

Penyakit Kawasaki: Tata Laksana Terbaru

Najib Advani

Objektif:

1. Memahami diagnosis dan diagnosis banding Penyakit Kawasaki
2. Memahami tata laksana Penyakit Kawasaki

Penyakit Kawasaki (selanjutnya disebut PK) pertama kali ditemukan oleh Dr.Tomisaku Kawasaki di Jepang pada tahun 1967. Penyakit ini kadang dikenal juga sebagai sindrom Kawasaki. Saat itu Kawasaki melaporkan 50 anak dengan demam akut yang disertai eksantema dan menyebutnya sebagai *mucocutaneous lymph node syndrome*. Penyakit ini baru mulai dikenal luas pada tahun 1974. Berdasarkan data ekokardiografi dan angiografi didapatkan bahwa pada 20-40% kasus PK yang tidak diobati akan terjadi aneurisme arteri koroner jantung dengan segala konsekuensinya seperti trombosis koroner, stenosis koroner dan infark miokard yang sebagian dapat berakhir fatal. Diagnosis dini dan penanganan yang cepat dan tepat dapat mencegah atau setidaknya memperkecil kemungkinan terjadinya komplikasi jantung.

Epidemiologi

Di banyak negara berkembang seperti Indonesia, penyakit jantung reumatik merupakan penyebab penyakit jantung didapat yang paling sering dijumpai pada anak. Adapun di negara-negara maju, penyakit jantung reumatik sudah jarang ditemukan dan penyakit Kawasaki merupakan penyebab kelainan jantung didapat yang paling sering dijumpai. Di Jepang, insidens PK per tahun mencapai 359 kasus per 100.000 anak 0-4 tahun, yang merupakan angka kejadian tertinggi di dunia. Di Amerika Serikat insidens bervariasi dari 9,1 (kulit putih) sampai 32,5 (keturunan Asia-Pasifik) per 100.000 anak balita. Di Indonesia belum ada data resmi namun diperkirakan insidens berkisar 4000-5000 per tahun dan banyak kasus yang tidak terdiagnosa karena belum terbiasanya petugas kesehatan menemukan penyakit ini.

Penyakit ini umumnya ditemukan pada balita, 80% kasus ditemukan pada usia di bawah 4 tahun dan jarang ditemukan pada usia kurang dari 3 bulan atau lebih dari 8 tahun. Usia tersering adalah 1-2 tahun. Pernah dilaporkan penyakit Kawasaki pada bayi usia 12 hari, sedangkan kasus termuda yang ditemukan di Indonesia adalah bayi usia 1 bulan. Penyakit ini lebih sering ditemukan pada lelaki dengan rasio sekitar 1,5:1.

Etiologi dan patogenesis

Hingga saat ini berbagai penelitian belum dapat menemukan etiologi penyakit ini. Gambaran klinis dan epidemiologis penyakit ini sangat mendukung kemungkinan adanya suatu proses infeksi. Diduga penyakit ini dipicu oleh gangguan sistem imun yang didahului oleh suatu proses infeksi saluran napas atau pencernaan.

Patologi

Temuan patologi utama PK adalah vaskulitis sistemik pada seluruh pembuluh darah dalam tubuh terutama pada arteri ukuran sedang dengan predileksi utama pada arteri koroner di jantung. Pada fase akut dan subakut terjadi edema pada endotel dan otot polos yang disertai infiltrasi sel inflamasi di dinding vascular yang diawali oleh sel polimorfonuklear dan diikuti oleh sel mononuklear, limfosit (terutama sel T) dan sel plasma.

Pada pembuluh darah yang terserang berat, proses peradangan terjadi pada tiga lapis dinding sehingga terjadi dilatasi atau aneurisme. Trombus dapat terbentuk pada lumen sehingga menyumbat aliran darah. Pada fase penyembuhan, lesi menjadi fibrotik dengan proliferasi intima yang berakibat terjadinya stenosis atau sumbatan vaskular tersebut. Pada fase akut dapat terjadi pankarditis dengan inflamasi pada sistem konduksi atrioventrikular (blok AV), miokardium (disfungsi miokard, gagal jantung), perikardium (efusi perikardium) dan endokardium (keterlibatan katup aorta dan mitral).

Manifestasi klinis

Manifestasi klinis pada PK tidak khas, karena itu dibuat kriteria klinis guna memudahkan diagnosis. Kita harus merangkum berbagai tanda dan gejala untuk menyimpulkan diagnosis. Manifestasi klinis tergantung fase penyakitnya. Tidak semua tanda klinis tampil pada satu saat sehingga kadang kita perlu menunggu sambil mengamati gejala dan tanda yang timbul sebelum diagnosis dapat ditegakkan. Perjalanan penyakit ini dibagi atas 3 fase:

I. Fase akut (10 hari pertama)

A. Terdapat enam gejala yang bersifat diagnostik

1. Demam tinggi mendadak, dapat mencapai 41°C dan bersifat remiten atau kadang intermiten. Demam tidak menunjukkan respons terhadap antibiotik. Jika tidak diobati, demam dapat berlangsung selama 1-2 minggu, bahkan 3-4 minggu. Dalam 2-5 hari setelah timbul demam, gejala lain akan muncul.

2. Konjungtivitis bilateral tanpa eksudat.
 3. Perubahan pada mulut: bibir merah terang yang kemudian dapat pecah dan berdarah, lidah stroberi dan eritema yang difus pada rongga mulut dan faring.
 4. Perubahan pada tangan dan kaki, yaitu edema yang induratif dan kemerahan pada telapak tangan dan telapak kaki, kadang terasa nyeri.
 5. Eksantema polimorfik, yaitu pada seorang pasien eksantema dapat dijumpai dalam berbagai bentuk dengan warna kemerahan. Distribusi bervariasi, dapat di wajah, badan atau ekstremitas, sering juga menyerupai urtikaria dan gatal. Lesi dapat berbentuk makula dan papula sehingga menyerupai campak. Eksantema ini dapat hilang di satu tempat kemudian muncul di tempat lain. Lesi jarang berbentuk vesikel, pustula atau bulosa, kadang dapat dijumpai ruam kemerahan di daerah perianal
 6. Pembesaran kelenjar getah bening leher (servikal), dijumpai pada sekitar 50% pasien penyakit Kawasaki, yang hampir selalu bersifat unilateral dan berukuran >1,5 cm.
- B. Tanda dan gejala lain yang mungkin dijumpai pada fase akut
- Lekosituri yang steril (pada 60% kasus)
 - Gangguan fungsi hati (40%)
 - Artritis sendi besar (30%), dapat juga pada sendi kecil
 - Meningitis aseptik (25%)
 - Nyeri perut dengan diare (20%), kadang dapat menyerupai akut abdomen.
 - Hidrops kandung empedu dengan ikterus (10%)

Sebagian besar anak dengan PK menunjukkan gejala gelisah, rewel dan emosi yang labil. Pada fase akut, dapat timbul reaksi pada parut BCG berupa reaksi kemerahan dan pembentukan krusta yang dapat sangat menunjang diagnosis.

Kelainan kardiovaskular yang timbul tidak spesifik dapat berupa irama derap, bising jantung, kardiomegali, efusi pericardium, disfungsi ventrikel kiri, perubahan EKG (PR interval memanjang, voltase QRS rendah, ST depresi/elevasi, QTc memanjang). Kelainan arteri koroner umumnya mulai terjadi pada akhir minggu pertama hingga minggu kedua.

II. Fase subakut (hari 11-25)

Pada fase ini eksantema, demam, dan limfadenopati berangsurn menghilang. Sering terjadi deskuamasi ujung jari tangan dan kemudian diikuti jari

kaki. Pada fase ini dapat terjadi perubahan kardiovaskular yang nyata berupa dilatasi/aneurisme arteri koroner, efusi perikardium, gagal jantung dan infark miokardium. Seringkali juga hitung trombosit meningkat (trombositosis) dan dapat mencapai lebih dari 1.000.000/mL.

III. Fase konvalesen (setelah hari ke 25)

Pada fase ini, laju endap darah, CRP dan hitung trombosit mencapai nilai normal kembali. Dapat dijumpai garis melintang yang dalam pada kuku jari tangan dan kaki yang dikenal sebagai *Beau's lines*. Meskipun anak tampak menunjukkan perbaikan secara klinis, namun kelainan jantung dapat berlanjut terus sehingga sangat dibutuhkan pemantauan kardiologis.

Diagnosis

Diagnosis PK utamanya didasarkan kepada gejala klinis serta hasil laboratorium yang menunjang. Tidak ada satupun pemeriksaan penunjang yang dapat memastikan diagnosis. Terdapat 6 kriteria gejala yang bersifat diagnostik:

1. demam remiten, dapat mencapai 41°C dan berlangsung >5 hari
2. injeksi konjungtiva bilateral (tanpa eksudat)
3. kelainan di mulut dan bibir: lidah stroberi, rongga mulut merah difus, bibir
4. merah dan pecah kadang berdarah
5. kelainan tangan dan kaki: eritema dan edema pada fase akut serta deskuamasi
6. ujung jari tangan dan kaki pada fase subakut.
7. eksantema yang polimorfik (berbagai bentuk: macula papula, urtika dsb)
8. limfadenopati servikal unilateral (diameter $>1,5$ cm)

Diagnosis PK dapat ditegakkan jika dijumpai kriteria demam ditambah empat dari lima kriteria yang lain. Kelainan arteri koroner bersifat diagnostik sehingga diagnosis dapat ditegakkan meskipun dijumpai kurang dari empat kriteria di atas selain demam. Kriteria demam adalah mutlak. Jika terdapat demam disertai kurang dari 4 kriteria lain, namun terdapat kelainan koroner pada ekokardiografi, maka disebut PK inkomplet. Istilah inkomplet lebih disukai dari pada atipik karena pada kasus inkomplet jumlah kriteria yang dijumpai kurang tetapi tidak menunjukkan gejala atipik. Istilah atipik sebaiknya digunakan pada kasus yang bermasalah misal dengan gangguan ginjal atau akut abdomen yang tidak lazim ditemukan pada PK.

PK inkomplet sering dijumpai pada bayi terutama pada usia <6 bulan. Kemungkinan PK inkomplet harus dipikirkan pada semua anak dengan demam selama 5 hari atau lebih yang tidak dapat diterangkan penyebabnya, dan

menunjukkan 2-3 gejala yang termasuk dalam kriteria diagnostik. Penyakit Kawasaki harus dipertimbangkan sebagai diagnosis diferensial pada setiap anak dengan demam selama beberapa hari yang disertai ruam dan konjungtivitis non-purulen.

Diagnosis banding

Penyakit dan kelainan berikut dapat memberikan gambaran klinis yang mirip PK, seperti berikut:

- campak
- sindrom stevens johnson
- *staphylococcal scalded skin syndrome*
- demam skarlet
- limfadenitis servikal (bakterial)
- *juvenile rheumatoid arthritis*
- leptospirosis

Sejak era COVID-19, MIS-C (*multisystem inflammatory syndrome in children*), suatu kondisi yang mirip dengan penyakit Kawasaki yang timbul setelah anak terkena COVID-19, merupakan suatu diagnosis diferensial yang perlu dipertimbangkan. Seperti halnya PK, MIS-C juga dapat mengakibatkan komplikasi jantung yang serius.

Pemeriksaan penunjang

Laboratorium

Tidak ada pemeriksaan laboratorium atau penunjang yang spesifik untuk memastikan PK, hanya bersifat menunjang diagnosis. Tabel 1 menunjukkan hasil laboratorium yang dapat ditemukan pada PK.

Tabel 1. Hasil laboratorium yang menunjang diagnosis PK

Pada fase akut	Pada fase subakut
Leukositosis dengan hitung jenis yang menunjukkan pergeseran ke kiri	Reaktan fase akut mulai menurun Trombositosis, dapat mencapai > 1.000.000/mL
Reaktan fase akut meningkat: CRP (C-reactive protein), laju endap darah, leukosit.	
Enzim hati (SGOT/SGPT) meningkat	
Albumin darah menurun (hipoalbuminemia)	
Piuria: leukosituria yang biasanya steril (akibat urethritis)	

Elektrokardiografi (EKG)

Pemeriksaan EKG harus dilakukan saat diagnosis ditegakkan. EKG dapat menunjukkan gambaran voltase QRS rendah, perubahan gelombang ST (elevasi atau depresi), QTc memanjang. Gelombang Q yang abnormal (lebar dan dalam) pada hantaran ektremitas atau prekordial menunjukkan adanya infark miokard. Dapat juga terjadi rangguan irama seperti SVT (*supra ventricular tachycardia*) yang merupakan suatu kegawatan kardiologis

Ekokardiografi

Ekokardiografi perlu dilakukan pada semua pasien dengan diagnosis PK atau kecurigaan PK untuk mendeteksi komplikasi jantung. Tujuan ekokardiografi terutama untuk mendeteksi kelainan arteri koroner dan kelainan jantung lain seperti gangguan fungsi katup, kontraktilitas yang terganggu, efusi perikardium dsb. Pada pemeriksaan diameter koroner digunakan z score yang bergantung pada berat badan dan tinggi badan untuk memastikan ada tidaknya dilatasi atau aneurisme. Pemeriksaan ekokardiografi dilakukan oleh dokter jantung anak.

Pemeriksaan ini sangat subyektif dan tidak selalu mudah dilakukan serta dibutuhkan jam terbang pemeriksa yang memadai. Ekokardiografi pertama dilakukan saat diagnosis ditegakkan dan diulang 2 minggu setelah awitan penyakit jika tidak ditemukan kelainan. Kemudian diulang lagi setelah 6 minggu sejak awitan. Jika hasil normal maka ekokardiografi tidak harus diulang lagi. Jika ditemukan kelainan dan pada fase akut, ekokardiografi dapat dilakukan sesuai kondisi. Dalam hal hambatan biaya maupun akses ke faskes, ekokardiografi dapat cukup dilakukan 2 kali saja, jika hasil yang pertama dan kedua normal maka ketiga tidak harus dikerjakan.

Foto toraks

Foto toraks biasanya tidak banyak memberi informasi, meskipun demikian, dapat ditemukan kardiomegali jika terjadi miokarditis atau kelainan arteri koroner atau regurgitasi katup yang berat. Infiltrat ringan perihilar juga dapat dijumpai pada sekitar 70% kasus sehingga dapat menunjang diagnosis

Kateterisasi jantung

Kateterisasi dan angiografi jarang dan tidak rutin dilakukan, diperlukan pada kasus dengan aneurisme yang sangat besar (z score >10) atau multipel dan besar pada ekokardiografi, tanda iskemia secara klinis atau pada EKG, serta untuk pemantauan jangka panjang pasien dengan risiko lesi koroner stenosis atau oklusif. Kateterisasi harus dikerjakan jika ada potensi untuk tindakan operasi pintas koroner

Tata laksana

Semua pasien dengan PK fase akut harus menjalani tirah baring dan rawat inap. Konsultasi dengan ahli jantung anak yang kompeten diperlukan untuk evaluasi kardiologis. Tidak ada terapi spesifik untuk PK. Tujuan terapi adalah mengurangi inflamasi pada arteri koroner dan miokardium serta mencegah trombosis.

Hingga saat ini terapi pilihan adalah pemberian dosis tinggi immunoglobulin (gamaglobulin) disertai dengan aspirin dosis tinggi. Imunoglobulin intravena (IGIV) harus diberikan secepatnya setelah diagnosis ditegakkan. Penggunaan IGIV mulai dipelopori oleh Furusho dkk. pada tahun 1984 di Jepang. Mekanisme gamaglobulin dalam mengobati PK belum diketahui secara pasti meskipun diyakini mempunyai efek antiinfamasi umum. Mekanisme yang diduga adalah modulasi produksi sitokin, neutralisasi superantigen bakteri atau agen etiologi lain, penguatan aktivitas sel T supresor dan supresi sintesis antibodi. Dosis yang dianjurkan adalah 2 g/kg BB dosis tunggal yang diberikan intravena selama 10-12 jam (Konsensus AHA, 2004) Tujuan utama pemberian IGIV adalah memcegah terjadinya kerusakan koroner pada fase akut. Pada penelitian meta-analisis, pemberian IGIV secara dini terbukti mengurangi angka kejadian aneurisme koroner.

Mengingat harga IGIV ini sangat mahal maka beberapa peneliti, termasuk kami, mencoba menggunakan dosis yang lebih rendah yaitu 1g/kgBB saja yang umumnya memberi hasil yang relatif baik sehingga mungkin dapat digunakan sebagai alternatif terutama jika ada kendala biaya. IGIV harus diberikan saat dini, terutama pada 10 hari pertama awitan penyakit. Meskipun demikian, mungkin masih perlu diberikan jika setelah hari ke-10 masih tetap ada tanda tanda klinis inflamasi atau penyakit yang masih aktif seperti adanya demam atau biomarker reaktan fase akut yang tinggi signifikan. Pada pasien yang sudah tidak menunjukkan lagi gejala penyakit aktif setelah 10 hari awitan, pemberian IGIV tidak bermanfaat lagi sehingga tidak perlu diberikan.

IGIV diberikan bersama dengan asam salisilat (asetosal/aspirin) per oral dengan dosis tinggi 80-100 mg/kg BB/hari per oral (dosis antiinflamasi) yang terbagi dalam 4 dosis hingga 2-3 hari demam reda. Dosis ini kemudian diturunkan menjadi 3-5 mg/kg BB/hari (dosis antitrombosik) sekali sehari biasanya minimal selama 6 minggu jika arteri koroner sudah normal.

Meta analisis mendapatkan bahwa pada penggunaan aspirin dengan dosis tinggi maupun rendah mendapatkan insiden lesi koroner yang tidak berbeda bermakna. Pemberian aspirin dosis tinggi juga tidak bermanfaat dalam mengurangi resistensi terhadap IGIV, terjadinya aneurisme koroner maupun lama rawat di rumah sakit. Dosis tinggi selain dihubungkan dengan terjadinya anemia ringan serta efek samping saluran cerna , juga tidak memberi prognosis yang lebih baik dari segi kardiologis. Berbagai penelitian menyimpulkan dosis

aspirin tidak perlu setinggi 80-100 mg/kgBB tetapi cukup 30-50 mg/kg BB atau bahkan lebih rendah.

Sekitar 10% pasien masih menunjukkan demam yang menetap setelah pemberian IGIV yang pertama (resisten). Pada kondisi ini pemberian IGIV dosis ulang mungkin diperlukan dibawah pengawasan ahli. IGIV ulang diberikan dalam dosis yang sama pada pasien yang dalam waktu 36-48 jam setelah pemberian dosis pertama demamnya tidak turun atau timbul lagi. Sebelum pemberian IVIG ulang, harus diyakini sepenuhnya bahwa tidak ada fokus infeksi atau penyebab demam yang lain yang tentunya dapat diobati tanpa pengulangan IVIG. Jika setelah dua kali pemberian IGIV demam belum turun juga, dianjurkan pemberian metilprednisolon intravena. Penggunaan infliksimab, siklosporin, siklofosfamid , ulinsatatin dsb dengan pengawasan yang ketat dapat menjadi opsi juga.

Peran kortikosteroid dalam tata laksana PK belum jelas. Sebelum tahun 1977 para dokter di Jepang menggunakan prednison dosis tinggi untuk PK yang tampaknya efektif untuk mengurangi demam dan gejala lainnya namun ternyata angka kejadian aneurisme koroner secara bermakna lebih tinggi dibanding pada pasien yang diberi antibiotik atau asetosal saja. Sampai saat ini manfaat pemberian steroid sebagai mono terapi awal untuk menangani PK belum meyakinkan sehingga tidak dianjurkan.

Tindakan bedah pintas jantung diperlukan pada kasus tertentu seperti stenosis koroner yang berat yang mengakibatkan disfungsi yang ventrikel kiri yang berat. Angioplasti balon arteri koroner dilaporkan gagal jika dikerjakan lebih dari 2 tahun setelah fase akut karena sudah terbentuk jaringan fibrosis padat serta kalsifikasi.

Pemasangan stent dilaporkan berhasil pada sebagian kasus terutama pada anak yang agak besar namun pemasangannya terhambat oleh kendala adanya kalsifikasi koroner yang mungkin berat. Sebagian kecil pasien PK harus mengalami transplantasi jantung. Transplantasi jantung hanya dilakukan pada kasus dengan disfungsi miokardium yang berat dan ireversibel dan lesi koroner yang tidak dapat diatasi dengan prosedur intervensi maupun bedah pintas jantung.

Perjalanan penyakit dan komplikasi

Penyakit Kawasaki secara klinis bersifat *self-limiting* sehingga gejala klinis dapat menghilang sendiri. Komplikasi serius yaitu kelainan jantung yang progresif. Angka kematian relatif rendah berkisar 1-3 % dan cenderung menurun setelah penggunaan IGIV. Aneurisme koroner dapat dijumpai pada sekitar 20-40% kasus yang tidak mendapat terapi, biasanya mulai terjadi sejak hari ke 7-8 setelah awitan.

Kurang dari 5% menjadi infark miokard. Sekitar 73% infark miokard terjadi pada tahun pertama setelah awitan penyakit tanpa didahului tanda atau gejala yang khas. Gejala yang dapat timbul pada infark miokard pada anak adalah mual, muntah, pucat, tangis berkepanjangan (*inconsolable cry*) dan keringat berlebihan. Tingkat kematian pada serangan infark yang pertama mencapai 22% dan meningkat pada serangan berikutnya. Aneurisme yang besar sekali (*giant aneurysm*, ukuran $>8\text{mm}$, z score >10) menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi akibat oklusi thrombus atau obstruksi stenosis dan infark yang kemudian menyertainya.

Jika arteri koroner tetap normal dalam satu bulan setelah awitan penyakit, kemungkinan timbulnya kelainan koroner selanjutnya sangat kecil. Beberapa faktor risiko untuk timbulnya aneurisme koroner adalah:

1. Lelaki
2. Usia kurang dari 1 tahun
3. Adanya gejala atau tanda keterlibatan perikardium, miokardium atau endokardium, termasuk aritmia
4. Periode peradangan yang lama, termasuk demam lebih dari 10 hari
5. Demam berulang setelah periode afebris selama minimal 24 jam.
6. Kadar albumin darah yang rendah

Keterlibatan aorta dan arteri perifer yang lain (leher, aksila, renal, hepatis, iliaka) juga pernah dilaporkan. Miokarditis, efusi perikardium dan valvulitis (infamasi katup) biasanya membaik dalam satu bulan sedangkan vaskulitis arteri koroner perjalannya berbeda. Sekitar 60-70 % aneurisme koroner akan mengalami regresi (kembali normal) dalam 2 tahun Hal ini dapat terjadi karena arteri koroner dapat mengalami remodeling dan revaskularisasi. Pada anak-anak dengan aneurisme yang telah mengalami regresi ternyata masih dapat dijumpai penebalan intima pada dinding vaskular serta disfungsi endotel di kemudian hari yang menyerupai fase awal lesi aterosklerotik sehingga perlu dilakukan pemantauan lanjut terhadap kemungkinan terjadinya aterosklerosis prematur. Pada kelompok ini arteri koroner tidak mengalami reaksi dilatasi sebagai respons terhadap latihan atau vasodilator koroner. Untuk ini pada pasien dengan aneurisme koroner yang telah mengalami regresi sekalipun harus dianjurkan untuk menghindar faktor risiko terjadinya aterosklerosis. Anak dengan aneurisme koroner yang menetap akan cenderung menderita penyakit jantung iskemik pada usia dewasa muda.

Tata laksana PK selanjutnya sangat tergantung pada faktor risiko yang ditentukan oleh kerusakan arteri koroner yang timbul (Tabel 2).

Tabel 2. Derajat risiko PK dan tata laksana selanjutnya setelah melewati fase akut

Derajat Risiko	Tata laksana lanjutan
Derajat risiko I Pasien tanpa lesi arteri koroner pada ekokardiografi pada semua fase penyakit	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian IGIV dan asetosal pada fase akut • Terapi antitrombotik tidak diperlukan setelah 6-8 minggu awitan penyakit • Tidak perlu restriksi aktivitas setelah 6-8 minggu awitan • Dianjurkan kontrol tiap 5 tahun untuk melihat faktor risiko kardiovaskular mengingat risiko • penyakit jantung iskemik belum dapat disingkirkan • Angiograf koroner tidak dianjurkan
Derajat risiko II Pasien dengan pelebaran arteri koroner sementara (menghilang dalam 6-8 minggu sejak awitan).	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian IGIV dan asetosal pada fase akut • Terapi antitrombotik tidak diperlukan setelah 6-8 minggu awitan penyakit • Tidak perlu restriksi aktivitas setelah 6-8 minggu awitan penyakit • Dianjurkan kontrol tiap 3-5 tahun untuk penentuan faktor risiko • Angiograf koroner tidak dianjurkan.
Derajat risiko III Pasien dengan aneurisme koroner soliter kecil sampai sedang (ukuran > 3 mm tapi < 6 mm atau z score 3-7) pada ≥1 arteri koroner secara ekokardiografi atau angiograf.	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian IGIV dan asetosal pada fase akut • Pemberian antitrombotik jangka panjang dengan aspirin setidaknya hingga arteri koroner normal kembali. • Aktivitas fisis tanpa restriksi setelah 6-8 minggu awitan penyakit sampai dekade pertama. • Stress test untuk penentuan perfusi miokardial mungkin bermanfaat pada dekade kedua • sebagai acuan untuk aktivitas fisis. Olahraga yang dapat menimbulkan cedera fisis dihindari • jika masih dalam pemberian antitrombotik guna mencegah timbulnya perdarahan • dianjurkan untuk diperiksa tiap tahun oleh dokter jantung anak untuk ekokardiografi dan EKG. • Stress test untuk melihat perfusi miokardium dianjurkan tiap 2 tahun pada pasien usia >10 tahun. • Angiografi koroner dianjurkan jika ditemukan tanda iskemia miokardium pada stress test
Derajat risiko IV Pasien dengan ≥1 aneurisme arteri koroner besar (≥6 mm), termasuk aneurisme raksasa (giant aneurysm, ukuran >8 mm) dan pasien dengan aneurisme multiple (segmental) atau kompleks tanpa obstruksi.	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian IGIV dan asetosal pada fase akut • Pemberian antitrombotik jangka panjang dianjurkan. • Penambahan warfarin dengan target INR (international normalized ratio) 2 - 2.5 dianjurkan pada pasien dengan aneurisme raksasa • Anjuran aktivitas fisis harus didasarkan pada hasil stress test dengan evaluasi perfusi miokardium. • Olahraga yang berpotensi traumatis dihindari mengingat risiko terjadinya perdarahan. • Evaluasi ekokardiogram dan EKG harus dikerjakan tiap 6 bulan. Stress test dengan evaluasi perfusi miokard harus dikerjakan tiap tahun. • Harus dipantau faktor risiko terjadinya aterosklerosis. • Kateterisasi jantung dengan angiograf koroner selektif harus dilakukan 6-12 bulan setelah sembuh dari fase akut PK. Angiograf selanjutnya perlu dilakukan jika ada tanda iskemia pada pemeriksaan non-invasif

Derajat Risiko	Tata laksana lanjutan
Derajat risiko V Pasien dengan obstruksi arteri koroner, terkonfirmasi dengan angiograf.	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian IGIV dan asetosal pada fase akut • Pemberian antitrombotik jangka panjang dengan atau tanpa warfarin • Penghambat beta adrenergik perlu dipertimbangkan untuk mengurangi konsumsi oksigen miokardium • Anjuran untuk aktivitas tergantung pada respons terhadap stress test. • Olahraga yang traumatis harus dihindari karena risiko perdarahan. • Pasien juga harus menghindari kehidupan yang kurang aktifitas. • Evaluasi kardiologis dengan EKG dan ekokardiogram harus dikerjakan tiap 6 bulan. • Stress test dengan evaluasi perfusi miokardium dilakukan setiap tahun. Pasien juga harus dipantau faktor risiko terjadinya aterosklerosis • Kateterisasi jantung dengan angiograf koroner selektif dianjurkan untuk menentukan pilihan operasi pintas koroner atau intervensi dan mengetahui besarnya perfusi kolateral. • Ulangan kateterisasi diperlukan jika pemeriksaan non invasif menunjukkan iskemia miokard baru atau perburukan temuan lama.

Simpulan

1. Penyakit Kawasaki merupakan suatu vaskulitis sistemik yg terutama menyerang arteri koroner dengan berbagai komplikasi yang dapat terjadi seperti aneurisme, stenosis serta oklusi total koroner.
2. Penggunaan imunoglobulin dengan aspirin masih merupakan terapi pilihan utama.
3. Imunoglobulin digunakan 2 g /kg BB dosis tunggal. Mengingat biaya yg mahal, beberapa penelitian mencoba menggunakan 1 g/kgBB dengan hasil yg cukup baik sehingga dapat dipertimbangkan pemakaiannya
4. Aspirin awalnya dianjurkan 80-100 mg/kgBB per oral. Mengingat efek samping yang dapat terjadi serta manfaat dosis tinggi yang tidak unggul terhadap dosis dibawahnya, sekarang cenderung turun mencapai 30-50 mg/kg atau kurang.

Daftar pustaka

1. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymphnode syndrome (MMLS) prevailing in Japan. Pediatrics. 1974;54:271-6.
2. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, dkk. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation. 2004;110:2747-71
3. Advani N. Mengenal penyakit Kawasaki. Jakarta: Departemen Ilmu Kesehatan Anak. FKUI; 2004.

4. Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, R Tulloh, dkk. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment and proposals for future research. *Arch Dis Child.* 2002;86:286-90.
5. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a metaanalysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics.* 1995;96:1057-61.
6. Feigin RD, Cecchin. Kawasaki disease. Dalam: Mc Millan JA, De Angelis CD, Feigin RD, Warshaw JB, penyunting. *Oski's Pediatrics.* Edisi ke-3. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 1999. h. 924-31.
7. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, dkk. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet.* 1984;2:1055-8.
8. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States in 1997 and 2000. *Pediatrics.* 2003;112:495-501.
9. Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, H Kato. Longterm consequences of regressed coronary aneurysm after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function. *Heart.* 2000; 83:307-11.
10. Kato H, Koike S, Tokoyama TK. Kawasaki disease: Effect of treatment of coronary artery involvement. *Pediatrics.* 1979;63:175-9.
11. Kato H, Ichinose E, Yoshioka F, Takechi T, Matsunaga S, Suzuki K, dkk. Fate of coronary aneurysm in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term follow up study. *Am J Cardiol.* 1981;49:1758-66.
12. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, dkk. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10- 21 year follow up study of 594 patients. *Circulation.* 1996;94:1379-85.
13. Mellish, ME. Kawasaki syndrome. *Pediatr Rev.* 1996;17:153-62.
14. Newburger J. Kawasaki disease. Dalam: Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky, penyunting. *Paediatric Cardiology.* 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. h. 1067-78.
15. Park MK. *Pediatric cardiology for practitioners.* Edisi ke-6. Philadelphia: Elsevier; 2014. h. 354-66.
16. Shulman ST, Inocencio J, Hirsch R. Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am.* 1995;42:1205-22.
17. Stanley TV, Grimwood K. Classical Kawasaki disease in a neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86:F135-F136.
18. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, dkk. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:927-99.
19. Miura M, Ayusawa M, Fukazawa R, Hamada H, Ikeda S, Ito S, dkk. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease (2020 revised version). *J Pediatr Cardiol Card Surg.* 2021;5:41-73.
20. Yeo JS, Choi JW. Effectiveness of medium-dose intravenous immunoglobulin (1 g/kg) in the treatment of kawasaki disease. *Korean Circ J.* 2010;40:81-5.
21. Shiraishi H, Iino M, Hoshina M, Ichihashi K, Momoi M. Intravenous immunoglobulin 1 g/kg as the initial treatment for Kawasaki disease. *World J*

- Pediatr. 2007;3:195-9.
- 22. He L, Liu F, Yan W, Huang M, Huang M, Xie L, dkk. Randomized trial of different initial intravenous immunoglobulin regimens in Kawasaki disease. Pediatr Int. 2021;63:757-63.
 - 23. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. J Pediatr. 1997;131:888-93.
 - 24. Lei WT, Chai LS, Zeng BY, Tu YK, Uehara R, Matsuoka YJ, dkk. Pharmacologic interventions for Kawasaki disease in children: A network metaanalysis of 56 randomized controlled trials. eBioMedicine. 2022;78:103946.
 - 25. Broderick C, Kobayashi S, Suto M, Ito S, Kobayashi T. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. Cochrane Database Syst Rev. 2023;CD 014884.
 - 26. Ae R, Makino N, Kuwabara M, Matsubara Y, Kosami K, Sasahara T, dkk. Incidence of Kawasaki disease before and after the COVID-19 pandemic in Japan: results of the 26th nationwide survey, 2019 to 2020. JAMA Pediatr. 2022;176:1217-24.
 - 27. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous lymphnode syndrome with accompanying specific peeling of fingers and toes. Japanese J Allergy. 1967;16:178-82.
 - 28. Ariyani S, Advani N, Widodo DP. Profil klinis dan pemeriksaan penunjang pada penyakit Kawasaki. Sari Pediatri. 2014;15:385-93.
 - 29. Advani N. Penyakit Kawasaki dan dampaknya pada penderita dan komunitas. Sari Pediatri. 2007;8:127-32.
 - 30. Advani N, Sastroasmoro S, Ontoseno T, Uiterwaal CS. Long-term outcome of coronary artery dilatation in Kawasaki disease. Ann Pediatr Card. 2018;11:125-30.
 - 31. Advani N, Rahmadhani A, Rafika S. Predictors for coronary artery dilatation in Kawasaki disease. Pediatr Indones. 2018;58:257-62.
 - 32. Advani N, Santoso LA. Diskrepansi nilai CRP dan LED pada fase akut penyakit Kawasaki. Sari Pediatri. 2018;19:307-10.
 - 33. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, dkk. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. N Engl J Med. 1986;315:341-7.
 - 34. Advani N. Frekuensi ekokardiografi i pada fase awal penyakit Kawasaki. Sari Pediatri. 2018;20:152-7.
 - 35. Advani N, Santoso LA. Peran foto toraks sebagai alat bantu diagnostik pada fase akut penyakit Kawasaki. Sari Pediatri. 2019;20:331-4
 - 36. Harada K. Intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. Acta Paediatr Jpn. 1991;3:805-10.
 - 37. Sato N, Sugimura T, Akagi T, Yamakawa R, Hashino K, Eto G, dkk. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: Assessment of clinical aspects and cost effectiveness. Pediatr Int. 1999;41:1-7
 - 38. Suzuki, T., Michihata, N., Yoshikawa, T., Hata T, Matsui H, Fushimi K, dkk. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin for treatment of children with

- Kawasaki disease weighing 25 kg or more. Eur J Pediatr. 2020;179:1901-7.
39. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, dkk. Intravenous gamma globulin for Kawasaki disease. Acta Pediatr Jpn. 1991;33:799-804.
40. Zheng X, Yue P, Liu L, Tang C, Ma F, Zhang Y, et al. (2019) Efficacy between low and high dose aspirin for the initial treatment of Kawasaki disease: current evidence based on a meta-analysis. PLoS ONE. 2019;14:e0217274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217274>
41. Kuo H-C, Lo M-H, Hsieh K-S, Guo MM-H, Huang Y-H. High-Dose aspirin is associated with anemia and does not confer benefit to disease outcomes in Kawasaki Disease. PLoS ONE. 2015;10:e0144603. doi:10.1371/journal.pone.0144603
42. Lee G, Lee SE, Hong YM, Sohn S. Is high-dose aspirin necessary in the acute phase of Kawasaki disease? Korean circulation journal. 2013;43:182–6. doi: 10.4070/kcj.2013.43.3.182 PMID: 23613695
43. Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Huang TC, Lee CL, Huang SM. Treatment of acute Kawasaki disease: aspirin's role in the febrile stage revisited. Pediatrics. 2004;114:e689–93. doi: 10.1542/peds.2004-1037 PMID: 15545617.
44. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. Pediatrics. 1995; 96:1057–61.
45. Saulsbury FT. Comparison of high-dose and low-dose aspirin plus intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki syndrome. Clinical pediatrics. 2002; 41:597–601.