



Diagnosis Demam Rematik pada Anak: *Update*

Felicia Dewi, Pamela

Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Demam rematik adalah penyakit non-supuratif setelah terinfeksi streptokokus beta hemolitik grup A. Gejala demam rematik muncul jika terjadi respons autoimun tubuh yang disebabkan oleh kemiripan antigen streptokokus dengan sel tubuh. Revisi *American Heart Association* (AHA) tahun 2015 berisi pembagian kriteria mayor dan minor berdasarkan populasi berisiko rendah dan sedang-tinggi, serta pentingnya ekokardiografi pada karditis subklinis. Revisi kriteria Jones bertujuan mempertajam diagnosis untuk tatalaksana yang lebih cepat dan akurat.

Kata kunci: Demam rematik, infeksi streptokokus, kriteria Jones

ABSTRACT

Rheumatic fever is a non-suppurative disease caused by Group A beta-hemolytic streptococcal (GAS) infection. Symptoms arose from an autoimmune response inflicted by streptococcal antigen molecular mimicry with host cell. American Heart Association (AHA) revision in 2015 contained mayor and minor criteria classification based on low, medium, and high-risk population, with the importance of echocardiography in subclinical carditis. The Jones Criteria revision aimed to improving diagnosis as an approach for early and accurate treatment. **Felicia Dewi, Pamela. Diagnosis of Rheumatic Fever in Children: Update**

Keywords: Jones criteria, rheumatic fever, streptococcal infection

PENDAHULUAN

Demam rematik adalah penyakit sistemik yang disebabkan infeksi streptokokus beta hemolitikus grup A (GAS) pada faring. Infeksi streptokokus ini terutama terjadi pada anak dan dewasa muda. Demam rematik sebenarnya disebabkan oleh respons autoimun yang ditentukan oleh faktor predisposisi genetik penderita; respons autoimun ini terjadi karena antigen streptokokus menyerupai sel manusia, salah satunya katup jantung, yang kemudian dapat menyebabkan komplikasi penyakit jantung rematik.^{1,2}

EPIDEMIOLOGI

Kejadian demam rematik telah menurun pada beberapa dekade terakhir, namun di negara berkembang penyakit ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat. Pada tahun 1994 terdapat 12 juta kasus demam rematik dan penyakit jantung rematik.² Diperkirakan terdapat 282.000 kasus baru dan 33.000 kematian setiap tahun.³ Insidens terendah sebesar 0,5-3/100.000 per tahun di Amerika dan Eropa Barat, namun masih dilaporkan beberapa *outbreak*.⁴ Beberapa faktor yang mempengaruhi penyebaran infeksi

adalah keadaan sosioekonomi, kepadatan penduduk, dan malnutrisi.² Infeksi faringitis oleh streptokokus grup A ini paling sering ditemukan pada anak-anak. Setelah infeksi faringitis, risiko tercetusnya demam rematik akut sebesar 0,3-3% dan dipengaruhi oleh faktor genetik. Demam rematik terutama pada anak-anak ditemukan pada usia 5-15 tahun, jarang pada anak di bawah 3 tahun. Setidaknya terdapat satu episode serangan faringitis pada anak setiap tahunnya, 5-20% serangan disebabkan oleh streptokokus beta hemolitik grup A (GAS). Komplikasi terberat demam rematik bila mengenai organ jantung. Komplikasi jantung terjadi pada 30-70% serangan demam rematik pertama dan 73-90% seluruh serangan. Penyakit jantung rematik disebabkan oleh kerusakan katup jantung, yaitu katup mitral (65-70%) dan katup aorta (25%).²⁻⁴

ETIOLOGI DAN CARA PENULARAN

Penyebab demam rematik adalah streptokokus beta hemolitik grup A (GAS),² bakteri kokus gram positif yang biasa berkoloni di kulit dan orofaring. Penularan organisme ini melalui sekresi saluran pernapasan atas yang

biasa terjadi di lingkungan padat. Organisme ini menempel pada sel epitel saluran napas atas dan menghasilkan enzim yang memungkinkan invasi ke sel manusia. Setelah terinfeksi, reaksi *host* tubuh adalah inflamasi akut yang menyebabkan gejala supuratif seperti faringitis, impetigo, selulitis, miositis, pneumonia. Faringitis yang disebabkan oleh streptokokus grup A memiliki peranan pada terjadinya demam rematik dan penyakit jantung rematik.

PATOFISIOLOGI DAN PATOGENESIS^{2,3}

Demam rematik akut adalah sekuel non-supuratif setelah infeksi faringitis oleh GAS. Mekanisme ini terjadi karena respons autoimun disebabkan oleh kemiripan molekular sel normal tubuh manusia dengan antigen streptokokus.^{2,3} Faktor predisposisi demam rematik bergantung kepada histokompatibilitas antigen, potensi antigen jaringan spesifik, dan antibodi yang terbentuk segera setelah infeksi streptokokus.² Tercetusnya demam rematik dipengaruhi oleh gen kontrol respons imun yang dihubungkan dengan HLA-DR7.³ Molekul HLA memproses antigen di sel tubuh dan mempresentasikan

Alamat Korespondensi email: Felicia_dewi@hotmail.com



ke permukaan sel. Pada reaksi autoimun, sel T mengenali antigen sel manusia sebagai antigen streptokokus dan juga mengaktifkan sel B yang memproduksi antibodi.²

Streptokokus menginvasi sel epitel manusia dengan difasilitasi oleh protein GRAB (*alpha-2 macroglobulin-binding protein*) dan sfb1 (*streptococcal fibronectin-binding protein 1*).² Selain itu, terdapat *streptococcal C5a peptidase* (SCPA) yang mengaktifkan kemotaksin C5a sehingga memberikan kemampuan menempel pada jaringan.² Protein M merupakan komponen streptokokus yang bersifat antigenik, menyerupai antigen sel pada beberapa organ tubuh manusia. Protein M memiliki 120 serotipe yang menentukan tingkat virulensi streptokokus, serta memiliki kemampuan menginvasi dan melawan fagositosis sistem imun. Seseorang dapat terinfeksi Streptokokus lebih dari sekali, namun kasus re-infeksi protein M dengan serotipe sama jarang karena telah terbentuknya antibodi anti-M homologus pada setiap infeksi.² Selain itu, terdapat superantigen yang merupakan grup glikoprotein yang disintesis oleh bakteri yang berperan dalam terikatnya kompleks histokompatibilitas mayor kepada reseptor sel T limfosit. Sel T ini akan teraktivasi lalu melepaskan sitokin dan akan menjadi autoreaktif terhadap stimulasi superantigen.² Aktivasi superantigen juga dapat terjadi pada

sel B yang menghasilkan antibodi autoreaktif.²

MANIFESTASI KLINIS^{5,6}

Pada umumnya, manifestasi klinis demam rematik pada anak terjadi beberapa minggu setelah terinfeksi Streptokokus beta hemolitikus grup A (GAS). Manifestasi klinis bervariasi dan secara garis besar dibagi menjadi gejala mayor dan gejala minor (**Tabel 1**).

Artritis

Artritis dialami 35-36% pasien, biasanya muncul sebagai gejala pertama dalam 21 hari setelah terinfeksi GAS. Gejala ini lebih sering dan lebih berat pada usia remaja dan dewasa muda daripada anak-anak. Nyeri sendi lebih sering daripada bengkak sendi, dapat menghambat pergerakan pasien. Sendi-sendi besar yang sering diserang adalah sendi lutut, siku, pergelangan kaki, dan pergelangan tangan. Pada umumnya radang dan nyeri bersifat asimetris dan bermigrasi, pertama kali menyerang sendi lutut. Artritis dapat sembuh sendiri tanpa terapi dalam 4 minggu dan tidak mengakibatkan deformitas sendi.

Karditis

Manifestasi karditis paling sering terjadi, pada sekitar 50-70% pasien; biasanya muncul 3 minggu setelah terinfeksi GAS. Pada umumnya karditis mengenai seluruh lapisan jantung

- perikardium, epikardium, miokardium, dan endokardium (pankarditis). Lapisan endokardium katup yang sering terkena (valvulitis), terutama katup mitral dan aorta, yang ditandai dengan adanya *murmur* pada katup mitral dan aorta; pada ekokardiografi dapat dijumpai regurgitasi mitral dan aorta. Dampak kerusakan katup bersifat progresif dan kronis sehingga dapat berakibat gagal jantung.

Sydenham Chorea

Sydenham chorea adalah kelainan neurologis berupa gerakan involunter ireguler, nonstereotipik, disertai kelemahan otot muskuler, dan gangguan emosional. Gejala *chorea* sering unilateral, intermiten, dan berhenti selama pasien tidur. *Chorea* dialami 10-30% pasien, lebih sering pada anak perempuan. Gejala *chorea* muncul paling akhir dibandingkan gejala klinis lainnya; biasanya 1-8 bulan setelah terinfeksi GAS; sembuh sepenuhnya setelah 6 minggu sampai 6 bulan, jarang rekuren. Kelemahan otot muskuler biasanya diperiksa dengan meminta pasien meremas tangan pemeriksa.

Eritema Marginatum

Eritema marginatum tampak sebagai lesi nonpruritik merah muda di tubuh dan ekstremitas, namun tidak di wajah. Lesi bersifat sentrifugal, tampak batas tegas di bagian luar lesi dengan gambaran difus di bagian dalam lesi. Lesi tampak lebih jelas saat pasien mandi atau berendam air hangat. Eritema marginatum mengenai <6% pasien dan pada beberapa kasus dapat kambuh meskipun gejala lain sudah hilang. Eritema marginatum jarang muncul sendiri tanpa disertai manifestasi lain.

Nodul Subkutan

Nodul subkutan ditandai dengan lesi berbatas tegas berukuran 0,5-2 cm, padat, tidak nyeri. Nodul subkutan biasanya muncul simetris pada siku, pergelangan tangan, lutut, pergelangan kaki, dan dekat tendon. Timbul pada 0-10% pasien setelah 1-2 minggu onset penyakit. Nodul ini bertahan kurang lebih 2-4 minggu.

DIAGNOSIS

Demam rematik akut ditandai dengan infeksi GAS sebelumnya, diikuti gejala di atas. Kriteria Jones diperkenalkan pada tahun 1944 sebagai pedoman klinis diagnosis demam rematik.⁶

Tabel 1. Kriteria diagnosis demam rematik akut (Revisi kriteria Jones tahun 1992)⁷

Kriteria Mayor	Kriteria Minor
<ul style="list-style-type: none"> ■ Karditis dan valvulitis ■ Poliartritis migrans, terutama mengenai sendi-sendi besar ■ Nodul subkutan ■ Keterlibatan sistem saraf pusat seperti <i>chorea</i> ■ Eritema marginatum 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Demam ■ Artralgia ■ Adanya peningkatan reaktan fase akut seperti leukositosis atau <i>C-reactive protein</i> ■ PR interval memanjang pada elektrokardiogram

Tabel 2. Kriteria diagnosis demam rematik akut revisi kriteria Jones tahun 2015⁸

KRITERIA MAYOR	
Populasi Risiko Rendah	Populasi Risiko Sedang-Tinggi
Karditis (klinis atau subklinis)	Karditis (klinis atau subklinis)
Hanya poliartritis	Poliartritis atau monoartritis, poliatralgia
<i>Chorea</i>	<i>Chorea</i>
Eritema marginatum	Eritema marginatum
Nodul subkutan	Nodul subkutan
KRITERIA MINOR	
Populasi Risiko Rendah	Populasi Risiko Sedang-Tinggi
Demam $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Demam $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
Poliatralgia	Monoartralgia
LED ≥ 60 mm per-jam dan/atau CRP $\geq 3,0$ mg/dL	LED ≥ 30 mm per-jam dan/atau CRP $\geq 3,0$ mg/dL
Interval PR memanjang (durasi interval sesuai usia, kecuali terdapat karditis)	Interval PR memanjang (durasi interval sesuai usia, kecuali terdapat karditis)

Keterangan: LED—laju endap darah; CRP – C-reaktif protein



American Heart Association/AHA (1992) melakukan revisi pertama kriteria Jones.^{6,7} Berdasarkan revisi kriteria Jones tahun 1992, diagnosis demam rematik ditegakkan jika ditemukan 2 kriteria mayor atau 1 kriteria mayor + 2 kriteria minor, ditambah bukti infeksi GAS yang positif di tenggorokan dan peningkatan titer antibodi streptokokus.⁷

Pada revisi kriteria Jones terbaru tahun 2015, manifestasi klinis diklasifikasikan tidak hanya berdasarkan gejala mayor dan minor saja, namun juga berdasarkan populasi risiko rendah atau populasi risiko sedang-tinggi.^{7,8} Populasi risiko rendah yakni populasi dengan prevalensi ≤ 1 per 1000 populasi per tahun pada seluruh usia, atau ≤ 2 per 100.000 anak usia sekolah.¹ Pada seluruh populasi, diagnosis demam rematik pertama ditegakkan bila ditemukan 2 kriteria mayor atau 1 kriteria mayor + 2 kriteria minor. Pada pasien yang mengalami kekambuhan, diagnosis ditegakkan bila ditemukan 2 kriteria mayor atau 1 mayor + 2 minor atau 3 minor.⁶⁻⁸

Penurunan kasus demam rematik secara global menyebabkan berkurangnya pengalaman klinis tenaga medis dalam mendiagnosis demam rematik;^{6,7} tujuan revisi kriteria diagnosis adalah untuk lebih mempertajam kemampuan diagnosis, sehingga gejala awal lebih cepat terdeteksi dan pemberian tatalaksana lebih akurat. Pada kriteria Jones revisi terbaru terdapat beberapa perubahan antara lain diperlukannya pemeriksaan ekokardiografi pada kriteria mayor, konsep karditis subklinis dan pembagian golongan risiko rendah, sedang-tinggi pada pasien demam rematik. Pembagian kelompok risiko juga dapat digunakan untuk data epidemiologi. Selain itu, tujuan kriteria diagnosis lama hanya untuk diagnosis episode pertama demam rematik; sedangkan pada revisi kriteria Jones terbaru kekambuhan penyakit dapat didiagnosis menggunakan tiga kriteria minor.^{6,8}

Penambahan kriteria poliartralgia atau monoarthritis, serta penanda inflamasi dan parameter demam membuat kriteria Jones lebih akurat dan mendeteksi penyakit lebih awal. Diagnosis lebih awal diharapkan dapat mengatasi gejala fase akut dan mencegah gejala sisa penyakit jantung rematik laten. Penerapan ekokardiografi pada kriteria demam rematik sangat bermanfaat untuk

mendiagnosis dan memantau perubahan katup jantung, terutama pada kasus karditis subklinis.⁷ Pada penelitian Mahfouz, *et al*, didapatkan bahwa skrining ekokardiografi anak tanpa gejala karditis, ternyata menemukan gangguan disinkronisasi sistolik ventrikel kiri.⁷ Oleh karena itu, ekokardiografi dianjurkan pada skrining awal pasien karditis subklinis. Di samping itu, ekokardiografi berperan sebagai alat diagnostik dan memantau kerusakan katup serta sekuel kelainan katup yang dapat menentukan prognosis.⁷ Ekokardiografi telah disarankan sebagai alat skrining oleh WHO pada tahun 2004 di negara-negara dengan prevalensi tinggi. Modalitas alat pemeriksaan ini ditambahkan pada kriteria Jones terbaru karena saat ini ekokardiografi sudah lebih luas digunakan.^{6,7}

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Untuk diagnosis dan evaluasi penyakit demam rematik, diperlukan juga pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan fungsi jantung.

Laboratorium^{6,7,9}

- Pemeriksaan reaktan fase akut: Pemeriksaan LED dan CRP digunakan sebagai pendukung diagnosis dan termasuk kriteria minor
- Kultur: Didapatkan hasil kultur *swab* tenggorokan positif
- Tes antibodi: Didapatkan peningkatan titer antistreptolisin O (ASTO) atau *antidesoxyribonuclease B*.

Ekokardiografi

Pemeriksaan ekokardiografi dengan Doppler penting sebab pada karditis subklinis regurgitasi mitral atau aorta terkadang tidak ditemukan hanya dengan pemeriksaan fisik saja (auskultasi).⁵⁻⁷ Pada pemeriksaan ekokardiografi dengan Doppler juga dapat terlihat patologi katup mitral atau aorta.¹⁰ Oleh sebab itu, pemeriksaan ekokardiografi dengan Doppler sebaiknya dilakukan pada semua pasien yang dicurigai menderita demam rematik.⁷

TATALAKSANA

Tatalaksana demam rematik meliputi tirah baring, terapi anti-streptokokus (profilaksis primer dan sekunder) serta terapi anti-inflamasi dan anti-kejang. Pada komplikasi gagal jantung diperlukan obat diuretik (furosemid, spironolaktone), kaptopril, digoksin,

dan diet yang sesuai untuk gagal jantung.^{8,11}

Terapi Anti-streptokokus

Profilaksis primer bertujuan untuk mengeradikasi bakteri streptokokus pada faringitis. Obat yang dapat diberikan antara lain; *phenoxymethylpenicillin* (*Penicilline V*) oral dengan dosis 50 mg/kgBB/hari dibagi 4 kali sehari atau *amoxicillin* 50 mg/kgBB/hari dibagi 3 kali sehari selama 10 hari. Selain itu, dapat juga diberikan *benzathine penicillin G* intramuskuler (IM) dengan dosis 1.200.000 U pada anak dengan berat badan >20 kg; 600.000 U pada anak dengan berat badan <20 kg.⁸ Bila alergi terhadap golongan *penicillin*, digunakan golongan sefalosporin seperti sefadroksil, sefaleksin. Obat golongan makrolida seperti eritromisin, klaritromisin, dan azitromisin juga dapat diberikan bila pasien memiliki riwayat alergi terhadap obat golongan beta-laktam. Golongan tetrasiklin, sulfonamid, ataupun kloramfenikol sebaiknya tidak digunakan mengingat efek samping, resistensi, dan toksisitas obat yang tinggi.^{7,8,12}

Profilaksis sekunder adalah untuk mencegah serangan ulangan atau kekambuhan demam rematik dengan pemberian obat anti-streptokokus jangka panjang. Obat pilihan antara lain *phenoxymethylpenicillin*, *benzathine penicillin G*, atau golongan makrolida. Lamanya pemberian profilaksis sekunder tergantung keadaan pasien seperti usia, adanya karditis, riwayat komplikasi dari kelainan katup, dan lainnya.⁷ Pemberian profilaksis sekunder biasanya dimulai 5-10 tahun setelah *onset* serangan terakhir demam rematik atau sampai anak berusia 21 tahun. Pemberian profilaksis pada pasien demam rematik yang mengalami karditis direkomendasikan selama 10 tahun sejak *onset* serangan terakhir atau sampai berusia 40 tahun.^{1,7} Obat untuk profilaksis sekunder antara lain *benzathine penicillin G* IM dengan dosis 1.200.000 U pada anak dengan berat badan >20 kg; 600.000 U pada anak dengan berat badan <20 kg setiap 21 hari atau *penicilline* 2 \times 250 mg setiap hari.⁸

Terapi Anti-inflamasi

Obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) dapat membantu mengurangi gejala nyeri dan peradangan. Gejala artritis memberikan respons baik pada pemberian obat OAINS dalam 48 jam.⁵ Obat golongan OAINS yang aman pada anak antara lain ibuprofen oral dengan dosis 30–40 mg/kgBB/hari, naproxen



ANALISIS

oral dengan dosis 10–20 mg/kgBB/hari, dan asam asetil salisilat (aspirin) oral dengan dosis 80–100 mg/kgBB/hari.^{7,8,11} Selain itu, *paracetamol* dapat digunakan untuk mengurangi nyeri pada artritis.^{8,11} Obat anti-inflamasi golongan kortikosteroid seperti prednison oral 1–2 mg/kgBB/hari, maksimum 60 mg/hari dapat digunakan pada kasus demam rematik dengan gejala karditis.^{8,11}

Terapi Anti-kejang

Gejala *chorea* dapat sembuh sendiri.¹¹

Mengingat potensi efek toksik obat anti-kejang dan obat sedatif, obat tersebut hanya digunakan bila gejala *chorea* berpotensi menyebabkan kecacatan atau membuat stres. Obat yang dapat digunakan antara lain asam valproat dan karbamazepin.^{7,8,11} Untuk mengatasi gejala *chorea* dapat diberikan asam valproat oral 30 mg/kgBB/hari.⁸

RINGKASAN

Pada dekade terakhir ini penyakit demam rematik telah berkurang, namun di beberapa

negara berkembang penyakit ini masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat. Salah satu komplikasi yang paling berat berupa penyakit jantung rematik. Peningkatan diagnosis diperlukan untuk menemukan kasus lebih awal, sehingga pemberian terapi lebih dini. Revisi kriteria Jones terbaru tahun 2015 yang lebih spesifik dan penggunaan ekokardiografi sebagai skrining serta diagnosis penyakit jantung rematik diharapkan dapat memperbaiki deteksi dan perencanaan pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chin TK. Pediatric rheumatic fever. Medscape [Internet]. 2016 [cited 2018 Agustus 10]. Available from: <https://reference.medscape.com/article/1007946-overview>
2. WHO. WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. Switzerland. 2001.
3. Seckler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol*. 2011;3:67-84
4. Pastore S, Cunto AD, Benettoni A, Berton E, Taddio A, Lepore L, et al. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatol* 2011;50:396-400
5. Steer A, Gibofsky A. Acute rheumatic fever: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate [Internet]. 2018 [cited 2018 Agustus 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acute-rheumatic-fever-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
6. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of doppler echocardiography. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1806–12
7. Szczygielska I, Hernik E, Kolodziejczyk B, Gazda A, Maslinska M, Gietka P. Rheumatic fever – New diagnostic criteria. *Reumatologia*. 2018; 56, 1:37-41
8. Pereira BADF, Belo AR, Silva NAD. Rheumatic fever: Update on the Jones criteria according to the American Heart Association review – 2015. *Rev Bras Reumatol* 2017;57(4):364–8
9. Chakravarty SD, Zabriskie JB, Gibofsky A. Acute rheumatic fever and streptococci: The quintessential pathogenic trigger of autoimmunity. *Clin Rheumatol*. 2014;33:893–901
10. Zühlke L, Beaton A, Engel M, Hugo-Hamman CT, Karthikeyan G, Kazenellenbagen JM, et al. Group A Streptococcus, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: epidemiology and clinical considerations. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017; 19: 1-23
11. Heart Foundation of New Zealand. New Zealand guidelines for rheumatic fever: diagnosis, management and secondary prevention of acute rheumatic heart disease: 2014 update [Internet]. 2014 [cited 2018 Agustus 18]. Available from: www.heartfoundation.org.nz.
12. Lennon D, Stewart J, Anderson P. Primary prevention of rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(7): 820