



Demam Reumatik dan Penyakit Jantung Reumatik

Renny suwarniaty

Akibat respon autoimun lambat terhadap faringitis yang dipicu oleh **GABHS grup A**

Menyerang individu rentan, dan tidak diobati dengan baik

15 – 20 % faringitis pada anak, serangan pertama DRA.

Mayoritas pada usia 5-15 th, jarang pada < 3th dan > 30 th.

DEMAM REUMATIK AKUT

Insiden global pada anak usia 5-15 th: **300 350.000 / th**

≥ satu manifestasi mayor **30 – 40 %** pasien terjadi lesi pada katup jantung yang permanen dan progresif.

39 % DRA → pankarditis, regurgitasi dan stenosis katup, gagal jantung, kematian.

Episode berulang → inflamasi kronis → jaringan parut pada katup jantung.

PENYAKIT JANTUNG REUMATIK

Komplikasi paling serius dari DR ditandai dg kelainan pada katup jantung

Penyebab utama penyakit katup jantung (valvular heart disease) di dunia

Penyebab kematian kardiovaskular pada anak-anak di negara berkembang

WHO 2015:
Morbiditas PJR di dunia 5,2 juta /th
1,5 % PJR dg karditis + / th
Jlh kasus PJR di neg endemis: 33.194.900,
non endemis: 221.600

**Polisakarida kuman
GABHS
N asetil glukosamin**



**Glikoprotein katup jantung
N asetil glukosamin**

REAKSI SILANG

**Jar katup jantung:
Ag diri (self Ag) → Ag asing (nonself Ag)
Paling sering: mitral (65-70%), aorta (25%),
trikuspid & pulmonal jarang**

**Respon imunitas seluler
dan humoral
↓
Inflamasi kronis**

Ab tersirkulasi berikatan dg permukaan endotel katup

ekspresi VCAM-1 ↑

Endotel yang teraktivasi → memfasilitasi limfosit T ke subendotelium katup → edema dan perpanjangan chordae tendineae.

Peregangan jar katup → ECM ↑ → tubuh memproduksi Ab anti kolagen → terdeposit pada katup jantung dan berkontribusi pada proses inflamasi.

Katup menjadi *vulnerable immune-privileged site* untuk degenerasi

Gold standard deteksi organisme penyebab **PJR**: kultur swab tenggorok, **ASTO**, **ADNase-B** → puncak dalam 2 – 3 minggu, bertahan 2 – 3 bulan , kmd menurun.

EKOKARDIOGRAFI

pemeriksaan non invasif, sensitif dan akurat.

Diagnosis kelainan katup dengan ekokardiografi : *echo-doppler, colour flow Doppler.*

Menjadi pilihan untuk menentukan kelainan katup pada pasien **PJR** (rekom **WHF** th 2012).

Penilaian morfologi katup dinilai dengan sistem skoring semi kuantitatif yaitu memakai **Wilkin's Score**:
mobilitas leaflet, penebalan katup, fibrosis subvalvular, kalsifikasi katup.

Setiap yang dinilai memiliki skala 1 – 4, skala 1 dengan keterlibatan katup paling ringan, skala 4 menunjukkan keterlibatan paling parah

Penatalaksanaan optimal

- ❖ Diperlukan sarana, prasarana & tenaga trampil yang handal
- ❖ biaya sangat besar
- ❖ waktu yang lama, kadang sepanjang usia penderitanya.

Penatalaksanaan tidak optimal

- menyebabkan :
 - angka kesakitan dan angka kematian bagi penderitanya.

DR & PJR masih menjadi problem kesehatan krn merupakan penyebab kelainan katup yg terbanyak pada anak & dewasa muda, merupakan penyebab penyakit kardiovaskular yg signifikan di dunia, termasuk di Indonesia.

(Madiyono et al., 2005)

**Perlu pemahaman yang komprehensif tentang DR & PJR, khususnya pada anak → mencegah komplikasi,
Bila sudah terjadi komplikasi → bisa diatasi dengan baik → mengurangi angka kematian karena PJR.**

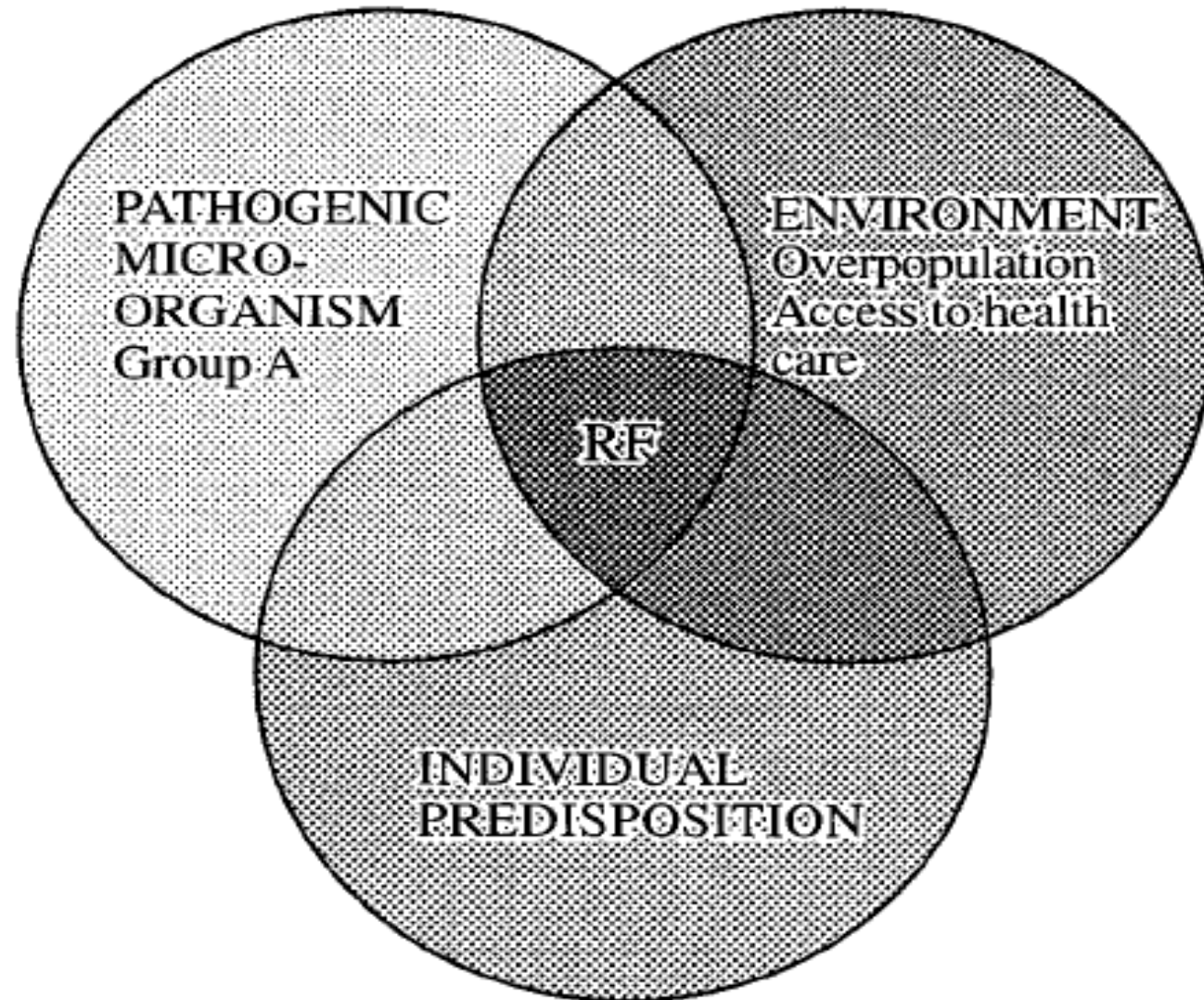
History





Rebecca Lancefield
1895-1981



Epidemiology



- 
- 
- ▶ **1/3 pasien menyangkal ada riwayat ISPA oleh streptokokus sebelumnya, dan pd kultur hapusan tenggorok sering negatif, namun respon Ab terhadap produk ekstraseluler streptokokus dpt ditunjukkan pd hampir semua kasus DRA.** (Chakko, 2001 dan Stollerman, 2001)



**Katup mitral 85% kasus, aorta 54%,
trikuspid & pulmonal < 5% kasus.**

- Penyembuhan lesi miokardium → meninggalkan berbagai tingkat fibrosis interstisial.
- Karditis reumatik akut dapat sembuh :

dengan sempurna tanpa gejala sisa.
(Wahab, 2005)

dengan sedikit sisa, berupa fibrosis pada endokardium katup, penebalan korda tendinea, dan parut miokardium.



- 
- 
- ▶ **Lesi tersebut tidak menimbulkan gangguan hemodinamik, akan tetapi katup-katup jantung menjadi rentan terhadap endokarditis.**
 - ▶ **Karditis subklinis → mengakibatkan PJR kronis; banyak pasien dewasa dengan PJR menyangkal kejadian akut sebelumnya, frekuensi serangan subklinis ini memang sulit dievaluasi. (Wahab, 2005)**

FAKTOR RISIKO

Faktor Intrinsik

► Genetik

- Satu keluarga ada > 1 orang dg DR, fakta lebih sering pd kembar monozigotik. Ditemukan antigen HLA tertentu. (Siregar, 2008 dan Madiyono *et al.*, 2005)

► Umur

- Sering pd umur 5-15 th, puncak 8 - 12 tahun. Sesuai dg insidens infeksi streptokokkus pada anak usia sekolah.



➤ Jenis Kelamin

- Tidak ada beda gender untuk DR.
- Lesi katup mitral sering pada ♀, aorta pada ♂ (Siregar 2008)

➤ Golongan Etnik dan Ras

- Stenosis mitral (SM) di negara-negara barat → bertahun-tahun setelah DRA
- di India SM berat → dalam 6 bln - 3 thn setelah serangan pertama. (Pusponegoro, 2004)

➤ Keadaan Gizi dan adanya penyakit lain

- Belum dapat dipastikan.
- *sickle cell anemia* jarang DR/PJR. (Pusponegoro, 2004)

Faktor Ekstrinsik

- **Keadaan Sosial Ekonomi yang buruk**
 - **Golongan masyarakat dg tingkat pendidikan & pendapatan yang rendah → ketidaktahuan, perumahan & lingkungan yg buruk, tempat tinggal berdesakan, pelayanan kesehatan yg kurang baik → golongan yg paling rawan.**
 - **Risiko 2,68 kali menderita DR.** (Madiyono *et al.*, 2009)
- **Iklm dan Geografi**
 - **Perubahan cuaca yang mendadak → insiden ISPA ↑ → insiden DR ↑**

Patofisiologi

- DR → respon autoimun terhadap infeksi oleh bakteri streptokokus beta hemolitik grup A pd tenggorokan.

Respon manifestasi klinis & derajat penyakit yg timbul ditentukan oleh kepekaan *genetic host*, keganasan organisme, dan lingkungan yang kondusif.

- Mekanisme patogenesis yang pasti → belum diketahui, ada peran dari antigen histokompatibilitas mayor = *major histocompatibility complex (MHC)*.


- Kaplan: adanya reaksi silang Ab thd Streptokokus beta hemolitik grup A dg otot jantung yg punya susunan Ag mirip → **reaksi autoimun**. (Richard *et al.*, 2000)
- Normal: sistem imun dpt membedakan Ag tubuh sendiri dari Ag asing, tubuh punya toleransi terhadap *self antigen*.

Reaksi autoimun:

reaksi sistem imun trhdp Ag sel jaringan sendiri.

Ag tsb disebut autoantigen,

Ab yang dibentuk disebut autoantibodi. (Hartley, 2010)

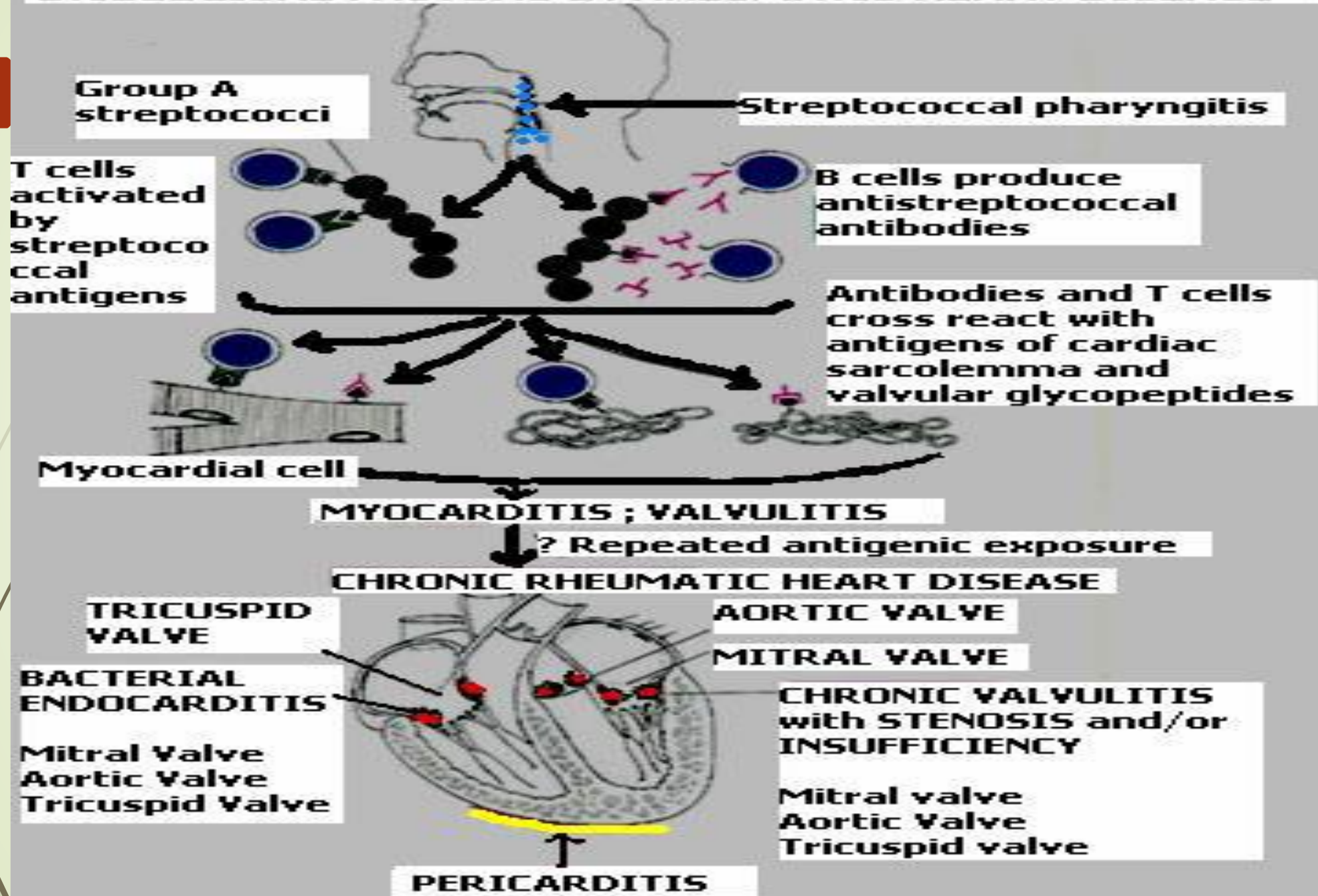
- 
- Reaksi autoantigen & autoantibodi yg menimbulkan kerusakan jaringan dg gejala-gejala klinis disebut **penyakit autoimun.**
 - Sedangkan bila tidak disertai gejala klinis disebut **fenomena autoimun.**
 - Para ahli sependapat bahwa DR termasuk dalam **penyakit autoimun.** (Hartley, 2010)



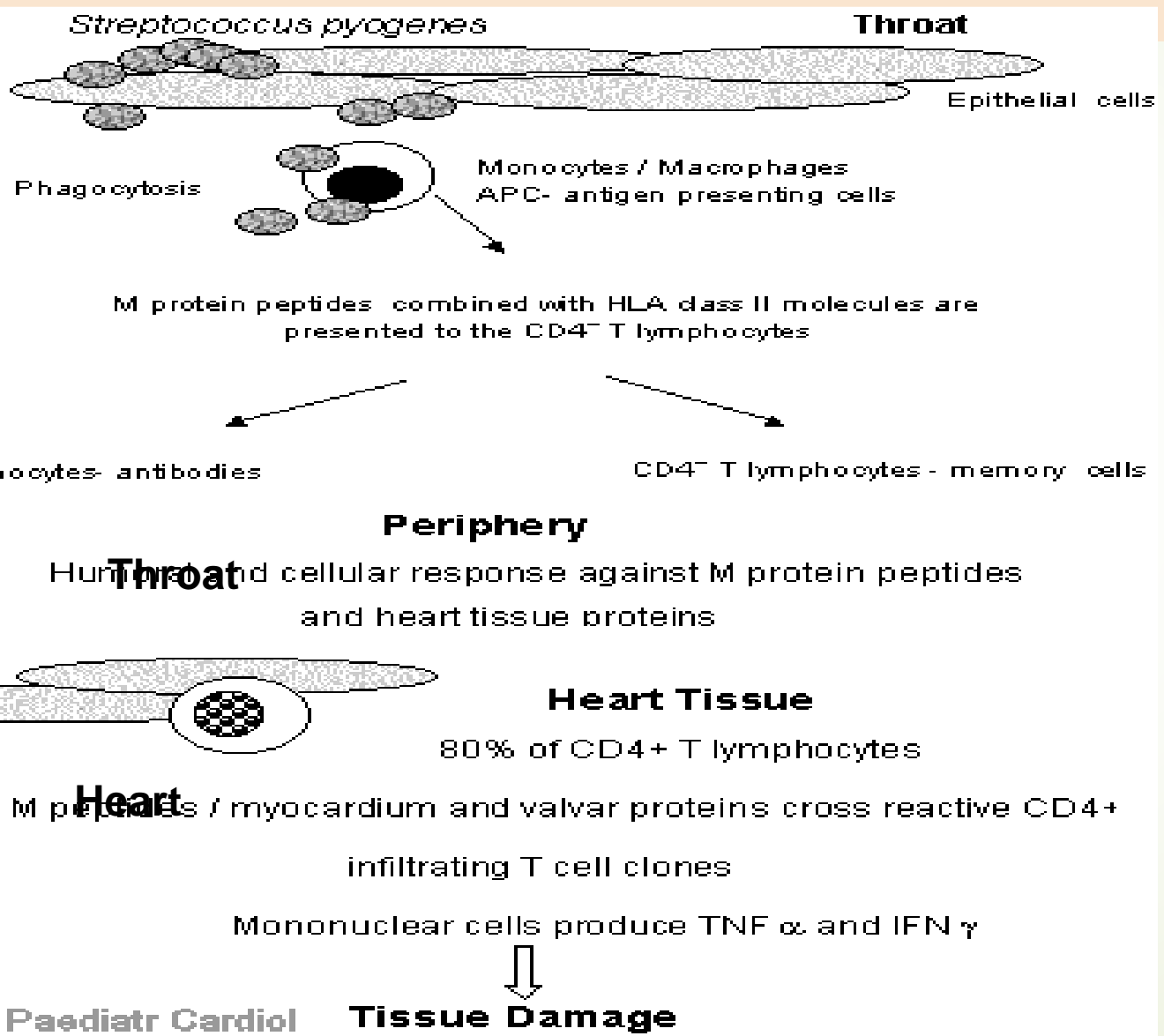
Pathogenesis

- 1. Pharyngeal GAS infection (Virulent strains: rheumatogenic serotypes)**
- 2. Abnormal response immune system**
- 3. Molecular mimicry, epitope spreading and degeneracy of T cell receptor**

ETIOLOGICAL FACTORS IN RHEUMATIC HEART DISEASE

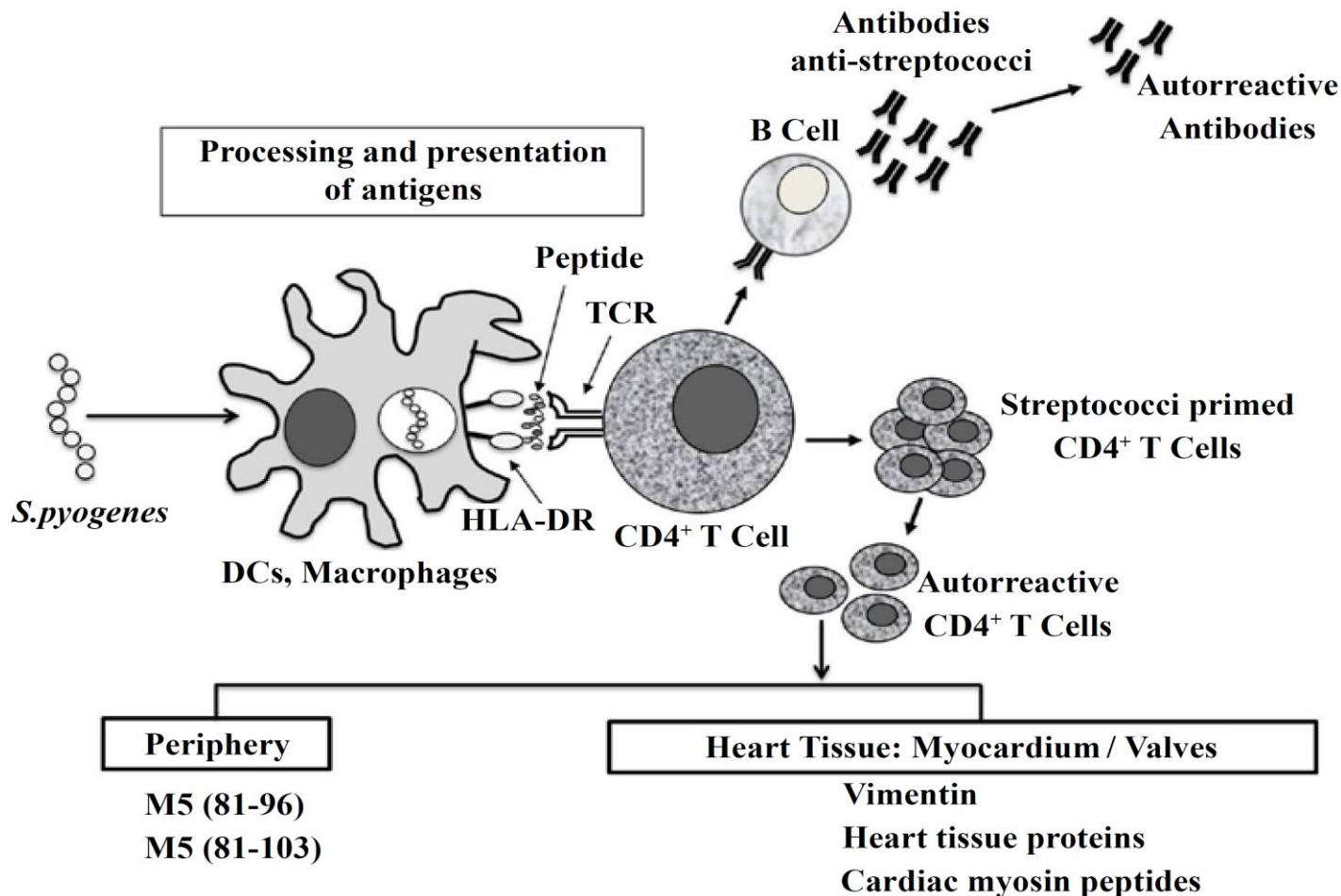


Schematic representation of the aetiopathogenic events occurring during the development of carditis



The Recent Concept :
HUMORAL and CELLULAR
B and T cell activation
by M5 peptide GAS
cross reactivity
Cytokine proinflammation
anti-heart tissue antibodies
VCAM-1(endothelial valve)
VLA-4 interaction
IFN γ , TNF α , interleukin 10,
IL-4 \rightarrow AUTO IMMUNE Dis

2.1.6 Respon imun pada PJR



- Fagositosis → patogen diproses oleh APC (makrofag/monosit/dendritik sel)
→ beberapa peptida dihasilkan+HLA
→ disajikan ke sel T CD4+ → respon imun aktif.
- Sel T perifer + Ab pasien PJR mengenali peptida berasal dari protein M5 setelah terjadi infeksi.
- Inflamasi → Ab anti-*S.pyogenes* + sitokin inflamasi mendukung migrasi sel T primer ke jaringan jantung → sel T dalam jantung mengenali protein manusia (*myosin, vimentin*, dan protein jaringan jantung lainnya) sebagai Ag → menyebabkan lesi autoimun.

Mekanisme Reaksi Silang *S.pyogenes* dan Protein Jaringan Jantung pada Pasien PJR dengan Kerentanan Genetik

Guillherme and Kalil, 2013


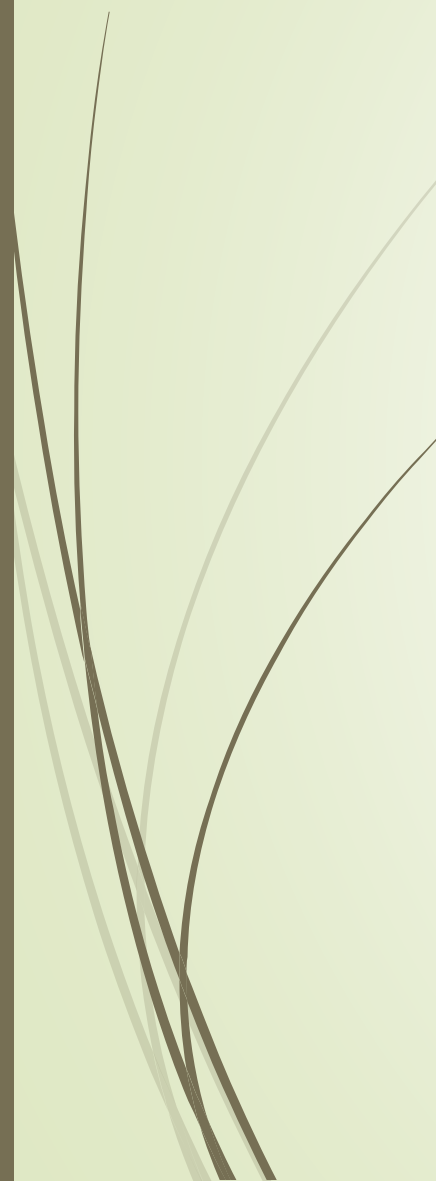
Infeksi saluran nafas atas (tonsillitis) oleh *Group A Beta hemolytic streptococci*



**Kemerahan pada faring,
pembesaran tonsil, eksudat.**

**Pembesaran kelenjar getah
bening leher.**

**Diagnosis sore throat karena
streptokokus ini tidak mungkin
hanya didasarkan dari klinis saja.**

- 
- 
- **Didahului infeksi saluran nafas akut oleh GAS**
 - *Silent period* selama 2 - 6 minggu
 - **Onset: demam, pucat, malaise, kelelahan.**

TAMPILAN KLINIS

Diduga bakteri (GaBHS)

- *Sudden Onset Sore throat*
- Nyeri dan bengkak
- Demam (101-104 F)
- Sakit kepala
- Nyeri perut
- Pembesaran kelenjar limfe leher
- Kemerahan faring / tonsil dan eksudat

Diduga Virus

- Konjungtivitis
- Hidung berair
- Batuk
- Diare
- *Hoarseness*

Modified “Centor” Score & Management Approach (Mclsaac - JAMA 2004)

Criteria	Points
Temperature >38 C	1
Absence of Cough	1
Swollen Tender Cervical Node	1
Tonsillar Swelling / Exudate	1
Age : 3 - 14 years	1
15 - 44 years	0
45 years or older	-1

Total Score: ()

Management Approach:

SCORE : 0 - 1 No Further Testing or ABX Therapy.

2 - 3 Culture All:ABX's only for (+)C/S.

≥4 Treat Empirically.



Manifestasi Klinis

- Tidak ada manifestasi klinis atau uji lab spesifik untuk diagnosis DR.
- Th 1944 Duckets Jones yang membuat kriteria diagnosis untuk DR dan PJR, mengalami revisi, modifikasi, dan *updating* → acuan sampai saat ini. (Richard, 2000)

Kriteria Major

Karditis

- Ditemukan pada hampir 50% pasien.
- Cenderung meningkat.
- Merupakan kelainan yang paling serius pd DRA.
- Mortalitas paling sering selama stadium akut, bahkan sesudah fase akut.
- Cidera pada katup → gagal jantung yang tidak mudah ditangani, seringkali perlu intervensi bedah.
- Gejala nonspesifik meliputi mudah lelah, anoreksia, kulit pucat, demam ringan, nafas pendek, nyeri dada.

➤ **Takikardia :**

- Salah satu tanda awal miokarditis.
- Pengukuran pada saat pasien tidur.
- Miokarditis → menimbulkan disritmia sementara, blok AV total biasanya tidak ditemukan.
- Tanda klinis :
bising patologis, kardiomegali (radiologis),
gagal jantung kongestif :
tekanan vena leher ↑, muka sembab, hepatomegali,
ronki, urin sedikit, edema anasarka, semuanya ini bukti
karditis.

(Madiyono *et al.*, 2009)

b. Arthritis

- Terjadi pada sekitar 70% pasien dengan DR.
- Paling tidak spesifik & sering mengaburkan diagnosis.
- Nyeri yang hebat, bengkak, eritema dan demam.
- Nyeri pada saat istirahat yang megehebat dg gerakan aktif atau pasif → *tanda yang mencolok.*
- *Khas : sendi besar dan berpindah-pindah, berespon cepat terhadap salisilat bahkan pada dosis rendah.*
- Radiologis sendi tidak menunjukkan kelainan, kecuali efusi.

c. Khorea Sydenham

- Atau St. Vitus dance, mengenai sekitar 15% DR.
- Keterlibatan SSP : ganglia basalis dan nukleus kaudatus.
- Gerakan yang tidak disengaja, tidak terkoordinasi.
- Makin jelas ketika pasien dalam keadaan stres.
- Gejala: pasien tampak gugup, menyeringai, lidah terjulur dan masuk mulut dengan cepat, bicaranya tertahan-tahan atau meledak-ledak, koordinasi halus tidak baik, emosi labil, gelisah dan kehilangan perhatian.
- Tanpa pengobatan, khorea hilang dalam 1-2 minggu. Kasus berat, khorea dapat menetap slm 3 - 4 bulan, bahkan dapat sampai 2 tahun. (Madiyono *et al.*, 2009)



Korea Syndenham

d. Eritema Marginatum

- Ruam khas untuk DR, gatal, makular dg tepi eritema yang menjalar dari bagian satu ke bagian lain, mengelilingi kulit yang tampak normal.
- Biasanya terdapat pada tangan, kaki dan tidak melibatkan wajah.
- Timbul pada stadium awal penyakit, kadang menetap atau kembali lagi.
- Biasanya hanya ditemukan pada pasien dengan karditis, seperti halnya nodul subkutan. (Madiyono *et al.*, 2009 dan Hartley, 2010)



Eritema Marginatum pada Demam Rematik (Hartley, 2010)

e. Nodul Subkutan

- ▶ Terletak pada permukaan ekstensor sendi, terutama pada siku, ruas jari, lutut dan persendian kaki.
- ▶ Kadang ditemukan pada kulit kepala dan di atas kolumna vertebralis.
- ▶ Ukuran dari 0,5 - 2 cm, tidak nyeri dan bebas digerakkan.
- ▶ Biasanya muncul sesudah beberapa minggu sakit, pada umumnya hanya ditemukan pada pasien dengan karditis. (Madiyono *et al.*, 2009 dan Hartley, 2010)



Nodul Subkutan pada pasien Demam Rematik (Hartley, 2010)



Kriteria Minor

- Riwayat DR atau PJR.
- Demam
- Atralgia
- Kenaikan reaktan fase akut (LED, Protein C Reaktif, leukositosis)
- EKG: Interval P-R memanjang (Madiyono *et al.*, 2009)

Dasar Diagnosis Demam Rematik

Tabel 1. Kriteria Jones (Updated 1992)

Manifestasi mayor

Karditis

Poliartritis

Korea

Eritema marginatum

Nodus subkutan

Manifestasi minor

Klinis

- Artralgia

- Demam

Laboratorium

Peninggian reaksi fase akut

(LED meningkat dan atau C reactive protein)

Interval PR memanjang

Ditambah

Disokong adanya bukti infeksi Streptokokus sebelumnya berupa kultur apus tenggorok yang positif atau tes antigen streptokokus yang cepat atau titer ASTO yang meningkat.

Jika disokong adanya bukti infeksi Streptokokus sebelumnya, adanya 2 manifestasi mayor atau adanya 1 manifestasi mayor ditambah 2 manifestasi minor menunjukkan kemungkinan besar adanya demam rematik.

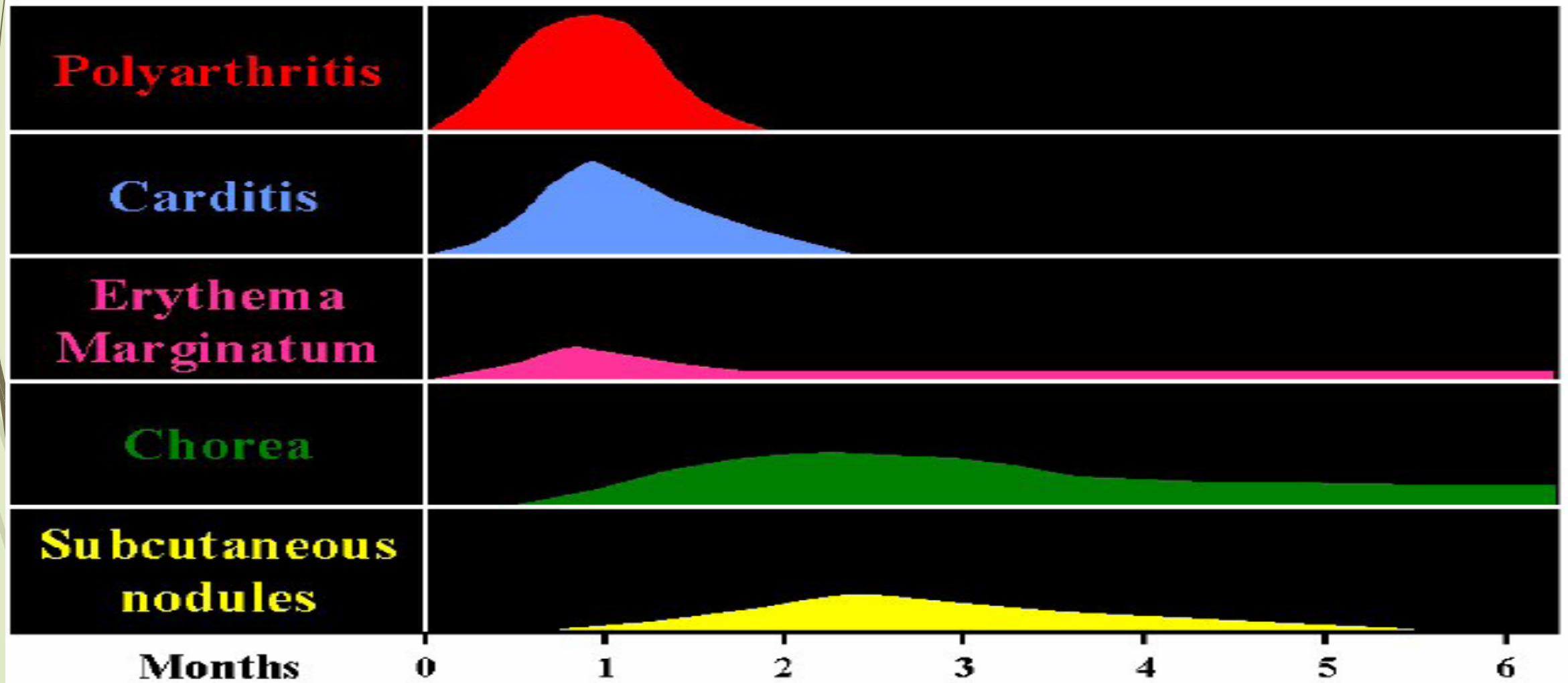
Kriteria DR menurut WHO tahun 2002-2003

Tabel 3. Kriteria WHO Tahun 2002-2003 Untuk Diagnosis Demam Rematik dan Penyakit Jantung Rematik (Berdasarkan Revisi Kriteria Jones)

Kategori diagnostik	Kriteria
Demam rematik serangan pertama	Dua mayor atau satu mayor dan dua minor ditambah dengan bukti infeksi SGA sebelumnya
Demam rematik serangan rekuren tanpa PJR	Dua mayor atau satu mayor dan dua minor ditambah dengan bukti infeksi SGA sebelumnya
Demam rematik serangan rekuren dengan PJR	Dua minor ditambah dengan bukti infeksi SGA sebelumnya
Korea Sydenham	Tidak diperlukan kriteria mayor lainnya atau bukti infeksi SGA
PJR (stenosis mitral murni atau kombinasi dengan insufisiensi mitral dan/atau gangguan katup aorta)	Tidak diperlukan kriteria lainnya untuk mendiagnosis sebagai PJR

Sumber: WHO, 2004

Clinical Manifestations of Acute Rheumatic Fever



PENGOBATAN

Tahap I → **Profilaksis primer : Eradikasi kuman streptokokus**

Tahap II → **Terapi anti inflamasi : Aspirin, kortikosteroid**

Tahap III → **menejemen suportiv dan komplikasi**

Tahap IV → **Profilaksis sekunder**
(profilaksis serangan ulang = rekuren)

STEP I: Primary Prevention of Rheumatic Fever (Treatment of Streptococcal Tonsillopharyngitis)

(Treatment of

Agent

Dose

Mode

Duration

Benzathine penicillin G

600 000 U for patients
27 kg (60 lb)
1 200 000 U for patients >27 kg

Intramuscular

Once

or

Penicillin V
(phenoxymethyl penicillin)

Children: 250 mg 2-3 times daily
Adolescents and adults:

Oral

10 d
500 mg 2-3 times daily

For individuals allergic to penicillin

Erythromycin Estolate

20-40 mg/kg/d 2-4 times daily

Oral

10 d (max 1 g/d)

or

Ethylsuccinate

40 mg/kg/d 2-4 times daily

Oral

10 d (max 1 g/d)

Recommendations of American Heart Association

Tahap II : Terapi Anti Inflamasi

Klinis

- ARTRITIS:

➤ ASPIRIN :

- 75 mg – 100 mg /kg BB/ / hari dibagi 4 dosis selama 6 minggu
- (konsentrasi dalam darah tercapai 20 – 30 mg / dl)

Obat

- KARDITIS :

- PREDNISOLON:

- 2 – 2,5 mg/kg BB/hari dibagi 2 dosis selama 2 minggu
- Tapering selama 2 minggu + Aspirin dosis 75 mg/kgBB/hari
- Aspirin saja dosis 100 mg/kg BB/hari selama 4 minggu

Tahap III : Menejemen suportif dan kompilkasi

- Tirah baring

- Bila ada gagal jantung:

- Diuretik

- Inotropik

- ACE inhibitor

- Bila ada artritis :

- sendi diistirahatkan

Bed rest in Rheumatic Fever

	Arthritis	Minimal Carditis	Carditis: No enlargement	Carditis: with enlargement
Bed Rest	2 weeks	3 weeks	6 weeks	3 – 6 months
Indoor	2 weeks	3 weeks	6 weeks	3 months
Outdoor	3 weeks	4 weeks	3 months	3 months or longer
All Activities	After 6 – 8 weeks	After 10 weeks	After 6 months	Variable



➤ **ARTRITIS :**

- ASAM SALISILAT / NSAID : SELAMA 3 MINGGU
- BIASANYA RESPON BAGUS
- JIKA TIDAK RESPON → DIAGNOSIS ?

TERAPI KARDITIS :

- POTENSIAL UNTUK MORBIDITAS
- STEROID :
 - 2 MG / KG / HARI (MAKSIMAL : 60 MG / HARI)
 - 10 – 15 HARI
 - TAPPERING 20 – 25 MG / MINGGU
 - TIRAH BARING MINIMAL 4 MINGGU
 - JIKA BERSAMA DENGAN ARTRITIS : HANYA STEROID

TERAPI KHOREA SYDENHAM

- HALOPERIDOL : 0.5 - 1 MG/KG BB/HARI
- JIKA TIDAK RESPON DITAMBAH :
 - 0,5 MG / 3 HARI, MAKSIMAL 5 MG
- ALTERNATIF : SODIUM VALPROAT : 15 -20 MG/KG BB/HARI
- STEROID TERBUKTI TIDAK BERMANFAAT

Bed rest in Rheumatic Fever

	Arthritis	Minimal Carditis	Carditis; No enlargement	Carditis; with enlargement
Bed Rest	2 weeks	3 weeks	6 weeks	3 – 6 months
Indoor	2 weeks	3 weeks	6 weeks	3 months
Outdoor	3 weeks	4 weeks	3 months	3 months or longer
All Activities	After 6 – 8 weeks	After 10 weeks	After 6 months	Variable

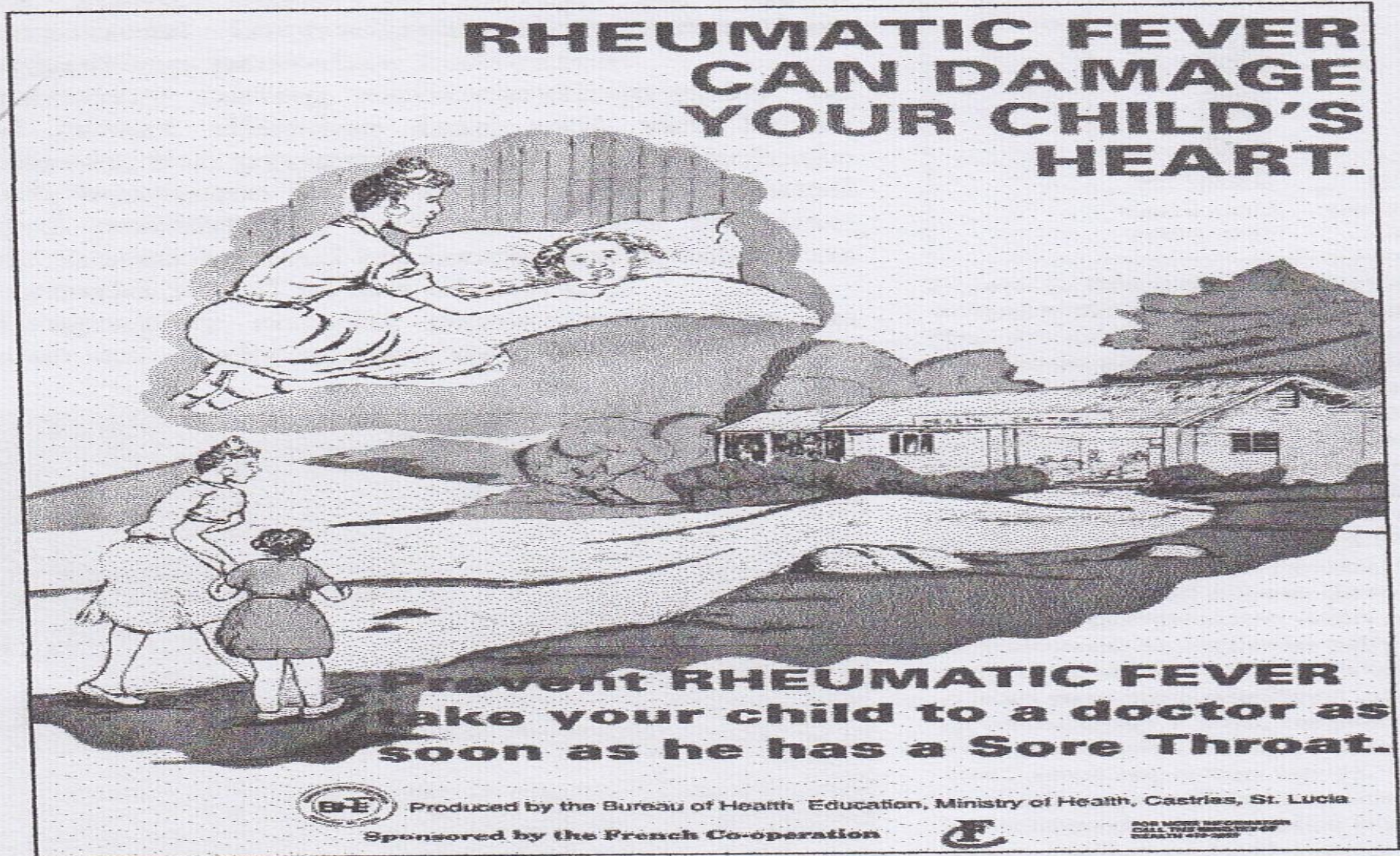
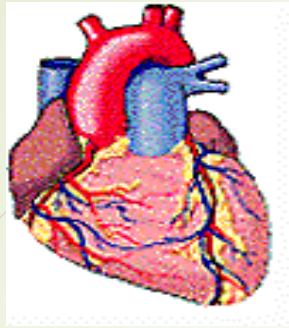


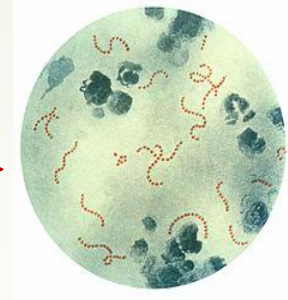
Figure 3: Poster to raise awareness of rheumatic fever in the low-income Caribbean island of Santa Lucia
Health authorities achieved success by redistributing part of the budget for rheumatic heart disease, taking some away from cardiac surgery and putting it towards a control programme for acute rheumatic fever and rheumatic heart disease, which included primary and secondary prophylaxis. Image courtesy of Xavier Jouven, Hôpital Européen Georges Pompidou.



Jantung Sehat



Anak sehat



Infeksi Streptokokus



Radang tenggorokan



Demam rematik



PJR



Dewasa sakit



Dewasa sehat



Bayi sehat

