

รายงานวิจัย

Research Article

ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยเด็กโรคคาวาซากิ Clinical Outcomes of Kawasaki Disease in Children

ไกรสร พงศ์วิไลรัตน์*

Kraisorn Pongwilairat*

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก, อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก, 65000

*Department of Pediatrics, Buddhachinaraj Phitsanulok Hospital, Amphur Muang Phitsanulok, 65000

Corresponding author. Email address: kraisornp@gmail.com

บทคัดย่อ

โรคคาวาซากิเป็นโรคที่เกิดจากการอักเสบของหลอดเลือดแดงทั่วตัวโดยเฉพาะหลอดเลือดแดงขนาดกลาง เป็นสาเหตุที่สำคัญของโรคหัวใจในเด็ก ส่งผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง การศึกษาแบบวิจัยเชิงพรรณนาย้อนหลังนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของโรคคาวาซากิ โดยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคาวาซากิและได้รับการรักษาในโรงพยาบาลพุทธชินราชระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2553 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2557 พบว่ามีผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคาวาซากิ จำนวน 67 ราย เป็นโรคคาวาซากิที่มีอาการครบ 34 ราย (ร้อยละ 50.7) และเป็นโรคคาวาซากิที่มีอาการไม่ครบ 33 ราย (ร้อยละ 49.3) เพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 1:1.1 มีอายุระหว่าง 0.2-7.5 ปี (เฉลี่ย 2.39 ± 1.79 ปี) อาการป่วยอื่นที่พบร่วมด้วยกับโรคคาวาซากิ ได้แก่ การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ 22 ราย (ร้อยละ 32.8) และท้องเสียถ่ายเหลว 21 ราย (ร้อยละ 31.3) การวินิจฉัยโรคคาวาซากิที่มีอาการไม่ครบใช้เกณฑ์การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ ร้อยละ 87.9 และใช้เกณฑ์ของการตรวจหัวใจด้วยคลื่นสั่นสะท้อนความถี่สูงร้อยละ 12.1 สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการเรียงจากมากไปน้อยได้แก่ ภาวะซีดร้อยละ 93.1 เม็ดเลือดขาวในเลือดสูงร้อยละ 86.2 เกล็ดเลือดสูงร้อยละ 65.5 เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะร้อยละ 45.5 alanine aminotransferase สูงร้อยละ 36.4 และ อัลบูมินในเลือดต่ำร้อยละ 6.1 ผลการรักษาด้วยอิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำ พบว่าไข้ลดลงภายใน 48 ชม 66 ราย (ร้อยละ 98.5) พบผู้ป่วยหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง 15 ราย (ร้อยละ 22.4) เมื่อติดตามไป 6-8 สัปดาห์เหลือผู้ป่วยมีหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง 6 ราย (ร้อยละ 9.0) เมื่อติดตามที่ 1 ปี เหลือผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 1.5) ที่ยังมีหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองหลงเหลืออยู่ พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองกับโรคคาวาซากิที่มีอาการไม่ครบ ($p = 0.043$) และจำนวนวันตั้งแต่เริ่มมีไข้จนถึงได้รับยาอิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำ ($p = 0.026$) นั่นคือผลลัพธ์ทางคลินิกของโรคคาวาซากิในเด็กขึ้นอยู่กับว่าเป็นโรคคาวาซากิที่มีอาการครบหรือไม่และจำนวนวันนับตั้งแต่วันที่เริ่มมีอาการไข้จนถึงวันที่ได้รับยาอิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำ

คำสำคัญ: หลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง โรคคาวาซากิ อิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำ

พุทธชินราชเวชสาร 2559;33(2):168-77.

Abstract

Kawasaki disease (KD), a systemic vasculitis affecting predominantly medium-sized arteries, is the leading cause of acquired heart disease in children. The most serious complication is coronary artery aneurysm (CAA). This retrospective descriptive research aimed to study clinical outcomes of KD at Buddhachinaraj Phitsanulok hospital from 1 January 2010 to 31 December 2014. The results showed that 67 patients were diagnosis as KD, 34 (50.7%) complete KD and 33 (49.3%) incomplete KD. Average ages of patients were 2.39 ± 1.79 (range 0.2-7.5) years, and the male/female ratio was 1:1.1. In 22 patients (32.8%) had respiratory tract infection and 21 patients (31.3%) had diarrhea. Incomplete KD were diagnosed by laboratory criteria (87.9%) and echo criteria (12.1%). The laboratory criteria were anemia (93.1%), high WBC count (86.2%), high platelet count (65.5%), WBC in urine (45.5%), high alanine aminotransferase (36.4%) and low serum albumin (6.1%). High dose intravenous immunoglobulin (IVIG) treatments were effective in 66 of 67 patients (98.5%). 14 patients (20.9%) had coronary aneurysm at diagnosis. After 6-8 weeks follow up, only six patients (9%) had coronary aneurysm. Only one patient (1.5%) still had coronary aneurysm at one year. The CAA cases showed association with incomplete KD ($p = 0.043$) and had longer time from onset of disease to IVIG treatment ($p = 0.026$). Thus, the clinical outcomes of Kawasaki disease in children depend on the manifestation of complete or incomplete Kawasaki and the time from the onset of fever to administration of IVIG.

Keywords: coronary artery aneurysm, Kawasaki disease, intravenous immunoglobulin

Buddhachinaraj Med J 2016;33(2):168-77.

บทนำ

โรคคาวาซากิ (Kawasaki disease KD) เป็นกลุ่มอาการที่เรียกว่า mucocutaneous lymphnode syndrome ประกอบด้วยอาการไข้ ผื่น เยื่อบุตาอักเสบ อาการบวมของมือและเท้า และต่อมน้ำเหลืองโต โรคคาวาซากิเป็นกลุ่มโรคที่ทำให้เกิดภาวะเส้นเลือดอักเสบในเด็ก เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของโรคหัวใจในเด็กในกลุ่มประเทศพัฒนาแล้ว¹ พบการกระจายของโรคไปตามภูมิภาคของทวีปต่างๆ² โดยพบบ่อยในผู้ป่วยที่เป็นเชื้อชาติเอเชีย สำหรับในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของโรคคาวาซากิ 2.14-3.43 ต่อแสนผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ในปี ค.ศ. 1998-2002³

สาเหตุของโรคคาวาซากิยังไม่ทราบแน่ชัด เมื่อพิจารณาจากอาการและระบาดวิทยา คาดว่าเกี่ยวข้องกับ การติดเชื้อ ในปัจจุบันยังไม่สามารถตรวจพบ ว่าโรคติดเชื้อใดเป็นสาเหตุของโรคคาวาซากิ มีการศึกษาพบว่าเมื่อผู้ป่วยเป็นโรคคาวาซากิ จะมี plasma cell และ monoclonal Ig A, B lymphocyte และ CD8 T

lymphocyte แทรกซึมอยู่ในเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบ และมี homogenous intracytoplasmic inclusion bodies ที่นำมาย้อมพิเศษพบว่า เป็น RNA ทำให้คิดว่าโรคคาวาซากิอาจเกิดจากการติดเชื้อ RNA virus ตัวใดตัวหนึ่งหรือหลายตัว กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ส่งผลให้หลอดเลือดอักเสบ ทำให้เกิดอาการของโรคคาวาซากิ^{4,5}

ในปี ค.ศ.2001 American Heart Association (AHA) ได้กำหนดเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคคาวาซากิ คือ เกณฑ์ของโรคคาวาซากิที่มีอาการครบ ต่อมาในปี ค.ศ. 2004 AHA ได้กำหนดเกณฑ์ในการวินิจฉัยเพิ่มเติมของโรคคาวาซากิที่มีอาการไม่ครบ สำหรับช่วยในการวินิจฉัยโรคคาวาซากิที่มีเกณฑ์ในการวินิจฉัยไม่ครบ³ ทำให้สามารถวินิจฉัยโรคคาวาซากิได้เพิ่มขึ้นและรวดเร็วมากขึ้น

การรักษามาตรฐานของโรคคาวาซากิในปัจจุบันได้แก่การให้ยาอิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำ

(IVIG) ขนาด 2 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ร่วมกับการให้ยาแอสไพรินขนาด 80-100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่า วัตถุประสงค์การเกิดหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาแอสไพรินขนาดสูงอย่างเดียว⁶ ในปัจจุบันสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้จัดยา IVIG ไว้ในบัญชียา จ(2) ฉบับปี พ.ศ. 2551⁷

เนื่องจากโรคคาวาซากิเป็นโรคที่ทำให้หลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองถ้าไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่ถูกต้องทันทั่วทั้งที่ ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอันตรายถึงชีวิตได้ รายงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง เพื่อใช้ประกอบการพิจารณากำหนดเป็นแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กโรคคาวาซากิต่อไป

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง จากเวชระเบียนผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคาวาซากิที่เข้ารับการรักษาใน รพ.พุทธชินราช ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2553 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2557 รวมระยะเวลา 5 ปี โดยใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยตามเกณฑ์สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปี พ.ศ.2551⁷ ได้แก่ เกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกของโรคคาวาซากิที่มีอาการครบ (complete Kawasaki disease) โดยผู้ป่วยจะมีอาการไข้อย่างน้อย 5 วันร่วมกับมีอาการและอาการแสดงอย่างน้อย 4 ใน 5 ข้อ คือมีมือและเท้าบวมแดงหรือลอกในภายหลัง มีผื่นที่ผิวหนัง มีตาแดงทั้ง 2 ตาโดยไม่เจ็บและไม่มีขี้ตา มีความผิดปกติของลิ้นและช่องปากคือริมฝีปากแดงแห้งและแตก ลิ้นเป็นตุ่มแดงคล้ายสตรอเบอร์รี่และมีต่อมน้ำเหลืองที่คอโตมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เซนติเมตรและมักโตข้างเดียว⁸ และเกณฑ์การวินิจฉัยของโรคคาวาซากิที่มีอาการไม่ครบ (incomplete Kawasaki disease) ซึ่งส่วนใหญ่จะอิงกับเกณฑ์ของ AHA โดยผู้ป่วยจะต้องมีภาวะไข้มากกว่าหรือเท่ากับ 5 วัน ร่วมกับอาการที่เข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกดังกล่าวข้างต้นอย่างน้อยกว่า 4 ใน 5 ข้อ ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ erythrocyte sedimentation rate (ESR) และ C reactive protein (CRP) กรณีที่ ESR ≥ 40 มม./ ชม. หรือ CRP ≥ 3

มก./ ดล. ให้ส่งตรวจเลือดเพื่อหาเกณฑ์สนับสนุนทางห้องปฏิบัติการ (supplemental laboratory criteria) ได้แก่ 1.อัลบูมิน ≤ 3 ก./ ดล. 2. ภาวะซีดเมื่อเทียบกับอายุผู้ป่วย 3. alanine aminotransferase (ALT) สูงกว่า 2.5 เท่าของค่าปกติ 4. เกล็ดเลือด $\geq 450,000/\text{มม.}^3$ 5. เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ ≥ 10 เซลล์ต่อกำลังขยายขนาดสูง 6. เม็ดเลือดขาวในเลือด $\geq 15,000/\text{มม.}^3$ กรณีที่พบเกณฑ์สนับสนุนทางห้องปฏิบัติการมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ใน 6 ข้อ ให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคคาวาซากิที่มีอาการไม่ครบและให้การรักษาได้ทันที แต่ถ้าเกณฑ์สนับสนุนทางห้องปฏิบัติการยังไม่ครบ ให้ส่งตรวจหัวใจด้วยคลื่นสะท้อนความถี่สูง (echocardiogram) เพิ่มเติม ถ้าผล echocardiogram เข้าได้กับเกณฑ์ก็วินิจฉัยว่าเป็นโรคคาวาซากิที่มีอาการไม่ครบได้

ภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองในการศึกษานี้ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยทั้งของ Japanese Ministry of Health (JMH) ⁹ ได้แก่ขนาดของหลอดเลือดแดงโคโรนารี ≥ 3 มม.ในเด็กอายุ < 5 ปี และขนาดของหลอดเลือดแดงโคโรนารี ≥ 4 มม.ในเด็กอายุ ≥ 5 ปี หรือขนาดของหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขึ้นมากกว่า 1.5 เท่าของหลอดเลือดบริเวณที่ติดกันและยังใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ AHA ที่ใช้ z score ของหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่ ≥ 2.5 เมื่อเปรียบเทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย (BSA) โดยถ้ามีขนาดหลอดเลือดแดงโคโรนารีเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยข้อใดข้อหนึ่งก็ถือว่าหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง³ โดยการศึกษาครั้งนี้คำนวณค่า z score ตามการศึกษาของ Olivieri L และคณะ⁹

สำหรับขนาดของหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองแบ่งตาม AHA Kawasaki disease guideline³ โดยจัดเป็นหลอดเลือดโป่งพองขนาดเล็ก ถ้าหลอดเลือดมีขนาดเล็กกว่า 5 มม. หลอดเลือดโป่งพองขนาดกลาง หลอดเลือดมีขนาด 5-8 มม. และ หลอดเลือดโป่งพองขนาดใหญ่ ถ้าหลอดเลือดมีขนาดใหญ่มากกว่า 8 มม.

การวิเคราะห์ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา ใช้ค่าร้อยละ ค่าฐานนิยม ค่าเฉลี่ย และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สถิติเชิงวิเคราะห์ ผู้วิจัยวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองเกี่ยวข้องกับเพศ ภาวะซีด โรคคาวาซากิที่มีอาการครบหรือโรคคาวาซากิที่มีอาการไม่ครบโดยใช้สถิติ chi-square test

ในการวิเคราะห์ และวิเคราะห์ อายุ จำนวนวันตั้งแต่เริ่มมีไข้จนถึงได้รับยาอิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำ จำนวนเม็ดเลือดขาว จำนวนเกล็ดเลือด ใช้สถิติ Independent-sample T test

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยโรคคาวาซากิที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่โรงพยาบาลพุทธชินราช มีจำนวน 67 ราย แบ่งเป็นเพศหญิง 35 ราย (ร้อยละ 52.3) และเพศชาย 32 ราย (ร้อยละ 47.7) คิดเป็นอัตราส่วนเพศหญิงต่อเพศชายเท่ากับ 1.1 : 1.0 อายุระหว่าง 0.2-7.5 ปี เฉลี่ย 2.39 (± 1.79) ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคาวาซากิที่มีอาการครบ 34 ราย (ร้อยละ 50.7) และวินิจฉัยว่าเป็นโรคคาวาซากิที่มีอาการไม่ครบ 33 ราย (ร้อยละ 49.3)

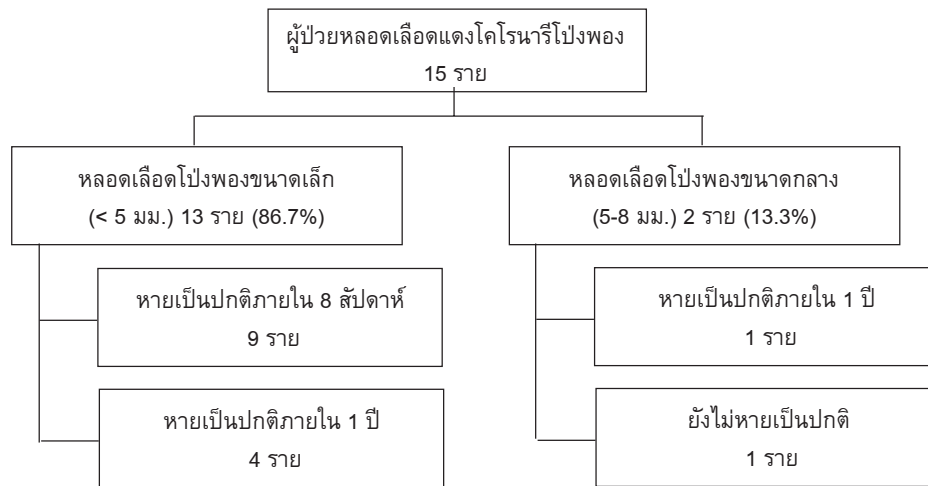
อาการที่พบร่วมกับผู้ป่วยโรคคาวาซากิพบว่าผู้ป่วยมีอาการไอน้ำมูกร่วมด้วยจำนวน 22 ราย (ร้อยละ 32.8%) และอาการท้องเสียถ่ายเหลวร่วมด้วยจำนวน 21 ราย (ร้อยละ 31.3) นอกจากนี้ยังพบอาการร่วมอื่นๆ ที่พบได้น้อย ได้แก่เยื่อหุ้มสมองอักเสบแบบไม่มีเชื้อ (aseptic meningitis) 2 ราย และมีผู้ป่วยที่ปวดท้องมากจากถุงน้ำดีบวม 1 ราย การตรวจร่างกายที่พบผิดปกติเรียงจากมากไปน้อย ได้แก่ ผื่นแดงที่ผิวหนัง 58 ราย (ร้อยละ 86.6) การเปลี่ยนแปลงของลิ้นและในช่องปาก 58 ราย (ร้อยละ 86.6) ภาวะตาแดงโดยไม่มีขี้ตา 56 ราย (ร้อยละ 83.6) มือเท้าบวมแดงและผิวหนังลอก 23 ราย (ร้อยละ 34.3) และตรวจพบต่อมน้ำเหลืองที่คอโตมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 ซม. 23 ราย (ร้อยละ 34.3) นอกจากนี้ยังพบมีภาวะช็อคร่วมด้วยค่อนข้างมาก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคาวาซากิทั้งหมดมีภาวะช็อคถึง 53 ราย (ร้อยละ 80.3) ผู้ป่วยที่มีภาวะช็อคมีเม็ดเลือดแดงขนาดเล็ก ร้อยละ 27.5

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคาวาซากิที่มีอาการไม่ครบจำนวน 33 ราย วินิจฉัยได้จากเกณฑ์การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ 29 ราย (ร้อยละ 87.9) และใช้ echocardiogram ช่วยในการวินิจฉัย 4 ราย (ร้อยละ 12.1) การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยเรียงลำดับจากมากไปหาน้อย ได้แก่ ภาวะช็อค 27 ราย (ร้อยละ 93.1) เม็ดเลือดขาวในเลือดสูง 25 ราย

(ร้อยละ 86.2) เกล็ดเลือดสูง 19 ราย (ร้อยละ 65.5) เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ 15 ราย (ร้อยละ 45.5) ALT สูง 12 ราย (ร้อยละ 36.4) และอัลบูมินต่ำ 2 ราย (ร้อยละ 6.1)

การรักษาโรคคาวาซากิที่โรงพยาบาลพุทธชินราช พิษณุโลก ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยอิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำ โดยจำนวนวันตั้งแต่เริ่มมีไข้วันแรกจนถึงวันที่รักษาต่ำสุด 5 วัน สูงสุด 15 วัน เฉลี่ย 7.51 ± 2.44 วัน และมีค่าฐานนิยม 6 วัน ผู้ป่วย 9 คนได้รับการรักษาหลังมีไข้เกิน 10 วัน ผลการรักษาพบว่าไข้ลดลง 66 ราย จากผู้ป่วย 67 ราย คิดเป็นร้อยละ 98.5

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคคาวาซากิ ได้แก่ หลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง พบ 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.4 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยเป็นความผิดปกติที่หลอดเลือดแดงโคโรนารีทั้งสองข้าง 6 ราย (ร้อยละ 40.0) ผิดปกติเฉพาะที่หลอดเลือดแดงแดงโคโรนารีข้างขวา 3 ราย (ร้อยละ 20.0) และผิดปกติเฉพาะที่หลอดเลือดแดงโคโรนารีข้างซ้าย 6 ราย (ร้อยละ 40.0) เมื่อดูขนาดของหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองพบว่าหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดเล็ก 13 ราย (ร้อยละ 86.7) หลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดปานกลาง 2 ราย (ร้อยละ 13.3) แต่ไม่พบหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดใหญ่ เมื่อติดตามผลการรักษาจาก echocardiogram พบว่ากลุ่มหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดเล็ก หลอดเลือดกลับมาเป็นปกติทุกคน โดยเป็นปกติใน 6-8 สัปดาห์ (transient aneurysm) 9 ราย ส่วนอีก 4 รายเป็นปกติใน 1 ปี ในกลุ่มหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดปานกลางพบว่าหลอดเลือดกลับเป็นปกติใน 1 ปี จำนวน 1 คน ส่วนอีก 1 คน หลอดเลือดยังมีการโป่งพองอยู่จากการตรวจติดตามการรักษาที่ 1 ปี และในปัจจุบันนี้ยังได้รับการรักษาด้วยยาแอสไพรินขนาดต่ำอย่างต่อเนื่อง (ดังแสดงในรูปที่ 1)



รูปที่ 1 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองและผลการรักษา

ส่วนการวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองในการศึกษานี้ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างเพศและภาวะช็อคกับการเกิดหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง แต่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคาวาซากิที่มีอาการไม่ครบมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองมีนัยสำคัญทางสถิติ

($p = 0.043$) และไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างอายุ จำนวนเม็ดเลือดขาว และจำนวนเกล็ดเลือดกับการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองมีจำนวนวันตั้งแต่เริ่มมีไข้จนถึงวันได้รับยา IVIG มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.026$) (ดังแสดงในตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองกับเพศ อายุ ภาวะช็อคเมื่อเทียบกับอายุ โรคคาวาซากิที่มีอาการไม่ครบ จำนวนวันตั้งแต่เริ่มมีไข้จนถึงได้รับยา IVIG จำนวนเม็ดเลือดขาว จำนวนเกล็ดเลือด

ข้อมูลพื้นฐาน	ผู้ป่วยโรคคาวาซากิทั้งหมด 67 คน		p-value
	มีภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง	ไม่มีภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง	
เพศ			0.096 ^a
ชาย	10	22	
หญิง	5	30	
อายุ (ปี)	2.01 ± 1.72	2.50 ± 1.80	0.349 ^a
ภาวะช็อคเมื่อเทียบกับอายุ (คน)			
มีภาวะช็อค	12	41	
ไม่มีภาวะช็อค	3	10	
โรคคาวาซากิที่มีอาการไม่ครบ (คน)			0.043 ^a
ใช่	11	22	
ไม่ใช่	4	30	
จำนวนวันตั้งแต่เริ่มมีไข้จนถึงได้รับยา IVIG (วัน)	9.07 ± 3.01	7.06 ± 2.07	0.026 ^a
จำนวนเม็ดเลือดขาว (/มม. ³)	18,596 ± 4767	16,813 ± 5220	0.239 ^a
จำนวนเกล็ดเลือด (/มม. ³)	587,066 ± 270,240	489,490 ± 194,860	0.125 ^a

^aChi-square test

^bIndependent t-test

อภิปราย

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคควาซากิส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วยอายุน้อย คืออายุเฉลี่ย $2.39 (\pm 1.79)$ ปี โดยอัตราส่วนเพศหญิงต่อเพศชายเท่ากับ 1.1:1.0 เมื่อเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศจะมีอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกันแต่จะมีอัตราส่วนเพศชายมากกว่าเพศหญิง คือประมาณ 1.45-1.62 เท่า^{10,11} สำหรับอาการและอาการแสดงโดยทั่วไปของโรคควาซากิคือ อาการไข้สูงร่วมกับผื่น จากการศึกษานี้พบอาการนำอื่นๆ ที่พบร่วมด้วยคือ อาการไอ น้ำมูก ร้อยละ 32.8 และอาการท้องเสียถ่ายเหลว ร้อยละ 31.3 อาการเหล่านี้เป็นอาการเจ็บป่วยทั่วไปในผู้ป่วยเด็ก ทำให้เราต้องระลึกถึงโรคควาซากิไว้ด้วยเสมอ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีไข้สูงและไม่ตอบสนองต่อการรักษา

การศึกษานี้มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคควาซากิที่มีอาการครบ ร้อยละ 50.7 และวินิจฉัยว่าเป็นโรคควาซากิที่มีอาการไม่ครบ ร้อยละ 49.3 อัตราส่วนของโรคควาซากิที่มีอาการไม่ครบค่อนข้างสูงกว่าการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งอัตราส่วนของโรคควาซากิที่มีอาการไม่ครบเท่ากับร้อยละ 23-27^{12,13} ซึ่งอัตราส่วนที่สูงนี้อาจเป็นเพราะการเฝ้าระวังและการตรวจวินิจฉัยโรคได้ดีขึ้น ซึ่งแนวทางการวินิจฉัยโรคตามเกณฑ์ของบัญชียาหลักแห่งชาตินั้นแม้จะอิงตามเกณฑ์ของ American Heart Association ปี ค.ศ. 2004 แต่มีข้อแตกต่างกันคือจะไม่มีกำหนดเกณฑ์ขั้นต่ำของเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกซึ่ง AHA ต้องมีเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกอย่างน้อย 2-3 ข้อ ยกเว้นในเด็กอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน^{3,7} ทำให้เกณฑ์การวินิจฉัยตามบัญชียาหลักแห่งชาติค่อนข้างกว้างกว่า นอกจากนี้การวินิจฉัยภาวะโรคควาซากิที่มีอาการไม่ครบยังแบ่งเป็นกลุ่มที่ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการและกลุ่มที่ใช้เกณฑ์ echocardiogram สำหรับการใช้อะกติกานี้ นั้น การวินิจฉัยมีเกณฑ์การวัดที่ชัดเจน แต่ทั้งนี้ก็ขึ้นกับประสบการณ์การตรวจของกุมารแพทย์โรคหัวใจ สำหรับกลุ่มที่ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการนั้น ในการศึกษาพบว่าเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยเรียงจากมากไปน้อยคือภาวะซีด ร้อยละ 93.1 เม็ดเลือดขาวในเลือดสูง ร้อยละ 86.2 เกล็ดเลือดสูง ร้อยละ 65.5 เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ ร้อยละ 45.5 ค่า ALT สูง ร้อยละ 36.4 และอัลบูมินต่ำ

ร้อยละ 6.1 เกณฑ์การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่พบมากที่สุดได้แก่ภาวะซีด เนื่องจากประเทศไทยพบผู้ป่วยเป็นโรคขาดธาตุเหล็ก โรคธาลัสซีเมียและธาลัสซีเมียแฝงจำนวนมาก ทางผู้วิจัยจึงวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยโรคควาซากิที่มีภาวะซีดร่วมด้วยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะซีดถึง 53 ราย (ร้อยละ 80.3) ผู้ป่วยที่มีภาวะซีดทั้งหมดมีขนาดเม็ดแดงเล็กกว่าเกณฑ์ตามอายุ¹⁴ ถึงร้อยละ 35.3 ของผู้ป่วยโรคควาซากิที่มีภาวะซีดทั้งหมด โดยมีผู้ป่วยที่มีขนาดเม็ดเลือดแดงเล็กกว่า 70 เฟมโตลิตร (fL) จากผู้ป่วยที่มีภาวะซีดทั้งหมดถึงร้อยละ 27.5 อนึ่งโรคขาดธาตุเหล็กทำให้เกิดเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น ซึ่งภาวะเม็ดเลือดแดงสูงเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการของโรคควาซากิที่มีอาการไม่ครบ อาจส่งผลให้แพทย์วินิจฉัยโรคควาซากิที่มีอาการไม่ครบมากเกินไปได้

การรักษาผู้ป่วยในการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยอิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำ นับตั้งแต่เริ่มมีไข้วันแรกจนถึงวันที่รักษาเฉลี่ย 7.51 ± 2.44 วัน แต่มี 9 คน (ร้อยละ 13.4) ที่ได้รับการรักษาเกิน 10 วัน หลังมีไข้วันแรก การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยโรคควาซากิที่ได้รับการรักษาด้วยอิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำภายใน 10 วัน สามารถลดการเกิดหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองจากร้อยละ 20-30 เหลือเพียงร้อยละ 3-5 และมีหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดใหญ่เพียงร้อยละ 1¹⁵ ในปัจจุบันมีคำแนะนำว่า ถ้ารักษาได้เร็วภายใน 7 วันได้ผลการรักษาที่ดีมากยิ่งขึ้น¹⁶ แต่ถ้าให้การรักษารวดก่อน 5 วันพบว่าอาจมีปัญหาคือต่อยาอิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำมากขึ้น¹⁷ สำหรับผลการรักษาพบว่ามีผู้ป่วยที่ยังมีไข้และอาการของโรคควาซากิ หลังให้ยาอิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำนานกว่า 36-48 ชั่วโมง คือมีภาวะไม่ตอบสนองต่ออิมมูโนโกลบูลินเพียง 1 รายจากผู้ป่วยทั้งสิ้น 67 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.5 ซึ่งถือว่าต่ำมากเมื่อเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศที่พบว่ามีภาวะไม่ตอบสนองต่ออิมมูโนโกลบูลินถึง 11-38%¹⁸⁻²⁰ สาเหตุที่การศึกษานี้พบภาวะไม่ตอบสนองต่ออิมมูโนโกลบูลินต่ำกว่าการศึกษาอื่นนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด จากการศึกษาก่อนหน้านี้มีการพยากรณ์ภาวะไม่ตอบสนองต่ออิมมูโนโกลบูลินส่วนใหญ่เห็นตรงกันว่า การที่มีร้อยละของ neutrophil, CRP และ ALT ที่มาก

ทำให้มีความเสี่ยงของภาวะไม่ตอบสนองต่ออิมมูโนโกลบูลินมากขึ้น^{17,18,20}

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญได้แก่ภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง ในการศึกษาที่พบมีผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองถึงร้อยละ 22.4 แต่เมื่อติดตามอาการที่ 6-8 สัปดาห์พบผู้ป่วยเป็นหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองเหลือเพียงร้อยละ 9 ตรงกับการศึกษาที่เป็น meta-analysis ของ Durongpisitkul K และคณะ ที่พบว่าการให้อิมมูโนโกลบูลินเข้าหลอดเลือดดำร่วมกับยาแอสไพรินสามารถลดอุบัติการณ์ของหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองเหลือเพียงร้อยละ 9 ในวันที่ 30²¹ การศึกษานี้พบว่า มีหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดเล็ก (< 5 มม.) 13 ราย (ร้อยละ 86.7) เมื่อติดตามอาการไป 1 ปี โดยตรวจ echocardiogram พบว่าหายเป็นปกติทุกราย สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดเล็กเกือบทั้งหมดมีขนาดเล็กลงและหายเป็นปกติใน 2 ปี²² การศึกษานี้ไม่พบมีหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดใหญ่ (> 8 มม.) แต่พบหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดกลาง (5-8 มม.) 2 ราย (ร้อยละ 13.3) เมื่อพิจารณารายละเอียด พบว่าเป็นผู้ป่วยอายุ 6 ปี 1 คน มีหลอดเลือดแดงโคโรนารีข้างซ้ายโป่งพองขนาด 5.2 มม. โดยมี Z score ที่ 4.56 เมื่อติดตามไป 1 ปี พบว่าหายเป็นปกติ ส่วนผู้ป่วยอีก 1 คน อายุประมาณ 3 เดือน และมีอาการเยื่อหุ้มสมองอักเสบแบบไม่พบเชื้อร่วมด้วย ตรวจพบหลอดเลือดแดงโคโรนารีข้างขวาโป่งพองขนาด 6.5 มม. และหลอดเลือดแดงโคโรนารีข้างซ้าย (left anterior descending coronary artery) โป่งพองขนาด 4.4 มม. ผู้ป่วยรายนี้มีหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาด ≥ 6 มม. แต่ไม่เกิน 8 มม. ถึงแม้จัดเป็นหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดกลาง แต่เมื่อจัดตามคะแนนความเสี่ยงของ AHA³ เป็นหลอดเลือดโป่งพองขนาดใหญ่ ยังไม่ใช้หลอดเลือดโป่งพองขนาดยักษ์ ซึ่งจัดเป็นความเสี่ยงระดับ 4 ที่การรักษาจะต้องให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้แก่ warfarin หรือ low molecular weight heparin ร่วมกับแอสไพริน แต่สำหรับ Kawasaki guideline ของสหราชอาณาจักรนั้นยังจัดอยู่ในหลอดเลือดโป่งพองขนาดกลางจึงยังไม่จำเป็นต้องให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด²² ผู้ป่วย

รายนี้เนื่องจากอายุน้อยและมีปัญหาในเรื่องการบริหารยา จึงได้รับยาแอสไพรินเพียงอย่างเดียว เมื่อมาติดตามอาการที่ 1 ปีหลังได้รับการรักษา พบว่าผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติทางหัวใจ คลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ ผล echocardiogram พบว่าการบีบตัวของหัวใจปกติ ขนาดหลอดเลือดแดงโคโรนารีเล็กลงแต่ยังไม่เป็นปกติ ไม่เห็นลักษณะของหลอดเลือดแดงโคโรนารีตีบตัน ผู้ป่วยรายนี้จำเป็นต้องติดตามอาการอย่างใกล้ชิด เพราะการที่เคยมีหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดใหญ่มาก่อนถึงแม้หลอดเลือดที่โป่งพองนี้มีขนาดเล็กลงจนเป็นปกติ ก็ถือว่ามีความเสี่ยงสูงในการเกิดอาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ในอนาคต²³

แนวทางการรักษาผู้ป่วยหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองนั้นยังเป็นที่ถกเถียงกัน เนื่องจากในปัจจุบัน AHA ยังใช้ขนาดของหลอดเลือดแดงโคโรนารีเพียงอย่างเดียวเป็นเกณฑ์ตัดสินการรักษาว่าจำเป็นต้องให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วยหรือไม่ ในความเป็นจริงขนาดของหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่ผิดปกติ ควรประเมินตามขนาดตัวของผู้ป่วยด้วยการศึกษาของ Manlhiot C และคณะ²⁴ แนะนำการใช้ coronary z score ในการประเมินหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง โดยถือว่าผู้ป่วยมีภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดเล็กเมื่อมี z score ของ coronary ≥ 2.5 -5.0 เป็นหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดกลางเมื่อมี z score ≥ 5 ถึง < 10 และจัดเป็นหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดใหญ่เมื่อมี z score ≥ 10 พบว่าเมื่อจัดตามการประเมินแบบใหม่นี้ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาด < 8 มม. และมี Z score < 10 เมื่อติดตามต่อพบว่า มีภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดแดงโคโรนารีเพียง 1% เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาด < 8 มม. แต่มี z score ≥ 10 พบมีภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดแดงโคโรนารีถึง 29%²⁴ ทั้งนี้การศึกษานี้ใช้สูตรการคิด coronary z score ของ McCrindle BW และคณะ²⁵ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนว่าสูตรการคิด coronary z score ของการศึกษาใดจะดีที่สุด การศึกษาของ Ronai C และคณะ²⁶ ศึกษาการใช้ coronary z score ในการดูหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง พบว่ามีความ

นำเชื่อถือในการวัดและเมื่อเปรียบเทียบ coronary z score ของ 3 การศึกษาที่เป็นที่นิยมใช้ได้แก่ coronary z score ของ Colan หรือ McCrindle²⁵, ของ Olivieri⁹ และของ Dallaire and Dahdah²⁷พบว่า coronary z score จะมีค่าใกล้เคียงกันในค่าต่ำได้แก่ค่า 2.5 จึงใช้ในการวินิจฉัยหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดเล็กได้ดี แต่จะมีความแตกต่างกันในค่าสูงได้แก่ค่า 10 โดย coronary z score ของ Olivieri นั้นจะให้ค่าที่ต่ำกว่า 10 เสมอ เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอายุ 3 เดือนของการศึกษานี้ที่มีภาวะ coronary aneurysm พบว่าผู้ป่วยมี RCA ขนาด 6.5 มม. LAD ขนาด 4.4 มม. เมื่อใช้ z score ของ Olivieri ซึ่งผู้วิจัยใช้เป็นค่าปกติของการศึกษานี้ด้วยจะได้ coronary Z score เท่ากับ 7.55 และ 6.68 ตามลำดับ แต่ถ้าเปลี่ยนมาใช้ Z score ของ McCrindle จะได้ค่า z score เท่ากับ 17.88 และ 14.67 ตามลำดับ ผู้ป่วยรายนี้จึงควรวินิจฉัยเป็นหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองขนาดใหญ่ ดังนั้นการใช้ z score ในการวินิจฉัยขนาดของหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองควรใช้ z score ที่ครอบคลุมทั้งค่าสูงและค่าต่ำได้

ความเสี่ยงของผู้ป่วยในการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองของการศึกษานี้ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Kawasaki ที่มีอาการไม่ครบนั้นมีความเสี่ยงสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Kawasaki ที่มีอาการครบอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.043$) และ จำนวนวันตั้งแต่มีไข้จนถึงได้รับยา IVIG ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองก็พบว่ามากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพองอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.026$) เมื่อนำมาเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Kee-Soo Ha และคณะที่ศึกษา meta-analysis ของ Kawasaki disease 20 การศึกษา พบว่าโรค Kawasaki ที่มีอาการไม่ครบมีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง ($OR = 1.969$, $p = 0.004$)²⁸ และ การศึกษาของ Maric LS และคณะ พบว่าการที่มีไข้ก่อนมา รพ. มากกว่า 6 วัน (ซึ่งจะพบในกลุ่มโรค Kawasaki ที่มีอาการไม่ครบมากกว่ากลุ่มโรค Kawasaki ที่มีอาการครบ) ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 6 เดือน และมีเกล็ดเลือดมากกว่า 771,000/ มม.³ มีความสัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดแดงโคโรนารีโป่งพอง²⁹

ข้อมูลที่น่าเสนอนี้สรุปได้ว่าผลลัพธ์ทางคลินิกของโรค Kawasaki ในเด็ก ขึ้นอยู่กับลักษณะทางคลินิกว่าเป็นโรค Kawasaki ที่มีอาการครบหรือไม่ และจำนวนวันนับตั้งแต่วันที่เริ่มมีไข้จนถึงวันที่รักษาด้วยอิมมูโนโกลบูลิน เข้าหลอดเลือดดำ จึงสามารถนำไปประยุกต์เป็นแนวทางในการวินิจฉัยและรักษาในช่วงเวลาที่เหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Royle J, Burgner D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. *J Paediatr Child Health* 2005;41:87-93.
2. 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(6):1708-33.
3. Durongpisitkul K, Sangtawesin C, Khongphatthanayopthin A, Panamonta M, Sopontammarak S, Sittiwangkul R, Pongpanich B. Epidemiologic study of Kawasaki disease and cases resistant to IVIG therapy in Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006; 24(1):27-32.
4. Rowley AH. Finding the cause of Kawasaki disease: a pediatric infectious diseases research priority. *J Infect Dis* 2006;194:1635-7.
5. Rowley AH. Kawasaki disease: novel insights into etiology and genetic susceptibility. *Annu Rev Med* 2011;62:69-77.
6. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315(6):341-7.

7. Ministry of Public Health, National Drug Committee. Supplement of National list of Essential Medicines 2008. Nonthaburi: National Health Security Office; 2009. [กระทรวงสาธารณสุข คณะกรรมการการแห่งชาติ ด้านยา. บัญชียาหลักแห่งชาติ พศ 2551 ฉบับแก้ไขเพิ่มเติมเรื่อง บัญชี จ(2). นนทบุรี: สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ; 2552]
8. Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, American Heart Association. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. *Circulation* 2001;103:335-6.
9. Olivieri L, Arling B, Friberg M, Sable C. Coronary artery Z score regression equations and calculators derived from a large heterogeneous population of children undergoing echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(2):159-64.
10. Belay ED, Holman RC, Maddox RA, Foster DA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations and associated costs in the United States. *Public Health Rep* 2003; 118(5):464-9.
11. Huang WC, Huang LM, Chang IS, Chang LY, Chiang BL, Chen PJ, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics* 2009;123(3):e401-5.
12. Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, Rosenberg H, Chahal N, Yeung RS. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr* 2012;171:657-62.
13. Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M, Burns JC, Shulman S, Baker AL, et al. Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki disease. *Pediatrics* 2010; 125(2):e234-41.
14. Oski FA: Pallor. In Kaye R, Oski Fa, Barness LA (eds): *Core Textbook of Pediatrics*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott, 1989, p62.
15. Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki Disease: A Clinician's Update. *Int J Pediatr* 2013;2013:645391.
16. Kuo HC, Yang KD, Chang WC, Ger LP, Hsieh KS. Kawasaki disease: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol* 2012;53(1):4-11.
17. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;113(22):2606-12.
18. Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24(2):145-8.
19. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000;105:E78.
20. Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153(1):117-21..

21. 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.
22. Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002; 86 (4):286-90.
23. Senzaki H. Long-term outcome of Kawasaki disease. *Circulation* 2008;118:2763-72.
24. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2010 ;31(2):242-9.
25. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007;116(2):174-9.
26. Ronai C, Hamaoka-Okamoto A, Baker AL, de Ferranti SD, Colan SD, Newburger JW, et al. Coronary Artery Aneurysm Measurement and Z Score Variability in Kawasaki Disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(2):150-7.
27. Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24(1):60-74.
28. Ha KS, Jang G, Lee J, Lee K, Hong Y, Son C, Lee J. Incomplete clinical manifestation as a risk factor for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2013; 172(3):343-9.
29. Maric LS, Knezovic I, Papic N, Mise B, Roglic S, Markovinovic L, Tesovic G. Risk factors for coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease: a 10-year experience. *Rheumatol Int* 2015;35(6): 1053-8.