

## BIOMARKER FOR RHEUMATIC HEART DISEASE

Ina S. Timan, Suzanna Immanuel

### Abstrak

*Rheumatic fever* (RF) dan *rheumatic heart disease* (RHD) merupakan penyakit yang masih cukup banyak dijumpai di dunia dan banyak menimbulkan masalah kesehatan bukan hanya di negara berkembang tetapi juga di negara maju. RF dan RHD merupakan suatu inflamasi pasca infeksi streptokokus grup A di daerah farings. Karena adanya kesamaan molekuler dari bagian kuman dengan jaringan tubuh terutama otot jantung maka terjadi suatu *cross reactivity* dan menimbulkan berbagai reaksi yang menimbulkan kerusakan jaringan dengan segala akibatnya, terutama pada katup, vaskuler dan otot jantung. Pemeriksaan laboratorium tidak ada yang khas terhadap kelainan RHD ini, pemeriksaan dilakukan untuk mencari kuman penyebab, baik secara biakan langsung atau melalui deteksi antibodi terhadap antistreptolisin O (ASTO), mengetahui derajat inflamasi infeksi melalui pemeriksaan leukosit, laju endap darah (LED), C reactive protein (CRP) atau untuk mendeteksi lebih jauh reaksi autoimun yang terjadi atau sitokin yang terlibat.

Key word : RHD, ASTO, LED, CRP

### Pendahuluan

*Rheumatic fever* (RF) dan *rheumatic heart disease* (RHD) merupakan penyakit yang masih cukup banyak dijumpai dan merupakan problem kesehatan terutama di negara berkembang tetapi juga masih menjadi masalah di negara maju. RF adalah suatu inflamasi, dianggap merupakan akibat dari infeksi streptokokus grup A di daerah leher atau *scarlet fever* yang terutama banyak dijumpai di negara berkembang. Karena proses *antibody cross reactivity*, akibat persamaan molekuler antara antigen streptokokus terutama M proteinnya dengan jaringan tubuh terutama otot jantung maka penyakit ini akan mengenai juga jantung, sendi serta otak. Infeksi ini lebih banyak mengenai anak usia 6-15 tahun dibanding pada dewasa. Sekitar 30% dari penderita RF dapat berlanjut menjadi RHD dengan segala akibatnya. Penyakit RHD disebut demikian karena gejala yang timbul menyerupai penyakit reumatik.(1)

Dari gejala klinis yang dianggap sebagai kriteria mayor untuk diagnosis adalah adanya poliartritis akibat inflamasi sendi seperti pada reumatik, karditis dan perikarditis dengan inflamasi pada otot jantung, nodul subkutan akibat inflamasi pada kolagen, eritema marginatum serta Sydenham Chorea yang merupakan petanda adanya inflamasi di susunan syaraf. Pada kriteria minor dijumpai adanya febris yang menandakan adanya inflamasi infeksi, atralgia yang menandakan inflamasi sendi, serta parameter laboratorium yaitu peningkatan laju endap darah (LED), C reactive protein (CRP), adanya leukositosis yang menandakan infeksi disertai kelainan EKG dan riwayat penyakit RF atau jantung. (1,2)

### Patofisiologi

RF merupakan suatu penyakit inflamasi infeksi yang mengenai jaringan ikat peri arteriolar yang biasa merupakan kelanjutan infeksi streptokokus  $\beta$  hemolitikus grup A terutama di farings. Reaksi ini dianggap timbul akibat hipersensitivitas tipe II akibat persamaan molekuler. Dalam keadaan normal sel limfosit B

akan berada dalam keadaan tidak bereaksi di perifer bila tidak ada rangsangan dari sel limfosit T. Pada infeksi streptokokus tersebut, antigen presenting cells (APC) seperti sel B akan menghadapkan bakteri tersebut ke sel T yang akan berdiferensiasi menjadi T2 helper cell, dan kemudian akan mengaktivasi sel B menjadi sel plasma dan menghasilkan antibody terhadap dinding streptokokus. Antibodi ini juga akan bereaksi terhadap sel tubuh lain seperti sel jantung dan sendi sehingga terjadi RF dan RHD.(1,2)

Streptokokus  $\beta$  hemolitikus grup A mempunyai dinding sel yang dikenal sebagai protein M yang merupakan polimer bercabang dengan sifat antigenik yang kuat. Antibodi yang dibuat oleh sistem imun terhadap protein M ini akan menyerang serat otot myosin, glikogen otot jantung dan otot polos arteri, menyebabkan pelepasan sitokin dan destruksi jaringan. Ternyata sel limfosit T di sirkulasi perifer penderita RHD, sel T yang berada di katup jantung dan sel mononuclear dari penderita RF akan bereaksi dengan antigen M bakteri. Faktor genetik juga dianggap berpengaruh pada proses ini, HLA-DR7, DR53 dikaitkan dengan proses ini pada penderita RF dan RHD. Pada proses inflamasi tersebut terjadi reaksi antara komplemen dengan Fc reseptor, mengakibatkan rekrutmen dari netrofil dan makrofag. Pada sediaan jaringan dapat dilihat adanya Aschoff Bodies yaitu kolagen eosinofilik yang membengkak dikelilingi limfosit dan makrofag. Makrofag yang membengkak akan menjadi sel Anitschkow atau Aschoff *giant cells*. Reaksi ini berkurang bila infeksi faringitis ditangani secara awal. Reaksi di atas akan mengakibatkan karditis, valvulitis dan terjadi perlukaan, nodul atau edema serta infiltrasi sel pada katup serta pembuluh darah yang menyebabkan kerusakan. Kadang kelainan ini juga dikaitkan dengan infeksi bakteri lain atau virus. Karena persamaan autoimunitas RF dan RHD juga dikaitkan dengan sindroma antifosfolipid (APS). Status nutrisi juga sangat berpengaruh pada reaksi tubuh terhadap adanya invasi mikroorganisme. Tatus nutrisi yang buruk akan memperburuk kelainan yang dapat timbul. (3-5)

### **Pemeriksaan laboratorium**

Sebenarnya tidak ada pemeriksaan laboratorium yang khas untuk RHD, pemeriksaan laboratorium merupakan penunjang dalam membantu penegakkan diagnosis sebagai salah satu kriteria minor. Pemeriksaan laboratorium merupakan pelengkap dari pemeriksaan penunjang lain seperti histopatologik, radiologik dan imaging serta pemeriksaan lain. Pemeriksaan laboratorium dapat ditujukan untuk mencari mikroorganisme penyebab, mencari antibiotika yang sesuai untuk terapi, memantau perjalanan penyakit dan pengobatan yang diberikan, memperbaiki prognosis, mencegah sekuele yang mungkin timbul, mengetahui status penyakit aktif atau inaktif, serta untuk pencegahan pada populasi endemis atau mencegah *outbreak* pada komunitas yang dicurigai. (1,6)

Pemeriksaan laboratorium untuk mencari penyebab biasa dilakukan dengan melakukan usap tenggorok untuk mengetahui kuman yang ada serta sekaligus untuk mengetahui antibiotika yang sensitif untuk mengobatinya. Pasca infeksi tubuh kan memproduksi antibodi, dapat dilakukan pemeriksaan anti streptolisin O (ASTO) dan titernya. Pada saat infeksi atau inflamasi berlangsung tubuh akan bereaksi dan membentuk *acute phase reactant proteins*, terjadi peningkatan leukosit, LED, CRP bila infeksi cukup berat akan menyebabkan peningkatan prokalsitonin (PCT). Pemeriksaan dapat dilakukan berulang setelah diberikan terapi untuk memantau efeknya serta mencegah terjadinya kelainan yang lebih berat. Untuk mengetahui adanya miokarditis dapat dilakukan pemeriksaan CK-MB, troponin I & T, mioglobin. Untuk mengetahui kecenderungan kearah gagal jantung dapat dilakukan pemeriksaan NT-Pro BNP. Untuk mengetahui sitokin yang berperan dapat dilakukan pemeriksaan interleukin 6 (IL-6), *Tumor necrosis*

*factor α* (TNF- $\alpha$ ), interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), serta transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). untuk mencari hubungan secara genetic dapat dilakukan pemeriksaan *Human Leukocyte Antigen* (HLA). (1,3,6)

#### Pemeriksaan mikrobiologi :

Pemeriksaan dilakukan dengan melakukan usap tenggorok pada penderita yang dicurigai. Sebaiknya diperhatikan persiapan pra analitik, penderita diminta berkumur dengan air bersih matang sebelum diambil usap tenggorok, dan sebaiknya dilakukan sebelum diberikan antibiotika. Diharapkan untuk dapat menemukan kuman streptokokus  $\beta$  hemolitikus grup A (streptokokus piogenes). Diperlukan minimal 48 jam untuk mengetahui hasilnya. Pemeriksaan dapat dilengkapi dengan resistensi antibiotika.(1)

#### Pemeriksaan serologi ASTO :

Pemeriksaan ini ditujukan untuk mencari antibodi terhadap infeksi streptokokus  $\beta$  hemolitikus grup A. Titer antibodi mencapai puncaknya pada minggu ke 3-4 pasca infeksi akut bertahan 2-3 bulan kemudian menurun. Dilakukan titrasi untuk mengetahui titernya yang dapat digunakan dalam pemantauan terapi. Titer diharapkan > 200 untuk dinyatakan positif. (1,6)

#### Pemeriksaan darah lengkap :

Pemeriksaan darah lengkap terutama hemoglobin, leukosit, nilai eritrosit rata-rata (NER), trombosit, htung jenis leukosit dan LED sangat membantu karena dapat dilakukan dengan segera. Dari pemeriksaan hemoglobin dan NER dapat diketahui status nutrisi penderita. Pemeriksaan leukosit dan hitung jenis leukosit dilakukan untuk mendeteksi adanya infeksi, peningkatan leukosit serta peningkatan netrofil (batang, segmen serta imatur) akan menandakan adanya infeksi. Peningkatannya sebanding dengan derajat infeksi, bila telah dilakukan pengobatan maka parameter ini dapat digunakan untuk pemantauan efektivitas antibiotika yang diberikan. Pemeriksaan trombosit dilakukan untuk mengetahui adanya reaksi *disseminated intravascular coagulation* (DIC) yang dapat terjadi pada infeksi berat. Pemeriksaan LED digunakan untuk mengetahui adanya infeksi dan inflamasi, nilainya meningkat pada keadaan tersebut. Pemeriksaan LED yang terbaik adalah cara Westergreen konvensional karena cara ini lebih sensitif dibandingkan cara yang lain. Pada cara ini diperlukan waktu inkubasi selama 1 jam. LED nilainya dipengaruhi oleh nilai albumin, fibrinogen dan globulin plasma serta juga oleh keadaan eritrosit. Kadarnya dapat meningkat palsu pada hipergamaglobulinemia, anemia tanpa adanya inflamasi infeksi, oleh karena itu lebih dianjurkan untuk menggunakan pemeriksaan CRP. Pemeriksaan LED baik digunakan untuk memantau penderita pasca terapi serta mendeteksi perburukan. (1,6,7)

#### Pemeriksaan CRP :

Pemeriksaan ini dianggap lebih sensitive untuk mendeteksi adanya infeksi inflamasi serta lebih tidak dipengaruhi oleh keadaan yang mempengaruhi LED di atas. Peningkatan CRP dijumpai 4-6 jam pasca adanya inflamasi atau kerusakan jaringan serta infeksi. Pemeriksaan ini dianggap baik untuk memantau pasca terapi dan terjadinya perburukan. CRP sama seperti LED dapat meningkat pada inflamasi, infeksi dan arthritis inflamasi, biasanya kadar CRP sebanding dengan LED kecuali terdapat kelainan lain, misalnya pada eritrosit. Bila kadar CRP tiba-tiba meningkat maka harus dicurigai adanya infeksi baru.(1,7)

### Pemeriksaan prokalsitonin (PCT) :

Prokalsitonin adalah precursor dari hormone kalsitonin yang diproduksi oleh sel parafolikular tiroid dan sel neuroendokrin paru serta intestinal. Kadarnya sangat rendah pada orang normal (<0,1 mcg/L), akan meningkat pada inflamasi infeksi terutama bacterial. Masa paruhnya 25-30 jam, lebih cepat meningkat dan menurun dibandingkan CRP. Merupakan penanda yang baik untuk infeksi bacterial serta kecenderungannya untuk menjadi sepsis.(1,6)

### Pemeriksaan faktor rheumatoid (RF) :

Pemeriksaan RF adalah pemeriksaan terhadap autoantibody yang ditujukan ke bagian Fc dari IgG. Pemeriksaan RF yang paling sering dilakukan adalah RF-IgM. RF dapat terdeteksi pada berbagai keadaan reumatik maupun non reumatik. (7)

### Pemeriksaan untuk mencari kelainan autoimun :

Karena kelainan RF dan RHD dianggap terjadi terkait dengan proses autoimun seringkali dilakukan pemeriksaan terhadap antinuclear antibody (ANA) dan double stranded DNA (dsDNA). Pemeriksaan anti neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) merupakan pemeriksaan yang digunakan untuk mendeteksi adanya antibody terhadap komponen di dalam sitoplasma neutrofil. Pemeriksaan dilakukan dengan cara enzyme linked immunoassay (Elisa) atau immunofluorescence (IF). (4,7)

### Pemeriksaan Penanda Kerusakan otot jantung (Troponin, CK-MB) :

Troponin adalah suatu kompleks dari 3 jenis protein regulator yaitu troponin C, I dan T yang merupakan protein integral untuk kontraksi pada otot rangka, dan otot jantung. Troponin I dan T dianggap cukup sensitif untuk mendeteksi adanya kerusakan pada otot jantung. Kadarnya meningkat pada kerusakan miokardium. Pemeriksaan ini digunakan untuk mendeteksi terjadinya gangguan pada serat miokard. Pemeriksaan Troponin dapat dilakukan bedside secara cepat (*rapid test*) atau dengan cara *enzyme linked immunoassay* (elisa). CK-MB adalah suatu pemeriksaan penanda untuk mendeteksi adanya kerusakan otot jantung bisas pada infark. Dalam darah dapat dilakukan pemeriksaan terhadap isoenzim fosfokreatinkinase ini.(1,4)

### Pemeriksaan NT-proBNP :

Pemeriksaan terhadap N terminal fragmen dari prohormon *Brain Natriuretic Peptide* (NT-proBNP) digunakan sebagai penanda adanya kecenderungan terjadinya gagal jantung terkait dengan kelainan pada katup maupun vaskuler jantung pada RHD. Kadarnya meningkat bila terjadi gagal jantung akut.(6)

## **Ringkasan**

RF dan RHD merupakan penyakit yang masih cukup banyak dijumpai dan masih merupakan problem kesehatan di banyak negara. Penyakit ini umumnya didahului dengan adanya infeksi streptokokus  $\beta$  hemolitikus grup A terutama di daerah farings, karena persamaan molekuler dan terjadinya autoantibodi maka dapat menyebabkan RF dan RHD. Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk mendeteksi kuman penyebabnya secara langsung dengan biakan atau untuk mengetahui antibodi yang terjadi melalui

pemeriksaan ASTO. Reaksi inflamasi infeksi dapat dideteksi antara lain dengan pemeriksaan jumlah dan hitung jenis leukosit, LED, CRP, dan PCT. Untuk mendeteksi reaksi autoimun yang terjadi dapat dilakukan pemeriksaan RF, ANA, dsDNA, dan ANCA. Untuk mendeteksi awal kerusakan pada otot jantung dapat dilakukan pemeriksaan CK-MB dan NT-proBNP.

## **Kepustakaan**

1. World Health Organization. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. WHO technical Report series. Geneva;2001:p.3-36.
2. Guilherme L, Oshiro SE, Fae KC, Neto EC, Renesto G, Goldberg AC, et al. T cell reactivity against Streptococcal antigens in the periphery mirrors reactivity of heart infiltrating T lymphocytes in rheumatic heart disease patients. *Infect immune* 2001;69(9):5345-51.
3. Jones KF, Whitehead SS, Cunningham MW, Fischetti VA. Reactivity of Rheumatic fever and scarlet fever patients serawith group A Streptococcal M protein, cardiac myosin and cardiac tropomyosin: a retrospective study. *Infect immune* 2000;68:7132-6.
4. Roberts S, Kosanke S, Dunn ST, Jankelow D, Duran CMG, Cunningham MW. Pathogenic mechanism in rheumatic carditis: focus on Valvular endothelium. *JID* 2001;183:507-11.
5. Blank M, Krause I, Magrini L, Spina G, Kalil J, Jacobsen S, et al. Overlapping humoral autoimmunity links rheumatic fever and the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2006;45:833-41.
6. Kumar RK, Tandon R. Rheumatic fever and rheumatic heart disease : the last 50 years. *Indian J Med Res* 2013;137:643-58.
7. Magrey M, Abelson A. Laboratory evaluation of rheumatic diseases. The Cleveland Clinic Foundation 2011:p.1-11. Downloaded from : <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/rheumatology/laboratory-evaluation-rheumatic-diseases/>. May 2013.