

Penyakit Kawasaki

Made Kardana, Ida Bagus Agung Winaya

Penyakit Kawasaki adalah penyakit akibat vaskulitis akut menyeluruh. Sampai saat ini penyebabnya secara pasti belum diketahui, diduga karena infeksi, toksin atau kelainan imunoregulator. Penyakit ini tersebar luas di seluruh dunia, 80% menyerang anak di bawah usia 5 tahun. Diagnosis ditegakkan apabila terdapat panas lebih dari 5 hari, ditambah 4 dari 5 gejala berikut yaitu injeksi konjungtiva bilateral, mukosa mulut dan faring kemerahan atau pecah-pecah, edema dan atau eritema pada ekstremitas, ruam kulit, limfadenopati servikal yang tidak dapat dijelaskan oleh penyakit lain yang penyebabnya diketahui. Dua puluh sampai 25% dapat berkembang menjadi aneurisma arteri koronaria. Pengobatan aspirin dosis tinggi dan gamma globulin bertujuan untuk mengurangi proses inflamasi pada miokardium dan dinding arteri koronaria dan aspirin dosis rendah untuk menghambat agregasi trombosit. Pembedahan dilakukan apabila gejalanya berkembang menjadi angina dan terdapat bukti obstruksi satu atau lebih arteri koronaria mayor. Prognosis tergantung dari ada tidaknya kelainan arteri koronaria dan kematian sebagian besar akibat infark miokardium.

Kata kunci : Penyakit Kawasaki – aneurisma arteri koronaria

Penyakit Kawasaki adalah penyakit akibat vaskulitis akut yang menyeluruh.^{1,2} Pertama kali ditemukan di Jepang, oleh Tomisaku Kawasaki pada tahun 1967, yang dinamakan *mucocutaneous lymphnode syndrome*, karena secara klasik kelainan terdapat pada membran mukosa, kulit, dan kelenjar.^{3,4} Pada tahun 1976 Melish dkk (dikutip dari Rowey AH & Shulman⁵) melaporkan penyakit yang sama di Hawaii. Sejak tahun 1979 dengan ekokardiografi diketahui 20-25% penyakit Kawasaki menyebabkan kecacatan kardiovaskular.²

Penyakit Kawasaki tersebar luas di seluruh dunia, sampai akhir tahun 1984 di Jepang tercatat lebih dari 60.000 kasus¹. Di Amerika Serikat dan Kanada ditemukan 6-11 kasus/100.000 anak dibawah usia 5 tahun.³ Delapan puluh persen terjadi pada usia di

bawah 5 tahun, dengan proporsi tertinggi usia 18-24 bulan. Laki-laki lebih sering dari perempuan (1,5:1).²

Etiologi dan Patogenesis

Sampai saat ini tidak ada penyebab pasti yang dapat menjelaskan patogenesis penyakit Kawasaki.⁷ Namun oleh karena sering terjadi di daerah penduduk padat dan lebih sering pada musim dingin atau musim semi, diduga infeksi virus sebagai penyebabnya.^{2,7} Adanya kemiripan gejala klinis dengan leptospirosis, diduga *spirochaeta* sebagai penyebab, tetapi uji serologi, biakan urin dan darah untuk *Leptospira* negatif. Bakteri lain seperti *pseudomonas*, *streptococcus sanguis*, dan toksin bakteri diduga sebagai penyebab, tetapi data penunjang tidak mendukung. Infeksi virus primer Epstein-Barr sering ditemukan pada penyakit Kawasaki, tetapi pemeriksaan selanjutnya gagal membuktikan hubungannya dengan virus tersebut.^{1,3,7,8} Adanya kemiripan gejala penyakit dengan *arboviral* karena terpapar air raksa secara toksik.⁸ Terpapar debu karpet berhubungan dengan penyakit ini. Diduga menghirup antigen tungau yang terdapat dalam

Alamat korespondensi:

Dr. Made Kardana, Sp.A.

Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar, Bali.

Tel./Fax. 0361-244038.

debu karpet dapat menimbulkan alergi atau menghirup tunggau yang mengandung *Propionibacterium acnes*.²⁸ Kelainan imunoregulator pada stadium akut berperan dalam patogenesisnya. Akibat dari penurunan sel T *mpressor*; sel T *helper* teraktivasi, terjadi peningkatan jumlah sel B secara spontan untuk mensekresikan antibodi Ig G dan Ig M. Antibodi Ig G dan Ig M menyebabkan lisis jaringan sel endotel pembuluh darah yang dirangsang oleh *interleukin-1* atau *TNF- α* (*Tumor Necrosis Factor- α*) yang dihasilkan oleh makrofag, sehingga terjadi vaskulitis²⁹

Gejala Klinis

Gejala klinis penyakit Kawasaki bervariasi. Stadium akut dimulai dengan demam tiba-tiba tinggi (sampai 39°C), *remiten*,^{1,10-11} diikuti ruam kulit dalam 5 hari setelah demam, berupa urtikaria eksantema, *morbilliform*, *scarlatinaform*, eritema multiformis, mulai pada daerah popok, menyebar ke badan dan ekstremitas. Mukosa mulut kering, kemerahan, mengelupas dan perdarahan. *Strawberry tongue* dengan eritema difus, ulkus dan papila lidah menonjol,^{1,23} injeksi konjungtiva (95%), tanpa eksudat,¹² limfadenopati servikal 50-75%. Dikatakan limfadenopati jika minimal 1 kelenjar limfe membesar dengan diameter lebih dari 1,5 cm, biasanya unilateral, dapat pula bilateral, tidak ada fluktuasi, pus maupun bakteri.^{2,23,14} Kemerahan, deskuamasi jari tangan dan kaki timbul 10-20 hari setelah demam. Kira-kira 1-2 bulan setelah onset penyakit, tampak cekungan transversal pada kuku, disebut *Bow's lines*. Dapat terjadi artritis poliartikular (30%) pada lutut, pergelangan tangan dan kaki selama minggu pertama.^{2,3,14} Manifestasi lain berupa meningitis aseptik (15%),^{6,14} hemiplegia, infark serebri, kejang, peningkatan tekanan intrakranial dan ensefalopati.¹⁴ Dapat terjadi nyeri abdomen dan diare, serta kelainan hepatoselular (10-20%).¹³ Kelainan saluran kemih (1/3 kasus), berupa proteinuria, uretritis dan piuria steril.^{6,7} Kelainan kardiovaskular umumnya muncul pada stadium akut, berupa miokarditis, perikarditis, tamponade perikardial, syok kardiogenik dan kadang-kadang gagal jantung.^{2,3} Aneurisma arteri koronaria terjadi pada 20-25% kasus; biasanya 1-2 minggu setelah panas. Dikatakan terjadi aneurisma apabila diameter lumen > 3 mm. Bila diameternya ≥ 4 dan < 8 mm disebut aneurisma sedang, dan ≥ 8 mm disebut *giant aneurism*. Pada aneurisma besar/*giant aneurism*, prognosisnya buruk, risiko tinggi terjadi

trombosis koroner, stenosis atau infark miokardium.¹⁶

Penyakit Kawasaki dibagi dalam 3 stadium klinis yaitu²

1. *Stadium demam akut* (7-14 hari), dengan gejala demam, injeksi konjungtiva, kelainan pada bibir, rongga mulut, edem dan eritem tangan dan kaki, ruam kulit, limfadenopati, meningitis aseptik, diare, dan gangguan hepar.
2. *Stadium sub akut* (10-25 hari) ditandai hilangnya demam, ruam kulit dan limfadenopati, namun pasien tampak iritabel, anoreksia dan injeksi konjungtiva menetap. Terdapat deskuamasi jari tangan dan kaki, artritis dan artralgia, disfungsi miokardium dan trombositosis.
3. Stadium konvalesen, mulai waktu gejala klinis hilang sampai laju endap darah kembali normal, biasanya 6-8 minggu setelah onset penyakit.

Laboratorium

Gambaran darah tepi penyakit Kawasaki tidak khas. Minggu pertama dapat terjadi anemia normokromik normositik, leukositosis, LED meningkat, sedangkan trombosit normal. Trombosit kemudian meningkat dan puncaknya pada minggu ke 3-4, jumlahnya 800.000-2.000.000/cumm.¹⁴ Kadar imunoglobulin, TNF- α , IL-1 serum meningkat selama stadium akut,⁹ demikian juga kadar enzim transaminase hepar.¹³ Gambaran foto torak tidak spesifik.^{1,3,5,7} Kardiomegali sebanyak 20% kasus. Pemeriksaan EKG menunjukkan sinus takikardia, interval PR dan QT memanjang, tegangan QRS menurun dan gelombang T datar. Bila terjadi infark miokardium ST elevasi, inversi gelombang T, dan gelombang Q abnormal.^{1,2} Pada ekokardiografi dapat dideteksi efusi perikardium, dilatasi ventrikel kiri, penurunan fungsi sistolik atau regurgitasi katup mitral, aorta dan aneurisma arteri koronaria. Kateterisasi dan angiografi dapat menggambarkan dengan tepat aneurisma, stenosis dan oklusi tergantung kolateral.^{1,2,7}

Diagnosis

Kriteria diagnosis penyakit Kawasaki berdasarkan *Kawasaki Disease Research* dan *The American Heart Association (AHA)*, seperti yang terlihat pada Tabel 1.

Adanya demam dan minimal terdapat 4 dari 5 gejala klinis diagnosis dapat ditegakkan.² Pada pasien

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Penyakit Kawasaki.⁴

1. Demam lebih dari 5 hari
2. Terdapat 4 dari 5 gejala berikut
 - Injeksi konjungtiva bilateral
 - Perubahan pada mukosa mulut dan orofaring, termasuk faring, bibir merah dan pecah-pecah, lidah merah *strawberry* dan kasar
 - Perubahan pada ekstremitas, seperti edema dan atau eritema tangan dan kaki, deskuamasi yang mulai dari tepi kuku
 - Ruam kulit, terutama pada badan bersifat polimorf, namun non-vesikular
 - Limfadenopati servikal
3. Penyakit tidak dapat dijelaskan oleh proses penyakit lain yang diketahui.

demam dengan 3 atau kurang gejala klinis dapat didiagnosis sebagai penyakit Kawasaki bila ditemukan kelainan arteri koronaria pada pemeriksaan eko-kardiografi atau angiografi koronaria.^{2,17,18} Adanya kelainan arteri koronaria dapat diperkirakan dengan sistim penilaian seperti pada tabel 2. Apabila nilainya 9 atau lebih petunjuk kuat kelainan arteri koronaria.

Tabel 2. Sistim Penilaian Klinis Penyakit Kawasaki.⁷

Klinis	Nilai		
	0	1	2
Jenis kelamin	perempuan	laki-laki	
Umar (tahun)	< 1	> 1	
Lama demam (hari)	< 14	14-15	> 16
Demam berulang	tidak		ya
Ruam kulit berulang	tidak		ya
Deskuamasi berulang	tidak		ya
Anemia (Hb<10 g/dl)	tidak	ya	
Hitung leukosit maksimal/mm ³	<26.000	26,000 - 30,000	
>30000			
LED maksimal (mm/jam)	<60	60 - 100	>100
Reaktan akut memanjang ^a	<1 bulan		>1 bulan
Kardiomegali	tidak	ya	
Aritmia	tidak	ya	
Tanda dan gejala iskemia	tidak		ya
Perikarditis	tidak	ya	ya (dengan efusi)

Catatan: - Modifikasi sistim penilaian yang dikembangkan oleh Asai
 - Reaktan fase akut meliputi LED dan C-reaktif protein

Pengobatan

Tujuan pengobatan medikamentosa adalah untuk mengurangi inflamasi dan mencegah trombotosis arteri koronaria.^{1,2,7,19} Karena terdapat banyak regimen pengobatan maka disusun pengobatan standar yang telah direkomendasikan pada Simposium Internasional Penyakit Kawasaki III, di Tokyo bulan Desember 1988 seperti pada Tabel 3.

Aspirin dosis tinggi 80-100 mg/kgBB berguna sebagai antipiretik dan anti inflamasi, sedangkan dosis 3-5 mg/kgBB, bertujuan untuk menghambat agregasi trombosit. Aspirin dosis rendah dilanjutkan sampai dengan tanda-tanda klinis inflamasi menghilang. LED dan hitung trombosit kembali normal dan tidak ada bukti aneurisma arteri koronaria secara eko-kardiografi.^{1-4,20} Apabila pemberian salisilat, terdapat kontraindikasi maka sebagai pengganti diberikan dipiridamol 3-6 mg/kgBB/hari dibagi 2-3 dosis.^{1,3,20} Kerja gamma-globulin secara pasti belum diketahui, diperkirakan menekan sekresi IL-1 dari monosit atau makrofag melalui aktivasi reseptor Fc Ig G dan/atau pembentukan PGE₂, yang dapat menghambat sekresi sitokin atau kemungkinan lain mengakibatkan sekresi dari bahan-bahan yang mengatur respons inflamasi

Tabel 3. Rekomendasi Pengobatan Penyakit Kawasaki.³**Stadium akut**

- Aspirin 80-100 mg / kgBB / hari dibagi 4 dosis, sampai kira-kira 14 hari
- Gamma-globulin 2000 mg / kgBB IV, dosis tunggal diberikan dalam waktu lebih dari 12 jam

Stadium konvalesen

- Aspirin 3-5 mg / kgBB dosis tunggal; dihentikan 6-8 minggu setelah onset penyakit dan dibuktikan dengan ekokardiografi bahwa tidak ada kelainan arteri koronaria.

Pengobatan kronis untuk pasien dengan kelainan arteri koronaria

- Aspirin 3-5 mg / kgBB dalam dosis tunggal; dapat ditambah dengan dipiridamol pada pasien yang diperkirakan risiko tinggi. Pengobatan dipertimbangkan dihentikan bila tidak ada aneurisma setelah dibuktikan dengan ekokardiografi.
- Koamarin atau heparin, bersama pengobatan antiplatelet, dianjurkan pada pasien dengan kelainan koroner berat atau terbukti kemudian trombosis arteri koronaria.

Trombosis arteri koronaria akut

- Dianjurkan pengobatan fibrinolitik dengan streptokinase, urokinase aktivator plasminogen jaringan, dirawat di pusat perawatan tingkat ke-3 dengan pengawasan ahli jantung.

berkurang dan kemudian mengaktivasi sel endotel.¹

^{4,21} *Bypass* arteri koronaria dilakukan pada pasien yang berkembang menjadi angina, perubahan iskemia pada EKG atau perfusi abnormal miokardium dan pada arteriografi terdapat obstruksi satu atau lebih arteri koronaria mayor.^{1,2}

Pengobatan Jangka Panjang

1. Semua pasien menjalani pemeriksaan klinis dan pemeriksaan *non-invasif* termasuk ekokardiografi selama stadium akut, subakut dan konvalesen. Pasien yang termasuk kelompok risiko rendah mengalami kelainan jantung dilakukan pemeriksaan ekokardiografi 1 bulan setelah stadium akut dan diperiksa kembali 1 tahun kemudian. Jika hasilnya normal, tidak diperiksa ekokardiografi lagi. Pada

kelompok risiko tinggi atau terbukti kelainan jantung, dilakukan kateterisasi dan angiografi pada stadium konvalesen. Jika arteri koronaria normal dan stadium akut penyakit hilang, pengobatan aspirin dihentikan dan dilakukan pemeriksaan ekokardiografi secara periodik satu kali setahun selama beberapa tahun. Pasien yang terbukti mengalami aneurisma arteri koronaria, pengobatan antiplatelet dilanjutkan sampai kelainan arteri koronaria hilang, yang dibuktikan dengan pemeriksaan angiokardiografi.^{7,17,22} Aktivitas fisik tidak dibatasi pada pasien aneurisma arteri koronaria ringan/ sedang, tetapi apabila aneurisma besar dan multipel aktivitas fisik dibatasi dan pemantauan jangka panjang dengan serial stress EKG untuk menilai kelainan perfusi.^{3,17,22,23}

Prognosis

Penyakit Kawasaki yang tidak disertai komplikasi kardiovaskular bersifat *self-limiting*. Kasus yang disertai dengan komplikasi kardiovaskular, prognosis tergantung dari derajat keterlibatan kardiovaskular.³ Pada kasus dengan infark miokardium pertama kali, angka kematian 14-22% sedangkan infark yang kedua kalinya 16%.³ Kitamura³ melaporkan dari 170 pasien penyakit Kawasaki yang menjalani *bypass* arteri koronaria, harapan hidup 4 tahun adalah 87% dan 10 tahun 45%. Kematian akibat kelainan kardiovaskular biasanya disebabkan oleh trombosis pada aneurisma arteria koronaria dan infark miokardium.^{2,3}

Kesimpulan

Penyakit Kawasaki diduga mempunyai penyebab yang bervariasi, 80% menyerang anak usia di bawah 5 tahun. Penyakit ini tersebar luas di seluruh dunia dan menyerang semua etnis. Gejala klinis yang ada akibat vaskulitis generalisata, berupa demam, injeksi konjungtiva bilateral tanpa eksudat, kelainan mukosa mulut, ekstremitas, ruam kulit, limfadenopati servikal, kelainan pada sistem susunan saraf pusat, gastro-intestinalis, urinaria dan kardiovaskular. Secara klinis dikenal 3 stadium penyakit yaitu stadium demam akut yang berlangsung 7-14 hari, stadium sub-akut 10-25 hari setelah onset penyakit, dan stadium konvalesen 60-8 minggu setelah onset penyakit. Pemeriksaan

laboratorium penunjang meliputi pemeriksaan darah perifer yang menunjukkan gambaran khas, pemeriksaan EKG, ekokardiografi, angiografi dan radiologi. Pengobatan medikamentosa berupa aspirin dan gamma-globulin serta dapat dilakukan pembedahan. Tindak lanjut selanjutnya disesuaikan dengan beratnya kelainan arteri koronaria yang ditemukan. Prognosis pasien sangat dipengaruhi oleh ada atau tidak keainan pada arteri koronaria.

Daftar Pustaka

1. Newberger JW. Kawasaki syndrome. Dalam: Fyler DC, Penyunting. *Nadas Pediatric Cardiology*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1992. h. 319-27.
2. Takashi M, Lurie PR. Abnormalities and diseases of the coronary vessels. Dalam: Adams PH, Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Penyunting. *Heart disease in infants, children, and adolescent*. Edisi ke-4. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989. h. 627-46.
3. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. Dalam: Gesser IH, Victorica BE, Penyunting. *Pediatric Cardiology a Problem Oriented Approach*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993. h. 191-200.
4. Purwedibroto S, Osman IN. Keterlibatan Kardiovaskuler Pada Penyakit Sistemik. Dalam: Sastroasmoro S, Madiono B, Penyunting. *Buku ajar kardiologi anak*. Jakarta: Binarupa Aksara, 1994. h. 379-90.
5. Taubert KA, Shulman ST. Kawasaki disease. *American Family Physician*. Diperoleh dari: <http://www.aafp.org/afp/990600ap/3093.html>.
6. Greene A. Please address Kawasaki disease-you may save a child from having a severely damaged heart. Diperoleh dari: [http://www. Degreene.com/981130.html](http://www.Degreene.com/981130.html).
7. Neches WH. Kawasaki disease. Dalam: Moller LH, Neal WA, Penyunting. *Fetal, neonatal and infant cardiac disease*. Connecticut: Appleton & Lange, 1990. h. 887-96.
8. Rowley AH, Shulman ST. The search for the etiology of Kawasaki disease. *J Pediatr Infect Dis* 1987; 6:506-8.
9. Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, et al. Serum level of p60 solubel tumor necrosing factor receptor during acute Kawasaki disease. *J Pediatr* 1994; 124:721-5.
10. Sugimura T, Kato H, Inoue O, et al. Vasodilatory response of the coronary arteries after Kawasaki disease: Evaluation by intracoronary injection of isosorbid dinitrate. *J Pediatr* 1992; 121:684-8.
11. Kazi A, Gauthier M, Lebel MH, et al. Uvulitis and supraglottitis : Early manifestations of Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 1992; 120:564-7.
12. Burn JC, Joffe L, Sargent RA, et al. Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome. *J Pediatr Infect Dis* 1985; 4:258-61.
13. Stamos JK, Corydon K, Donaldson J, dkk. Lymphadenitis as the dominant manifestation of Kawasaki disease. *Pediatrics* 1994; 101:525-8.
14. Kleiman MB, Passo MH. Incomplete Kawasaki disease with facial nerve paralysis and coronary arteri involvement. *J Pediatr Infect Dis* 1988; 7:301-2.
15. Mounier BB, Hadchamel M, Fabre M, dkk. Intrahepatic bile duct damage in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 120:750-2.
16. Akagi T, Rose V, Benson LN, dkk. Outcome of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 121:689-94.
17. Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. American heart association. Diperoleh dari: <http://www.americanheart.org/Scientific/statemenes/1994/029402.html>.
18. Avner RJ, Shaw KN, Chin AJ. Atypical presentation of Kawasaki disease with early development of giant coronary artery aneurysms. *J Pediatr* 1989; 114:605-6.
19. Rowley AH, Shulman ST. Current therapy for acute Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 1991; 118:987-91.
20. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, dkk. 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.
21. Hsu CH, Chen MR, Hwang FY, dkk. Efficacy of plasmin-treated intravenous gamma-globulin for therapy of Kawasaki syndrome. *J Pediatr Infect Dis* 1993; 12:509-12.
22. Gersony WM. Long term issues in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 121:731-3.
23. Allen SW, Shaffner EM, Harrigan LA, dkk. Maximal voluntary work and cardiorespiratory fitness in patients who have had Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 1992; 121:221-5.