sedikit ditemukan dibandingkan pada fase akhir, dan bila ditemukan regurgitasi aorta biasanya memerlukan operasi penggantian katup aorta.³¹ Kurang lebih 4% pasien penyakit Kawasaki ditemukan regurgitasi aorta pada pemeriksaan ekokardiogram.³²

Terapi

Terapi Awal

Aspirin

Aspirin memiliki efek anti inflamasi (dosis tinggi) dan antiplatelet (dosis rendah), sehingga berperan dalam menurunkan angka kelainan koroner.³³ Selama fase akut, dosis aspirin yang dianjurkan adalah 80 sampai 100 mg/kg/hari dibagi dalam 4 dosis. Aspirin dosis tinggi dan imunoglobulin intravena berperan sebagai antiinflamasi. Beberapa senter mengurangi dosis aspirin setelah anak tidak lagi demam selama 48 sampai 72 jam. Sementara senter lain, dosis aspirin tinggi dilanjutkan sampai 14 hari. Selanjutnya, dosis aspirin dikurangi menjadi 3-5 mg/kg/hari dan dosis pemeliharaan dipertahankan sampai tidak ada perubahan koroner selama 6 sampai 8 minggu setelah serangan. Pada anak dengan kelainan koroner, aspirin tetap diberikan. Sebagai catatan, pemberian ibuprofen dihindari pada anak dengan aneurisma koroner yang mendapatkan aspirin untuk efek antiplatelet.

Imunoglobulin intravena (IGIV)

Efektifitas IGIV pada fase akut dalam menurunkan kejadian kelainan arteri koroner sudah terbukti.^{34,35} Mekanisme kerja IGIV pada terapi penyakit Kawasaki belum diketahui. IGIV memiliki efek antiinflamasi. Mekanisme yang mungkin adalah memodulasi produksi sitokin, netralisasi bakteri supra-antigen atau agen lainnya, meningkatkan aktivitas sel T dan menekan sintesis antibodi.

Puncak serum IgG rendah pada pasien dengan kelainan arteri koroner, dan berhubungan dengan lamanya demam dan hasil laboratorium inflamasi akut. Pasien diberikan IGIV dosis 2 gr/kg dalam dosis infus tunggal, bersamaan dengan aspirin. Terapi ini harus diberikan dalam 10 hari pertama, dan jika mungkin dalam 7 hari pertama serangan penyakit Kawasaki.

Terapi penyakit Kawasaki sebelum hari ke-5 tidak lebih baik dalam mencegah gejala sisa jantung dibanding diberikan dalam hari ke-5 sampai 7, tetapi berhubungan dengan meningkatnya kebutuhan terapi ulang IGIV.³⁶ IGIV tetap diberikan pada hari ke-10 dari serangan (anak yang didiagnosis salah pada saat pertama), jika terdapat demam yang menetap tanpa diketahui penyebabnya, aneurisma dan adanya proses inflamasi yang bermanifestasi sebagai peningkatan Laju Endap Darah (LED) dan C-Reactive Protein (CRP). Walaupun pemberian IGIV dilakukan dalam 10 hari pertama, 5% anak dengan penyakit Kawasaki mengalami dilatasi arteri koroner dan 1% ditemukan aneurisma yang besar.⁶

Steroid

Walaupun terapi kortikosteroid merupakan terapi pilihan untuk terapi vaskulitis, namun pemberian steroid pada anak dengan penyakit Kawasaki terbatas. Kortikosteroid digunakan sebagai terapi awal pada penyakit Kawasaki sebelum penggunaan IGIV. Penelitian Kato dkk.³⁰ menduga bahwa steroid membawa efek yang merugikan ketika digunakan sebagai terapi dini pada penyakit Kawasaki. Suatu penelitian yang menggunakan heparin dengan metilprednisolon dibanding dengan penggunaan heparin saja, didapatkan bahwa terapi steroid memperbaiki kelainan koroner. Penelitian lain melaporkan terapi prednisolon intravena pada 100 anak yang diikuti dengan oral dibandingkan dengan IGIV dosis rendah (300 mg/kg/hari selama 3 hari berturut-turut), didapatkan penurunan lamanya demam yang bermakna dan menurunkan kejadian aneurisma koroner pada pasien yang diberikan steroid.³⁷ Penelitian lain melaporkan bahwa penambahan 30 mg/kg metilprednisolon intravena dibanding terapi konvensional IGIV (2 gr/kg) dan aspirin, akan memperbaiki hasil terapi.³⁸

Pasien yang mendapatkan steroid memiliki durasi demam yang lebih singkat dan lama perawatan di rumah sakit berkurang, sama baiknya dengan efek penurunan rerata LED dan CRP dalam 6 minggu setelah serangan. Anak yang mendapatkan kortikosteroid dan IGIV, dibandingkan hanya terapi IGIV saja, memiliki penurunan sitokin termasuk interleukin-2 (IL-2), IL-6, IL-8, dan IL-10 dalam 24 jam pemberian IGIV.³⁷ Saat ini, manfaat penggunaan steroid pada terapi dini penyakit Kawasaki belum ditetapkan dan masih terus diteliti.

Terapi pada pasien yang tidak memberikan respon baik terhadap terapi dini

Kurang lebih 10% pasien penyakit Kawasaki gagal memberikan perbaikan pada terapi IGIV.^{30,37,38} Kegagalan terapi didefinisikan sebagai demam yang menetap = 36 jam setelah pemberian IGIV selesai. Para ahli menganjurkan pemberian ulang IGIV 2 gr/kg, dan juga kortikosteroid untuk mengurangi keluhan. Penelitian pada 17 pasien yang tidak membaik setelah mendapatkan terapi IGIV 2 gr/kg durasi demam dan perawatan memendek.^{37,38}

Terapi lainnya yang digunakan bila terjadi kegagalan terapi dini adalah plasma *exchange*, Abciximab, siklofosfamid atau Ulinastatin. Sayangnya kontrol data dari penelitian terapi-terapi tersebut tidak lengkap, sehingga hasilnya masih belum jelas.

Pencegahan Trombosis pada pasien dengan kelainan koroner.

Tatalaksana kelainan koroner pada pasien penyakit Kawasaki tergantung berat dan luasnya koroner yang terkena. Tidak ada data retrospektif yang mampu membantu klinisi dalam memilih suatu terapi yang optimal, sehingga rekomendasi hanya berdasarkan pada patofisiologi, retrospektif kasus-kasus sebelumnya, dan pengalaman pada pasien dewasa dengan penyakit jantung koroner. Obat yang digunakan tergantung pada keterlibatan koroner, yaitu: antiplatelet seperti aspirin, dipiridamol atau klopidogrel, terapi antikoagulan dengan warfarin atau low molecular weight heparin (LWMH) atau kombinasi terapi antiplatelet dan antikoagulan biasanya warfarin dan aspirin.

Aktivasi platelet merupakan komponen dari fase akut, dan berlangsung selama fase konvalesen dan fase kronik, sehingga antiplatelet berperan penting pada tatalaksana setiap fase penyakit Kawasaki. Dosis rendah aspirin digunakan pada pasien stabil. Semakin luas dan beratnya pelebaran arteri koroner, kombinasi aspirin dengan antiplatelet lainnya seperti klopidogrel atau dipiridamol. Kombinasi klopidogrel dan aspirin menunjukkan hasil lebih efektif dibanding penggunaan salah satu antiplatelet dalam mencegah terjadinya trombosis dan kejadian vaskular pada koroner atau serebral.³⁹

Ketika aneurisma koroner semakin luas, risiko untuk terjadi trombosis semakin besar. Untuk itu, penggunaan heparin dengan aspirin dianjurkan. Tujuan utama dalam terapi ini termasuk mencegah

trombosis, dan berhubungan dengan efek remodeling endotel dan trombosis. Pada aneurisma koroner terjadi kelainan aliran darah, yang menyebabkan kondisi seperti aterosklerosis. Pada kondisi tersebut terjadi perlambatan aliran koroner dan darah lebih statis, sehingga memudahkan terjadinya trombus.

Terapi yang sering digunakan pada pasien dengan aneurisma koroner adalah aspirin dosis rendah digabungkan dengan warfarin, dengan target *International Normalized Ratio* (INR) 2 sampai 2,5. Beberapa klinisi mengganti warfarin dengan LMWH seperti heparin.

Terapi Trombosis Koroner

Sekali trombosis terjadi, risiko trombus berulang cepat terjadi. Akut trombosis pada penyakit Kawasaki tidak berhubungan dengan ketidakstabilan atau pecahnya

plak. Terapi oklusi koroner akut pada pasien penyakit Kawasaki harus ditargetkan pada kaskade koagulasi (tabel 4).

Pada laporan kasus, streptokinase, urokinase, dan tPA telah digunakan pada bayi dan anak dengan trombosis koroner. Karena tidak adanya penelitian besar, random pada anak, terapi pada bayi dan anak dengan trombosis koroner hanya didasarkan atas penelitian pada pasien dewasa dengan sindrom koroner akut. Tujuan terapi meliputi kestabilan koroner, menyelamatkan miokard, dan memperbaiki kualitas hidup.⁴⁰

Intervensi Kateterisasi Koroner dan Bedah

Rekomendasi untuk tindakan bedah dan intervensi kateterisasi masih berdasarkan pada data dan penelitian yang terbatas. Indikasi bedah pintas koroner pada anak

Tabel 4. Antiplatelet, Antikoagulan dan Terapi trombolitik.

Jenis Obat	Rute	Dosis
Aspirin	Oral	Dosis antiplatelet 3-5 mg/kg setiap hari
Klopidogrel	Oral	1 mg/kg/hari, maksimal dosis dewasa 75 mg/hari
Dipiridamol	Oral	2-6 mg/kg/hari dibagi dalam 3 dosis
Heparin	Intravena	Awal 50 U/kg Infus 20 U/kg (dosis disesuaikan dengan level heparin dalam plasma 0,35-0,7 dalam aktivasi antifaktor Xa atau aPTT 60-85)
LWMH	SC	<u>Bayi < 12 bulan</u> Terapi : 3 mg/kg/hari, dibagi setiap 12 jam Profilaksis : 1,5 mg/kg/hari, dibagi setiap 12 jam <u>Anak-anak/remaja</u> Terapi : 2 mg/kg/hari, dibagi setiap 12 jam Profilaksis : 1,5 mg/kg/hari, dibagi setiap 12 jam Dosis disesuaikan dengan antifaktor Xa 0,5-1,0
Abciximab	Intravena	Bolus : 0,25 mg/kg Infus : 0,125 mg/kg/menit selama 12 jam
Streptokinase	Intravena	Bolus : 3000-4000 U/kg selama 30 menit Infus : 1000-1500 U/kg/jam
tPA	Intravena	Bolus : 1,25 mg/kg Infus : 0,1-0,5 mg/kg/jam selama 6 jam
Urokinase	Intravena	Bolus : 4400 U/kg selama 10 menit Infus : 4400 U/kg/jam
Warfarin	Oral	0,1 mg/kg/hari, diberikan setiap hari (0,05-0,34 mg/kg/hari, dosis penyesuaian tergantung INR, target INR 2-2,5)

Dikutip dari (6)

masih belum ditetapkan pada penelitian-penelitian klinis, tetapi bedah pintas koroner dipertimbangkan pada iskemia yang berulang, kondisi oklusi berat pada arteri koroner LM, oklusi berat pada > 1 arteri koroner, oklusi pada pangkal LAD.⁴¹

Intervensi kateterisasi termasuk balon angioplasti, ablasi rotasional, pemasangan stent telah dilakukan pada beberapa anak dengan penyakit Kawasaki. Pemasangan stent diperlukan pada anak yang lebih tua dengan kalsifikasi sedang dan aneurisma besar. Ablasi rotasional dan pemasangan stent dilaporkan sukses pada > 80% berdasarkan pengalaman di Jepang.⁴² Namun, balon angioplasti tidak berhasil optimal pada anak setelah 2 tahun fase akut, karena adanya fibrosis dan kalsifikasi dinding arteri. Rekomendasi intervensi kateterisasi pada pasien penyakit Kawasaki dipertimbangkan bila ada keluhan iskemik, iskemia berulang pada uji stress, oklusi LAD = 70%.

Stratifikasi Risiko

Stratifikasi risiko disusun berdasarkan risiko terjadinya iskemia miokard.⁶ Stratifikasi berfungsi dalam tatalaksana pasien dengan memperhatikan terapi medik untuk mengurangi risiko trombotik, aktivitas fisik, frekuensi *follow-up* klinik dan uji diagnostik, indikasi kateterisasi jantung dan angiografi koroner. Tingkat risiko pasien mungkin berubah sesuai dengan berjalannya waktu karena perubahan morfologi arteri koroner.

Tingkat risiko 1. Pasien tanpa perubahan arteri koroner berdasarkan ekokardiografi pada semua fase.

- Tidak diperlukan terapi antiplatelet setelah 6 sampai 8 minggu serangan.
- Tidak ada pembatasan aktifitas fisik setelah 6 sampai 8 minggu setelah serangan.
- Evaluasi faktor risiko kardiovaskular setiap 5 tahun.
- Angiografi koroner tidak diperlukan.

Tingkat risiko 2. Pasien tanpa perubahan arteri koroner berdasarkan ekokardiografi pada semua fase.

- Tidak diperlukan terapi antiplatelet setelah 6 sampai 8 minggu serangan.
- Tidak ada pembatasan aktifitas fisik setelah 6 sampai 8 minggu setelah serangan.
- Evaluasi faktor risiko kardiovaskular setiap 3-5 tahun.
- Angiografi koroner tidak diperlukan.

Tingkat risiko 3. Pasien dengan aneurisma koroner kecil dan sedang (> 3 mm tapi < 6 mm, atau skor z antara 3 dan 7) pada = 1 arteri koroner berdasarkan pemeriksaan ekokardiografi.

- Terapi antiplatelet jangka panjang dengan aspirin, minimal sampai aneurisma berkurang.
- Untuk pasien usia < 11 tahun, tidak ada pembatasan aktifitas fisik setelah serangan, pasien usia 11-20 tahun aktifitas fisik berdasarkan hasil uji stress, evaluasi scan perfusi miokard, olahraga *high impact* tidak dianjurkan untuk pasien mendapatkan antiplatelet.
- Follow-up kardiovaskular dengan elektrokardiogram (EKG) dan ekokardiografi, evaluasi risiko kardiovaskular dan evaluasi scan perfusi miokard.
- Angiografi koroner bila pada uji non invasif terdapat dugaan iskemik.

Tingkat risiko 4. Pasien = 1 aneurisma koroner (= 6 mm) termasuk giant aneurisma dan pasien multipel aneurisma tanpa oklusi berdasarkan pemeriksaan ekokardiografi.

- Jangka panjang antiplatelet direkomendasikan dan warfarin (target INR 2-2,5) atau heparin LWMH (target antifaktor Xa 0,5-1 U/mL) harus dikombinasikan pada aneurisma yang besar.
- Olah raga *high impact* harus dihindari karena risiko terjadinya perdarahan, aktifitas fisik lainnya direkomendasikan sesuai dengan hasil uji stress/ evaluasi scan perfusi miokard.
- *Follow-up* kardiovaskular dua kali setahun, pemeriksaan EKG dan ekokardiografi, evaluasi uji stress dan scan perfusi miokard.
- Angiografi koroner pada 6-12 bulan atau secepatnya jika terdapat indikasi klinis, ulang angiografi koroner bila uji non invasif, klinis atau pemeriksaan laboratorium menunjukkan iskemik. Angiografi koroner elektif bila pada hasil uji stress baik, untuk menyingkirkan kemungkinan oklusi arteri lainnya.

Tingkat risiko 5. Pasien dengan oklusi arteri koroner.

- Jangka panjang aspirin dosis rendah, warfarin atau heparin LWMH jika terdapat aneurisma besar yang menetap, pertimbangkan penggunaan β -bloker untuk mengurangi kebutuhan konsumsi O₂.
- Olah raga *high impact* harus dihindari karena risiko terjadinya perdarahan, aktifitas fisik lainnya direkomendasikan sesuai dengan hasil uji stress/ evaluasi scan perfusi miokard.
- *Follow-up* dua kali setahun dengan pemeriksaan

ekokardiografi dan EKG, uji stress/evaluasi scan perfusi miokard.

- Angiografi koroner direkomendasikan untuk pilihan terapi.

Penutup

Penyakit Kawasaki merupakan salah satu penyebab penyakit jantung yang didapat pada anak-anak. Aneurisma arteri koroner terdapat pada 15% sampai 25% pada pasien yang tidak diterapi. Terapi IGIV pada fase akut menurunkan risiko aneurisma hingga < 5%. Terapi IGIV dosis tinggi direkomendasikan pada anak dengan demam lebih dari 4 hari dan terdapat 4 dari 5 kriteria klasik (tabel 2), atau bila terdapat kelainan arteri koroner pada pemeriksaan ekokardiografi walaupun hanya terdapat beberapa kriteria klasik. Protokol tatalaksana penyakit Kawasaki adalah bila terdapat demam = 5 hari dan < 4 kriteria klasik harus dilakukan pemeriksaan ekokardiografi, terapi IGIV, atau keduanya. Untuk pasien dengan demam yang menetap atau berulang setelah pemberian IGIV, maka pengulangan terapi IGIV mungkin dapat membantu. Pemberian terapi pada pasien penyakit Kawasaki dengan resisten IGIV adalah pemberian kortikosteroid, antagonis TNF- α , dan abciximab.

Perubahan angiografi terdapat pada 50% aneurisma segmen arteri, tetapi segmen tersebut menunjukkan kelainan histologis dan fungsi yang menetap. Terapi jangka panjang penyakit Kawasaki harus memperhatikan keterlibatan arteri koroner. Rekomendasi penggunaan antiplatelet dan anti-koagulan, aktifitas fisik, *follow-up* dan prosedur diagnostik harus dilakukan untuk mengevaluasi kardiovaskular. Tingkatan risiko mungkin dapat berubah setiap saat sejalan dengan perubahan morfologis arteri koroner.

Evaluasi dini, terapi yang tepat pada fase akut dan penatalaksanaan jangka panjang pasien dengan penyakit Kawasaki direkomendasikan sampai terdapat data *evidence-based* yang mampu memberikan terapi yang terbaik.

Daftar Pustaka

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous lymphnode syndrome with accompanying specific peeling of the fingers and the toes. *Japanes J Allergy* 1967;16:178-22.
2. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymphnode syndrome (MNLS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;54:271-76.
3. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364:533-44.
4. Kato H, Sugimura T, Akagi T. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10 to 21 year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94:1379-85.
5. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87:1776-80.
6. 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. *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
7. Freeman AF, Shulman ST. Kawasaki disease : Sumamary of the American Heart Association Guidelines. *Am Fam Physician* 2006;74:1141-8.
8. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *J Pediatr* 1991;119:279-82.
9. Han RK, Sinclair B, Newman A, Silverman ED, Taylor GW, Walsh P, et al. Recognition and management of Kawasaki disease. *CMAJ* 2000;162(6):807-12.
10. Melish ME. Kawasaki syndrome. *Pediatric in Review* 1996;17:153-62.
11. Burns JC, Wiggin JW, Toews WH. The Clinical spectrum of Kawasaki syndrome in infants less than six months of age. *J Pediatr* 1986;109: 759-63.
12. Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants than one year of age. *J Pediatr* 1995;126:524-29.
13. Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137:250-52.
14. Newburger JW, Taubert KA, Shulman ST. Summary and abstracts of the seventh international kawasaki disease symposium. *Pediatr Res* 2003;53:153-87.
15. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factor: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr* 2001;90:40-44.
16. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M. Incidens survey of kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001;107:E33.
17. Chang RK. The incidence of Kawasaki disease in the United States did not increase between 1988 and 1997. *Pediatrics* 2003;111:1124-25.
18. Burnst JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J, Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome:

- identification of patients at high risk for development of artery aneurysms. *J Pediatr* 1984;105:206-11.
19. Yamashiro Y, Nagata S, Oguchi S, Shimizu T. Selective increase of V β 2 T cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1996;39:264-66.
 20. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2001;184:940-43.
 21. Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K. Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease:immunohistochemical study. *Circulation* 2000;101:2935-41.
 22. Nagata S, Yamashiro Y, Maeda M, Ohtsuka Y, Yabuta K. Immunohistochemical studies on small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1993;33:557-63.
 23. Comenzo RL, Malachowski ME, Meissner HC, Fulton DR, Berkman EM. Immune hemolysis, disseminated intravascular coagulation, and serum sickness after large doses of immune globulin given intravenously for Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992;120:926-28.
 24. Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation* 1991;84:625-31.
 25. de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;44:1-4.
 26. Kurotobi S, Nagai T, Kawakami N, Sano T. Coronary diameter in normal infants, children, and patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2002;44:1-4.
 27. McMorrow Tuohy Am, Tani LY, Cetta F. How many echocardiograms are necessary for follow-up evaluation of patients with Kawasaki disease?. *Am J Cardiol*. 2001;88:328-30.
 28. Hiraisi S, Yashiro K, Oguchi K, Ishii K, Nakazawa K. Clinical course of cardiovascular involvement in the mucocutaneous lymph node syndrome. Relation between clinical signs of carditis and development of coronary arterial aneurysm. *Am J Cardiol* 1981;47:323-30.
 29. Moran AM, Newburger JW, Sanders SP. Abnormal myocardial mechanics in Kawasaki disease:rapid response to gamma-globulin. *Am Heart J* 2000;139:217-23.
 30. Kato H, Sugimara T, Akagi T. Long-term consequences of kawasaki disease. A 10- to 21 year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
 31. Gidding SS, Shulman ST, Ilbawi M, Crussi F, Duffy CE. Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease): delayed aortic and mitral insufficiency secondary to active valvulitis. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:894-97.
 32. Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K. Aortic root dilatation in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 2001;87:919-22.
 33. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345:1809-17.
 34. Furusho K, Kamiya T, Nakano H. High-dose intravenous gammaglobulin for kawasaki disease. *Lancet* 1984;2:1055-58.
 35. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Eng j Med* 1986;315:341-47.
 36. Marasini M, Pongiglione G, Gazzalo D, Campelli A, Ribaldone D, Caponnetto S. Late intravenous gamma globulin treatment in infants and children with Kawasaki disease and coronary artery abnormalities. *Am J Cardiol* 1991;68:796-97.
 37. Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1999;135:465-69.
 38. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease:report of a randomized trial. *J Pediatr*. 2003;142:611-16.
 39. Gerschutz GP, Bhatt DL. The clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study:to what extent should the results be generalizable? *Am Heart J*. 2003;145:595-601.
 40. Lange RA, Hillis LD. Reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *N Eng J Med*. 2002;346:954-55.
 41. Tsuda E, Kitamura S. Cooperative Study Group of Japan. National survey of coronary artery bypass grafting for coronary stenosis caused by Kawasaki disease in Japan. *Circulation* 2004;110:II61-II66.
 42. Ishii M, Ueno T, Akagi T. Sequential follow-up results of catheter intervention for coronary artery lesions after Kawasaki disease: quantitative coronary artery angiography and intravascular ultrasound imaging study. *Circulation* 2002;105:3004-3010.