

## **Juvenile Idiopathic Arthritis DD/ Arthritis Ec Lupus Eritematosus Sistemik + Anemia EC Inflamasi Kronis**

**Intantri Kurniati<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### **Abstrak**

Lupus eritematosus sistemik merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan produksi antibodi terhadap komponen-komponen inti sel yang berhubungan dengan manifestasi klinis yang luas. Sembilan puluh persen kasus lupus eritematosus sistemik menyerang wanita muda dengan insiden puncak pada usia 15-40 tahun selama masa reproduktif dengan rasio wanita dan laki-laki 5:1. Telah dilaporkan pasien AA berjenis kelamin perempuan, usia 11 tahun dengan hasil anamnesa Sejak 1 tahun sebelum masuk rumah sakit, penderita mengeluh nyeri sendi yang hilang timbul di hampir seluruh persendian terutama lutut, pergelangan tangan dan kaki serta di jari-jari tangan. Keluhan disertai panas badan yang tidak terlalu tinggi dan ruam kemerahan di seluruh badan yang hilang timbul. Keluhan nyeri pada sendi disertai bengkak, kemerahan dan teraba lebih panas di daerah sendi, karena keluhan ini orangtua pasien mengatakan aktivitas sehari-hari menjadi terganggu, merasa sulit berjalan dan kaku pada sendi terutama di pagi hari. Selama keluhan ini berlangsung pasien menyangkal adanya kemerahan di pipi terutama jika terkena matahari, sariawan yang hilang timbul, rambut rontok, gangguan penglihatan, sesak, kejang maupun penurunan kesadaran. Buang air besar dan buang air kecil tidak ada keluhan. Berdasarkan kriteria JIA menurut ILAR, pasien merupakan JIA yang tidak terdiferensiasi karena memenuhi lebih dari 1 kriteria, dimana pasien termasuk JIA dengan subtipe poliartikular dengan seronegatif dan JIA sistemik. Penyebab lain arthritis pada JIA harus disingkirkan, seperti infeksi (typhoid, sepsis dan demam rematik post streptococcal), keganasan: leukemia serta LES sudah dapat disingkirkan dimana gejala klinis, pemeriksaan fisik dan laboratorium tidak mendukung kearah etiologi tersebut. Anemia yang terjadi pada penderita adalah akibat dari adanya inflamasi kronis.

**Kata Kunci :** Anemia EC Inflamasi Kronis, Arthritis Ec Lupus Eritematosus Sistemik, Anak

## **Juvenile Idiopathic Arthritis DD / Arthritis Ec Systemic Lupus Erythematosus + EC Anemia Chronic Inflammation**

### **Abstract**

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease characterized by the production of antibodies against nuclear cell components associated with a wide range of clinical manifestations. Ninety percent of cases of systemic lupus erythematosus affect young women with a peak incidence at 15-40 years of age during the reproductive period with a female to male ratio of 5: 1. It has been reported that AA patients are female, aged 11 years with anamnesis. Since 1 year before being admitted to the hospital, the patient complained of joint pain that disappeared in almost all joints, especially the knees, wrists and feet and in the fingers. Complaints are accompanied by body heat that is not too high and a reddish rash all over the body that comes and goes. Complaints of pain in the joints accompanied by swelling, redness and feeling hotter in the joint area, because of this complaint the patient's parents said that their daily activities were disturbed, they felt difficult to walk and stiff in the joints, especially in the morning. During this complaint, the patient denies any redness on the cheeks, especially if exposed to the sun, canker sores that come and go, hair loss, vision problems, spasms, seizures or decreased consciousness. Defecation and urination had no complaints. Based on the JIA criteria according to ILAR, the patient was an undifferentiated JIA because it fulfilled more than 1 criteria, whereas the patient included JIA with a polyarticular subtype with seronegative and systemic JIA. Other causes of arthritis in JIA must be excluded, such as infections (typhoid, sepsis and post streptococcal rheumatic fever), malignancies: leukemia and LES can be excluded where clinical symptoms, physical examination and laboratory do not support the etiology. Anemia that occurs in sufferers is the result of chronic inflammation.

**Keywords :** Anemia EC Inflamasi Kronis, Arthritis Ec Lupus Eritematosus Sistemik, Child

Korespondensi : dr. Intantri Kurniati, Sp.PK | Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

## Pendahuluan

Lupus eritematosus sistemik merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan produksi antibodi terhadap komponen-komponen inti sel yang berhubungan dengan manifestasi klinis yang luas. Sembilan puluh persen kasus lupus eritematosus sistemik menyerang wanita muda dengan insiden puncak pada usia 15-40 tahun selama masa reproduktif dengan rasio wanita dan laki-laki 5:1.<sup>23</sup>

## Kasus

### A. Keterangan Umum :

Nama : An. AA

Jenis kelamin : Perempuan

Umur : 11 Tahun

Alamat : Rawa Mekar Purwakarta

Status Pasien : Jamkesmas

Masuk RS : 18-06-14

Keluar RS : 2-07-14

Lama perawatan : 15 hari

### B. Anamnesis :

Keluhan utama : Panas badan, bengkak dan nyeri sendi

Anamnesis khusus:

Sejak 1 tahun sebelum masuk rumah sakit, penderita mengeluh nyeri sendi yang hilang timbul di hampir seluruh persendian terutama lutut, pergelangan tangan dan kaki serta di jari-jari tangan. Keluhan disertai panas badan yang tidak terlalu tinggi dan ruam kemerahan di seluruh badan yang hilang timbul. Keluhan nyeri pada sendi disertai bengkak, kemerahan dan teraba lebih panas di daerah sendi, karena keluhan ini orangtua pasien mengatakan aktivitas sehari-hari menjadi terganggu, merasa sulit berjalan dan kaku pada sendi terutama di pagi hari.

Selama keluhan ini berlangsung pasien menyangkal adanya kemerahan di pipi terutama jika terkena matahari, sariawan yang hilang timbul, rambut rontok, gangguan penglihatan, sesak, kejang maupun penurunan

kesadaran. Buang air besar dan buang air kecil tidak ada keluhan.

Karena keluhannya penderita dirawat di RS Bayu Asih Purwakarta selama 1 minggu namun karena tidak ada perbaikan penderita dirujuk ke RSHS.

Tidak ada riwayat sakit seperti ini sebelumnya, dan tidak ada riwayat anggota keluarga dengan penyakit yang sama. Riwayat keluarga dengan panas badan hilang timbul dan batuk lebih dari 2 minggu atau batuk berdarah disangkal.

Riwayat berat badan dan tumbuh kembang baik, riwayat imunisasi lengkap.

### C. Pemeriksaan Fisik

Keadaan umum : Tampak sakit sedang

Kesadaran : *Compos mentis*

BB : 35 kg

TB : 142 cm

BMI : 17,3

Gizi : baik

Nadi : 90 kali/menit, regular, *equal*, isi cukup.

Suhu : 38,6°C

Frekuensi nafas: 24 kali/menit.

Bentuk badan : tidak tampak deformitas

Cara berbaring dan mobilitas : tidak tampak kelainan

Kulit: Pucat (+) Ikterik (-)

Status dermatologik : tidak ada kelainan

Kelenjar getah bening: *coli, inguinal*: teraba ±0,5 cm

Kepala

Mata: Konjungtiva anemis +/-, Sklera ikterik -/-

Hidung: Pernafasan cuping hidung (-)

Telinga : Sekret (-)

Mulut : Perioral sianosis (-)

Leher : Kelenjar getah bening tidak membesar

*Thorax* : Jantung dan paru dalam batas normal.

Abdomen :

Inspeksi: datar, lembut.

Palpasi: Hepar dalam batas normal, tepi

tajam ,kenyal, rata

Lien tidak teraba

Auskultasi:

bising usus (+) N

Neurologi :

Sistem motoris : dalam batas normal

Sistem sensorik : dalam batas normal

APR/KPR +/-

Ekstremitas: a/r genu bilateral, *wrist*

*joint* bilateral, phalangs palmar

bilateral: *oedem* (+), *rubor* (+)

*Capillary refill* < 2 detik

**D. Diagnosis Kerja**

- Juvenile Idiopatik Arthritis (JIA)

dd/ arthritis ec Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

- Anemia ec inflamasi kronis

**E. Pemeriksaan penunjang**

**1. Pemeriksaan Laboratorium :**

**Tabel 1. Hasil pemeriksaan laboratorium tgl. 17-06-2014 jam 13.38 WIB (1 hari sebelum masuk RSHS dari Poli Anak) :**

No	Parameter	Hasil	Satuan	Rujukan	Interpretasi
1	<b>Hematologi</b>				
	<b>Darah rutin</b>				
	Hemoglobin	9,0	g/dL	11.5-15.5	↓
	Hematokrit	30	%	35-45	↓
	Lekosit	14.300	/mm <sup>3</sup>	4500-13500	↑
	Eritrosit	4,55	Juta/uL	4,88-6,16	↓
	Trombosit	687.000	/mm <sup>3</sup>	150000-450000	↑
	<b>Index Eritrosit</b>				
	MCV	67,0	fL	77-95	↓
	MCH	19,8	Pg	26-34	↓
	MCHC	29,6	%	32-36	↓
2	<b>Kimia Klinik</b>				
	AST(SGOT)	25	U/L 37 <sup>0</sup> C	<51	N
	ALT (SGPT)	10	U/L 37 <sup>0</sup> C	<39	N
	Ureum	18	mg/dL	15-50	N
	Kreatinin	0,39	mg/dL	0,39-0,73	N
	<b>Urine/Feces</b>				
	<b>Urine Rutin</b>				
	<b>Makroskopis Urine</b>				
	Warna urine	Kuning		Kuning	
	Kejernihan urine	Jernih		Jernih	
	<b>Kimia Urine</b>				
	Blood urine	Negatif	/uL	Negatif	N
	BJ urine	1,025		1,003-1,029	N
	pH urine	6,5		5-8	N
	Nitrit urine	Negatif		Negatif	N
	Protein	Negatif	mg/dL	Negatif	N
	Glukosa urine	Negatif	mg/dL	Negatif	N
	Keton urine	Negatif	mg/dL	Negatif	N
	Urobilinogen urine	Normal	mg/dL	<1	N
	Bilirubin urine	Negatif	mg/dL	Negatif	N
	<b>Mikroskopis Urine</b>				
	Eritrosit	Negatif	/lpb	<1	N
	Lekosit	2	/lpb	<6	N
	Sel Epitel	8	/lpk		
	Bakteri	Negatif	/lpk	Negatif	N
	Kristal	Negatif	/lpk	Negatif	N

4	Silinder	Negatif	/lpk	Negatif	N
	<b>IMUNOSEROLOGI</b>				
	Anti DS DNA	Non reaktif 48,7		0-200: Nonreaktif 201-300 :Grey zone 301-800: Reaktif	N
	ANA	Non reaktif		Non reaktif	N

**F. Pemeriksaan Radiologi:**

Tanggal 17 Juni 2014 (1 hari sebelum masuk RSHS)

Rontgen thoraks: Cor : tidak tampak kardiomegali

Pulmo: tidak tampak efusi pleura

Tanggal 22 Juni 2014 (4 hari dirawat)

Elektrokardiografi (EKG) : Normal

Tanggal 24 Juni 2014 (6 hari dirawat)

Echocardiography (ECG) : *Normal intracardiac*

*Good ventricular function*

**G. Diagnosis**

- Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) dd/ arthritis ec Lupus Eritematosus Sistemik (LES) + Anemia ec Inflamasi kronis

**H. Penatalaksanaan :**

- Metrotexate 12,5 mg subkutan
- Amoxycillin 3x500 PO
- Asam Folat 1x1 mg PO
- Ibuprofen 4x200mg PO
- Calcitrol 1x0,25 mg PO
- Konsul Bagian Ilmu Kesehatan

Mata : Mohon konsul adakah tanda-tanda uveitis

**I. Hasil Konsul Bagian IK Mata**

Saat ini tidak ditemukan kelainan di organ mata (uveitis tidak ditemukan). Apabila pasien sudah berobat jalan mohon kontrol teratur ke RS Mata Cicendo secara berkala 3 bulan sekali

**J. Pemeriksaan Laboratorium Lanjutan**

Tgl 26 Juni 2014 (8 hari dirawat)  
Pemeriksaan kultur dan resistensi aerob :

Jenis sampel: darah

Hasil: negatif, tidak ditemukan pertumbuhan bakteri

Pemeriksaan Bulyon/Bac T:

Jenis sampel: darah

Hasil: tidak ditemukan pertumbuhan bakteri

Tabel 2. Follow up hasil pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan	19-06-14	26-06-14	30-06-14	Satuan	Rujukan
<b>Hematologi</b>					
<b>Darah rutin</b>					
Hemoglobin	*9,8	*8,8	*8,4	g/dL	11.5-15.5
Hematokrit	*28	*28	*29	%	35-45
Lekosit	*18.800	19.200	12.900	/mm <sup>3</sup>	4500-13500

Eritrosit	*3,37	*4,07	*4,28	Juta/uL	4.88-6.16
Trombosit	*687,000	*603,000	*605.000	/mm <sup>3</sup>	150000-450000
<b>Index Eritrosit</b>					
MCV	*67,8	*68,1	*68,7	fL	77-95
MCH	*19,7	*19,7	*19,6	Pg	26-34
MCHC	*29,1	*28,9	*28,6	%	32-36
<b>Hitung Jenis Lekosit</b>					
Basofil		0	0	%	0-1
Eosinofi		1	3	%	1-6
Batang		0	0	%	3-5
Segmen		* 68	*69	%	40-62
Limfosit		25	22	%	27-40
Monosit		6	6	%	2-10
<hr/>					
Morfologi darah tepi	Eritrosit: Hipokrom mikrositer Lekosit: Jumlah meningkat, tidak ada kelainan morfologi Trombosit: Jumlah meningkat, tersebar				
Laju Endap Darah	* 99	*102		Mm/jam	0-20
Ureum	18			mg/dL	15-50
Kreatinin	0,42			mg/dL	0.39-73
CRP kuantitatif	*146,9			mg/L	<5
<b>Imunoserologi</b>					
Rheumatoid factor	Nonreaktif				Nonreaktif
ASTO	*Reaktif				Nonreaktif
Tubex T	2				Nonreaktif ≤4 Reaktif >4
Feritin		*218,3		ng/mL	Anak2: 20-200
<b>Urine/Feces</b>					
<b>Urine Rutin</b>					
<b>Makroskopis Urine</b>					
Warna urine		Kuning			Kuning
Kejernihan urine		Jernih			Jernih
<b>Kimia Urine</b>					
Blood urine		Negatif		mg/dL	Negatif
Lekosit esterase		Negatif		/uL	Negatif
<hr/>					
<b>Pemeriksaan</b>	<b>19-06-14</b>	<b>26-06-14</b>	<b>30-06-14</b>	<b>Satuan</b>	<b>Rujukan</b>
BJ urine		1,025			1.003-1.029
pH urine		6,0			5-8
Nitrit urine		Negatif			Negatif
Protein		Negatif		mg/dL	Negatif
Glukosa urine		Negatif		mg/dL	Negatif
Keton urine		Negatif		mg/dL	Negatif
Urobilinogen urine		Normal		mg/dL	<1
Bilirubin urine		Negatif		mg/dL	Negatif
<b>Mikroskopis Urine</b>					
Eritrosit		Negatif		/lpb	<1
Lekosit		6		/lpb	<6
Sel Epitel		2		/lpk	
Bakteri		Negatif		/lpk	Negatif
Kristal		Negatif		/lpk	Negatif

## Pembahasan

### A. Anamnesis

Penderita datang ke IGD RSHS karena keluhan panas badan hilang timbul, bengkak dan nyeri sendi. Keluhan ini diderita sejak kurang lebih satu tahun sebelum masuk RSHS disertai ruam kemerahan yang hilang timbul. Atas keluhan ini penderita sempat di rawat di RSUD Purwakarta selama satu minggu tetapi tidak ada perbaikan. Penderita dirujuk ke RSHS, dan berobat ke Poli anak RSHS satu hari sebelum penderita dirawat.

Demam hilang timbul dirasakan penderita kurang lebih satu tahun sebelum masuk rumah sakit. Demam adalah peningkatan suhu tubuh dari variasi suhu normal sehari-hari yang berhubungan dengan peningkatan titik patokan suhu di hipotalamus. Demam terjadi karena suatu zat pirogen. Pirogen terbagi dua menjadi pirogen endogen dan pirogen eksogen. Pirogen eksogen seperti produk mikroorganisme atau mikroorganisme seutuhnya (bakteri, virus, jamur). Pirogen endogen adalah pirogen yang berasal dari tubuh sendiri seperti IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan IFN, sumber dari pirogen endogen adalah monosit, netrofil dan limfosit.<sup>1</sup> Keluhan demam diikuti dengan nyeri sendi, nyeri sendi di beberapa tempat merupakan suatu tanda artritis. Menurut *The International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) artritis kronis pada beberapa sendi yang tidak diketahui etiologinya dan terjadi pada umur kurang dari 16 tahun serta

menetap minimal 6 minggu dengan eksklusi penyebab lain, didefinisikan sebagai *Juvenile Idiopathic Arthritis* (JIA).<sup>2,3</sup>

Satu hari sebelum dirawat di rumah sakit Hasan Sadikin penderita berobat ke poli anak, klinisi melakukan pemeriksaan *Anti Nuclear Antibody* (ANA) dan *anti double strand DNA* (ds DNA). Klinisi mendiagnosis *Juvenile Idiopathic Arthritis* (JIA) dd/ artritis ec Lupus Eritematosus Sistemik (LES). Anamnesis lebih lanjut didapat keluhan nyeri sendi disertai panas badan yang tidak terlalu tinggi tanpa disertai adanya kemerahan di pipi terutama jika terkena matahari, sariawan yang hilang timbul, rambut rontok, gangguan penglihatan, sesak, kejang maupun penurunan kesadaran. Hasil pemeriksaan urine rutin memberiksan hasil protein negatif.

Penderita adalah seorang anak perempuan berusia 11 tahun. LES lebih sering menyerang perempuan daripada laki-laki (rasio 10:1) pada usia 20-40 tahun.<sup>4</sup> Manifestasi LES umumnya terjadi pada berbagai organ dan jaringan di seluruh tubuh terutama ditandai dengan vaskulitis sistemik. Etiologi pasti terjadinya LES belum diketahui dengan pasti maka diagnosis LES ditegakkan dengan kriteria diagnostik yang dikeluarkan oleh *American Rheumatism Association* (ARA), yang telah disepakati secara Internasional. LES ditegakkan jika sedikitnya 4 dari kriteria diagnostik ditemukan.<sup>5</sup> Kriteria LES menurut ARA disajikan pada tabel 3.

**Tabel 3. Kriteria diagnostik LES menurut ARA**

KRITERIA	MANIFESTASI
Ruam pada muka	Eritema, rata atau sedikit timbul diatas permukaan, menyerupai bentuk kupu-kupu

Ruam discoid	Ruam berbentuk benjolan yang timbul di atas permukaan, dengan lapisan keratin kulit terlepas
Fotosensitivitas	Ruam kulit sebagai akibat reaksi berlebihan terhadap sinar matahari
Luka-luka pada mulut atau nasofaring	Biasanya tidak terasa sakit
<b>Arthritis</b>	<b>Arthritis mengenai 2 atau lebih sendi, bengkak dan terasa sakit</b>
Serositis	Pleuritis atau perikarditis
Kelainan ginjal	Proteinuria > 3+ atau ada toraks bergranula
Kelainan neurologic	Psikosis atau kejang-kejang
Kelainan hematologic	Anemia hemolitik dengan retikulositosis, leukopenia, limfopenia, trombositopenia
<b>KRITERIA</b>	<b>MANIFESTASI</b>
Kelainan imunologik	Sel LE positif, anti DNA dengan titer tinggi, Sm positif
Antibodi antinuclear	Titer ANA meningkat

Dikutip dari: Siti.B<sup>5</sup>

Dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium manifestasi klinis LES hanya ditemukan adanya arthritis pada 2 atau lebih sendi sedangkan manifestasi lain tidak ditemukan. Hasil pemeriksaan laboratorium ANA dan ds DNA non reaktif serta proteinuria negatif, sehingga tidak dapat didiagnosis sebagai Lupus Eritematosus Sistemik (LES).

Keluhan nyeri dan bengkak pada sendi serta panas badan yang tidak terlalu tinggi dirasakan penderita sejak satu tahun penderita berobat ke RSHS, ini berarti onset terjadinya gejala terjadi pada usia 10 tahun. Menurut *The International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) arthritis kronis pada beberapa sendi yang tidak diketahui etiologinya dan terjadi pada umur kurang dari 16 tahun serta menetap minimal 6 minggu dengan eksklusi penyebab lain, didefinisikan sebagai *Juvenile Idiopathic Arthritis* (JIA).<sup>2,3</sup> Di Amerika JIA sering disebut sebagai *Juvenile Arthritis Rheumatoid* (JRA). JIA merupakan penyakit kronis pada anak-anak, selain gejala arthritis juga bisa terjadi demam, rash dan atau uveitis.<sup>6</sup> Prevalensi kejadian JIA 1 per 1000 anak,

lebih sering terjadi pada anak perempuan dibanding laki-laki dan dapat berlangsung sampai dewasa. Diagnosis JIA dapat ditegakkan jika penyebab lain arthritis pada penderita dapat disingkirkan. Penyebab lain tersebut adalah infeksi (Infeksi saluran kencing, typhoid dan sepsis), keganasan pada anak dan terutama LES sebagai penyebab arthritis harus disingkirkan.<sup>2</sup>

Pada saat perawatan klinisi melakukan beberapa pemeriksaan diantaranya memeriksakan IgM typhoid (tubex T) untuk melihat typhoid sebagai penyebab infeksi, namun hasil pemeriksaan Tubex T adalah negatif dimana hasil pemeriksaannya adalah 2 sehingga menyingkirkan kemungkinan adanya infeksi *Salmonella typhi*. Adanya keganasan pada anak, diduga leukemia, namun pada pemeriksaan apus darah tepi didapat tidak ada kelainan pada morfologi lekosit.

Onset terjadinya JIA berawal dengan demam berulang, dan kemerahan pada badan yang hilang timbul. Onset sistemik JIA dapat menyebabkan inflamasi pada sendi. Diagnosis JIA sulit ditegakkan karena anak-anak umumnya tidak dapat mengeluh pada gejala awal,

dan pembengkakan sendi dapat terabaikan. Pemeriksaan laboratorium spesifik pada JIA belum ada. Arthritis rematoid pada dewasa biasanya dengan *Rheumatoid Factor* (RF) positif, tetapi pada kasus JIA, terdapat subtipe khas dengan hasil RF yang negatif.<sup>6</sup>

Diagnosis JIA tergantung dari pemeriksaan fisik, riwayat terapi dan penapisan diagnosis lain. Gejala klinis yang ditemukan pada JIA:<sup>6</sup>

1. Anak akan berjalan pincang
2. Kaku pada sendi pada saat bangun tidur
3. Aktifitas berkurang
4. Demam yang menetap
5. Pembengkakan sendi
6. Tidak dapat melakukan aktifitas motorik halus.

Pada anamnesis, orangtua pasien mengatakan atas keluhan nyeri sendi aktivitas anak menjadi terganggu dan kaku pada sendi terutama bangun tidur. Dari gejala klinis dan pemeriksaan fisik diagnosis penderita mengarah pada JIA.

#### **B. Pemeriksaan Fisik dan Laboratorium**

Dari pemeriksaan fisik didapat penderita demam ( $38,6^{\circ}\text{C}$ ) dengan bengkak pada sendi lutut, pergelangan tangan dan kaki serta pada jari-jari tangan dan limfadenopati (KGB *coli* dan *inguinal* teraba membesar  $\pm 0,5$  cm). Manifestasi klinis JIA selain poliartritis juga dapat terjadi demam yang naik turun, ruam kemerahan hilang timbul dan atau inflamasi pada organ mata (uveitis).<sup>6</sup> Etiologi dan patogenensis terjadinya JIA masih belum jelas. JIA adalah kelainan yang mempunyai subtipe serta variasi klinis dan hasil laboratorium, untuk menegakkan JIA terjadinya arthritis karena sebab lain harus disingkirkan, diantaranya adalah infeksi, keganasan, dan LES.<sup>6</sup>

*The International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) membuat kriteria JIA menjadi 7 subtipe JIA pada tahun 1993 dengan tujuan untuk mencoba mengelompokkan variasi gejala.<sup>7</sup> Patogenesis dari setiap subtipe memiliki penyebab multifaktorial termasuk adanya stimulus dari lingkungan pada individu yang telah memiliki gen penyakit JIA.

Pemeriksaan laboratorium pada JIA memperlihatkan adanya inflamasi kronik diantaranya anemia, leukositosis dan trombositosis serta peningkatan penanda inflamasi (LED dan CRP). ANA positif hanya terjadi pada 5% sampai dengan 10% kasus sedangkan RF positif juga jarang ditemukan.<sup>7</sup> Pada penderita dengan keluhan demam naik turun dan nyeri sendi sejak satu tahun sebelum masuk rumah sakit didukung hasil pemeriksaan 1 hari sebelum dirawat hematologi menunjukkan anemia, leukositosis dan trombositosis serta hasil serologi menunjukkan ANA dan RF non reaktif. Berdasarkan klasifikasi JIA menurut ILAR, penderita termasuk kategori tidak terdiferensiasi dimana karakteristik penderita meliputi lebih dari satu subtipe yaitu poliartikular dengan RF negatif (JIA *seronegative*) dan JIA sistemik.



Tabel.4 Karakteristik JIA menurut ILAR

Subtipe JIA	Jenis Kelamin Umur Total persentasi	Tipe sendi yang terlibat	Uveitis	Ciri – ciri lain
<b>Oligoartikular</b> • <b>Persisten</b> • <b>Meluas</b>	P>L Awal masa anak-anak 40%-50%	≤ 4 sendi Sendi yang besar: lutut, pergelangan kaki, pergelangan tangan Persisten: tidak pernah lebih dari 4 sendi Meluas: lebih dari 4 sendi setelah 6 bulan	Biasanya pada 30% terutama jika ANA positif dan asimptomatik	60-80% ANA positif
<b>Poliartikular</b> • <b>(RF negatif)</b>	P>L 2 puncak: 2-4 tahun dan 6-12 tahun	≥5 sendi Simetris	Biasanya 15%	ANA 25% positif
<b>Poliartikular</b> • <b>(RF positif)</b>	P>L Masa anak-anak akhir, masa remaja 5%	Simetris pada sendi kecil dan besar Erosif	Jarang <1%	ANA 75% positif Rheumatoid nodule
<b>Sistemik</b>	L=P Sepanjang masa anak-anak 5-10%	Poli atau oligoartikular	Jarang <1%	Demam naik turun selama ≥2 minggu Lymfadenopati Hepatosplenomegali Serositis
<b>Entesis – arthritis</b>	L>P Masa anak-anak akhir, masa remaja 5%	Sendi panggul dan intertarsal Riwayat inflamasi pada daerah panggul dan nyeri sendi sacroiliaka	Uveitis akut simptomatis 75%	Entesis HLA-B27 positif Riwayat keluarga (+)
<b>Arthritis Psoriasis</b>	P>L 2 puncak: 2-4 tahun dan 9-11 tahun 5-10%	Asimetris atau simetris pada sendi kecil dan besar	Biasanya 10%	Kuku berlubang Onicholisis, daktilitis, psoriasis. Riwayat keluarga (+)
<b>Tidak terdiferensiasi</b>	10%			Tidak memenuhi salah satu kriteria, atau termasuk ke dalam lebih dari 1 kriteria

Dikutip dari: Gowdie PJ<sup>7</sup>

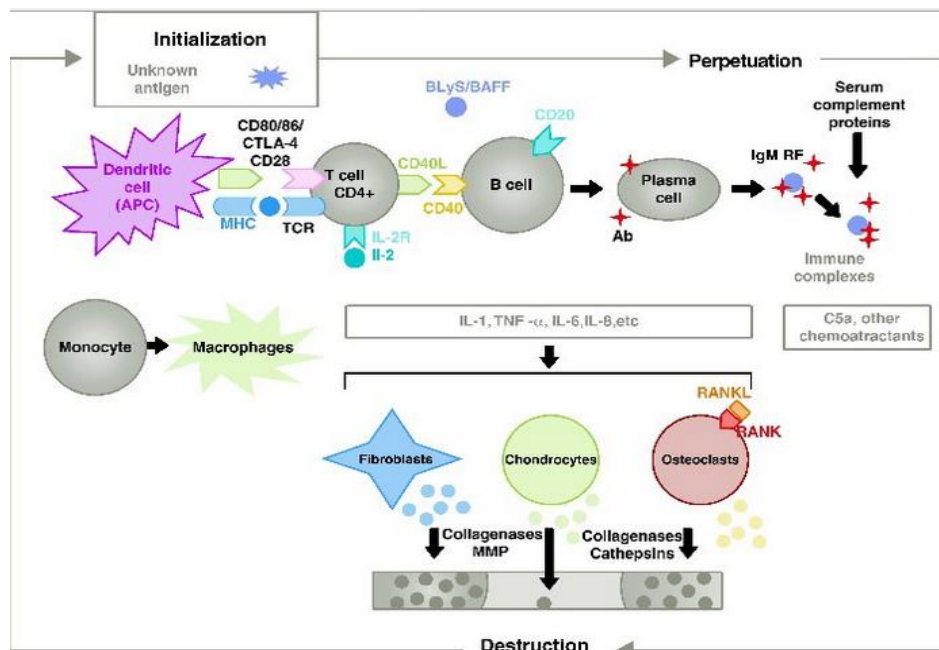
Penderita dengan karakteristik poliartikular dengan RF negatif lebih banyak terjadi pada anak perempuan dibandingkan dengan anak laki-laki. Onset terjadinya penyakit pada 2 onset usia yaitu pada usia 2-4 tahun dan 6-12 tahun. Sendi yang terserang biasanya lebih dari atau sama dengan 5 sendi, dan simetris. Arthritis pada penderita terjadi di 3 sendi besar bilateral dan simetris serta di sendi jari tangan. Pada karakteristik ini uveitis biasanya hanya terjadi 15% dari kasus JIA.<sup>7</sup> Penderita di konsul ke bagian IK Mata untuk diperiksa apakah penderita juga mengalami uveitis, namun hasil jawaban konsul disimpulkan bahwa penderita tidak terdiagnosis uveitis. Bagian IK mata menyarankan agar penderita kontrol dalam waktu 3 bulan.

Arthritis rematoid merupakan penyakit kronis dengan karakteristik inflamasi pada sinovial. Sejalan dengan berjalannya proses inflamasi akan menyerang dan merusak kartilago, diikuti dengan erosi dari tulang. Penderita dengan arthritis rematoid akan merasa sakit yang kronis, kehilangan fungsi dan kemampuan dalam beraktivitas. Arthritis rematoid merupakan penyakit autoimun yang terutama dikendalikan oleh sel B yang memproduksi anti-IgG yaitu autoantibodi yang disebut sebagai *rheumatoid factor* (RF). Namun adanya RF bukan merupakan tanda pasti suatu arthritis rematoid begitu juga sebaliknya RF negatif bukan suatu kepastian bahwa penderita bebas dari arthritis rematoid. Hal ini berkaitan dengan patogenesis yang kompleks pada arthritis rematoid.<sup>8</sup>

Ditemukannya hubungan antara arthritis rematoid dengan gen HLA DR

kelas II pada *Major Histocompatibility Complex* (MHC) mendukung bahwa sel T memiliki peran pada patogenesis penyakit ini. Autoreaktif dari sel T CD4 diaktivasi oleh sel dendritik dan sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh makrofag. Sekali teraktivasi maka sel T autoreaktif ini akan membantu diferensiasi sel B menjadi sel plasma dan memproduksi *arthritogenic antibodies*. Sel T yang teraktivasi akan memproduksi sitokin yang kemudian sitokin ini akan merangsang monosit/makrofag, sel endotelial, dan fibroblast untuk mengeluarkan lebih banyak sitokin pro inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IFN- $\gamma$  atau chemokin (CXCL8, CCL2) dan matriks metalloproteinase yang bertanggung jawab terhadap kerusakan jaringan.<sup>8</sup>

Pada JIA sistemik, arthritis tidak berhubungan dengan gen HLA dan tidak berhubungan dengan terbentuknya antibodi. JIA sistemik berhubungan dengan tidak terkontrolnya aktivasi fagosit (makrofag, monosit dan netrofil) dan sel dendritik pada daerah sinovial yang tidak diketahui pemicu awalnya, sebagai *antigen presenting cell* (APC) ke jaringan inflamasi, kemudian T helper CD4 menghasilkan sitokin proinflamasi (IL-1,IL-6,IL-17 dan TNF- $\alpha$ ). Sitokin proinflamasi ini akan merangsang fibroblast, kondrosit dan osteoklas menghasilkan matriks metalloproteinase (MMPs) dan *collagenase chatepsins* yang berperan dalam kerusakan jaringan.<sup>7</sup> Patogenesis terjadinya destruksi pada arthritis rematoid dan sistemik JIA dapat dilihat pada gambar 1.



**Gambar 1. Patogenesis artritis rematoid dan sistemik JIA**  
 Dikutip dari: Jeneway<sup>8</sup>

Hasil pemeriksaan laboratorium satu hari sebelum masuk RSHS menunjukkan terdapat penurunan nilai hematologi ; Hemoglobin: 9,0 g/dl (N:11,3-15,3), hematokrit : 30 % (N:35-45%), dan jumlah eritrosit : 4,55 juta/ul (N:4,88 – 6,16 juta/ul). Berdasarkan kadarnya penderita termasuk pada anemia sedang. Pada kasus ini anemia terjadi karena adanya inflamasi kronik dimana pada reaksi inflamasi limfosit Th2 melepaskan sitokin hepsidin. Hepsidin diproduksi di hepar dan disekresi kedalam plasma yaitu merupakan *25-amino acide peptide* hormon yang mengatur metabolisme besi di dalam tubuh dan bekerja menghambat pelepasan Fe dari enterosit dan makrofag ke dalam plasma sehingga menghambat mekanisme eritropoiesis di dalam sumsum tulang. IL-6 juga dapat secara langsung mengganggu metabolisme Fe sehingga menurunkan ekspresi

feroportin yang menyebabkan penurunan respon sumsum tulang terhadap eritropoietin dengan akibat terganggunya sintesis hemoglobin. Keadaan ini sesuai dengan hasil pemeriksaan MCV dan MCHC yang rendah dan pada pemeriksaan apus darah tepi ditemukan eritrosit hipokrom mikrositer.<sup>9</sup> Keadaan anemia didukung adanya pemeriksaan fisik konjungtiva anemis.

Jumlah trombosit penderita pada 3 kali pemeriksaan selalu meningkat (>600.000/mm<sup>3</sup>) Trombositosis pada penderita merupakan suatu trombositosis reaktif/sekunder jumlah trombosit >500.000/ mm<sup>3</sup> tetapi tidak lebih dari 1000.000/ mm<sup>3</sup>, dimana morfologi trombosit normal. Faktor predisposisi terjadinya trombositosis reaktif adalah adanya inflamasi akut maupun kronis. Peningkatan pelepasan sitokin sebagai reaksi inflamasi serta faktor tromboopoetin dan IL-6 sebagai

sitokin primer untuk pembentukan trombosit sehingga jumlah trombosit di perifer akan meningkat.<sup>10</sup>

Pemeriksaan ureum dan kreatinin pada penderita menunjukkan hasil dalam batas normal. Pemeriksaan ini dilakukan karena klinisi menduga artritis disebabkan karena LES, pada LES keterlibatan organ ginjal adalah yang paling umum dan memiliki angka kejadian yang tinggi (20%) termasuk dewasa dan anak-anak.<sup>11</sup> Pemeriksaan urine rutin juga dilakukan selain untuk menepis adanya demam akibat infeksi saluran kencing serta untuk melihat kadar protein dalam urine dimana pada LES menurut kriteria ARA terjadi proteinuria > 3+ atau ditemukan toraks bergranul pada pemeriksaan mikroskopis.<sup>5</sup>

Pemeriksaan *Alanin aminotransferase* (ALT), dan *Aspartate aminotransferase* (AST) bertujuan untuk melihat fungsi hati pasien.<sup>12</sup> Pemeriksaan fungsi hati dilakukan karena pasien mendapat terapi steroid yang diketahui dapat menyebabkan gangguan fungsi hati.

Pada hari ke delapan perawatan dilakukan pemeriksaan kultur darah, dengan hasil tidak ditemukan bakteri dalam darah, hal ini dilakukan klinisi karena pada saat perawatan pasien masih demam dan klinisi menduga adanya sepsis. Demam masih berlangsung hingga 5 hari sebelum pasien dipulangkan terjadi akibat JIA sistemik.

Pada hari kedua perawatan, klinisi melakukan pemeriksaan ASTO (Antistreptolysin O antibodi). Pemeriksaan ini untuk mendeteksi adanya antibodi dalam serum yang disebabkan oleh infeksi oleh *Streptokokus β hemolitikus*. Streptolisin O merupakan salah satu dari dua eksotoksin yang akan merangsang

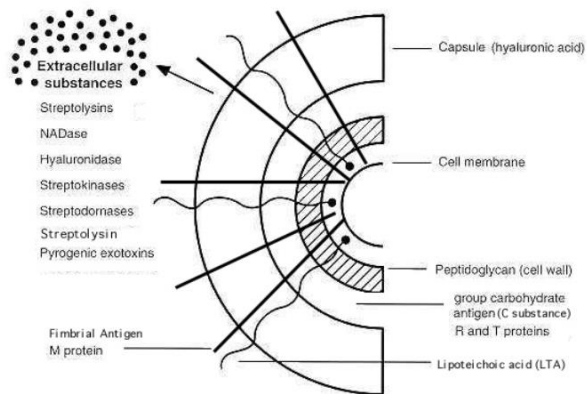
terbentuknya antistreptolisin antibodi dalam serum. Adanya antibodi ini dalam serum menunjukkan penderita sedang atau telah terinfeksi bakteri *Streptokokus β hemolitikus*.<sup>13,14</sup> Pada penderita yang terinfeksi, eksotoksin yang dikeluarkan oleh bakteri bertindak sebagai antigen protein dan menyebabkan pertahanan respon imun dengan terbentuk antibodi streptolisin O di dalam serum dan pelepasan sitokin-sitokin yang dapat merusak jaringan. Kenaikan titer ASTO dimulai sekitar satu minggu setelah terinfeksi dan puncaknya 2-3 minggu kemudian dengan tidak adanya komplikasi atau infeksi ulang titer ASTO akan menurun dalam waktu 6-12 bulan.<sup>15</sup>

Infeksi dari *Streptokokus β-hemolitikus* pada faring (faringitis) yang biasanya menyerang anak dan dewasa muda dengan komplikasi penyakit autoimun yang menyerang multisistem yaitu demam rematik. Pada daerah endemik, 3% pasien yang mengalami faringitis oleh *Streptokokus* berkembang menjadi demam rematik dalam 2 - 3 minggu setelah infeksi saluran nafas bagian atas tersebut.<sup>16</sup> Tidak semua serotip *Streptokokus β hemolitikus* dapat menimbulkan demam rematik. Serotip tertentu *Streptokokus β-hemolitikus*, misalnya serotip M tipe 1, 3, 5, 6, 18, 24 lebih sering diisolasi dari penderita dengan demam rematik akut. Namun, karena serotip tidak diketahui pada saat diagnosis klinis faringitis, klinisi harus menganggap bahwa semua *Streptokokus β hemolitikus* mempunyai kemampuan menyebabkan demam rematik, karena itu semua episode faringitis *Streptokokus* harus diobati. Protein M merupakan faktor virulensi utama dari *Streptokokus β hemolitikus*. Apabila tidak ada antibodi spesifik tipe-M, organisme ini mampu bertahan

terhadap proses fagositosis oleh polimorfonuklear. Protein M dan antigen pada dinding sel Streptokokus memiliki peranan penting dalam patogenesis demam rematik.<sup>17</sup>

Streptokokus akan menyerang sistem pernafasan bagian atas dan melekat pada jaringan faring. Adanya protein M

menyebabkan organisme ini mampu menghambat fagositosis sehingga bakteri ini dapat bertahan pada faring selama 2 minggu, sampai antibodi spesifik terhadap Streptokokus selesai dibentuk.<sup>18</sup> Berikut gambar struktur permukaan Streptococcus pyogenes dengan bagian M protein.



**Gambar 2. struktur permukaan *Streptokokus β hemolitikus***  
Dikutip dari: CDC<sup>18</sup>

Protein M, faktor virulen yang terdapat pada dinding sel Streptokokus, secara immunologi memiliki kemiripan dengan struktur protein yang terdapat dalam tubuh manusia seperti miokardium (*miosin* dan *tropomiosin*), katup jantung (*laminin*), sinovial (*vimentin*), kulit (*keratin*) juga subtlamus dan nucleus kaudatus (*lysogangliosides*) yang terdapat di otak. Adanya kemiripan pada struktur molekul inilah yang mendasari terjadinya respon autoimun, salah satunya yaitu demam rematik. Kelainan respon imun ini didasarkan pada reaktivitas silang antara protein M Streptokokus dengan jaringan manusia yang akan mengaktifasi sel limfosit B dan sel T. Sel T yang telah teraktivasi akan menghasilkan sitokin dan antibodi spesifik yang secara langsung menyerang protein tubuh manusia yang mirip dengan antigen Streptokokus.<sup>17</sup>

Terdapat periode laten selama 3 minggu (1-5 minggu) antara infeksi Streptokokus dengan munculnya manifestasi klinis demam rematik. Namun pada korea dan karditis, periode latennya mungkin memanjang sampai 6 bulan. Gejala faringitis Streptokokus umumnya tidak spesifik, dan tidak hanya ditegakkan dengan pemeriksaan antibodi terhadap Streptokokus. Pemeriksaan kultur apus tenggorok pada saat faringitis merupakan standar emas menegakkan diagnosis infeksi *Streptokokus β hemolitikus*. Manifestasi klinis demam rematik yang paling sering dijumpai adalah demam dan poliartritis. Poliartritis didapati pada 60-75% kasus dan karditis pada 50-60%. Prevalensi terjadinya korea bervariasi antar populasi, yakni antara 2-30%. Sedangkan eritema marginatum dan nodulus subkutan jarang dijumpai,

sekitar kurang dari 5% kasus demam rematik.<sup>19</sup>

**Tabel 5. Kriteria Jones (revisi) untuk Pedoman dalam Diagnosis Demam Rematik**

Manifestasi mayor	Manifestasi minor
Karditis Klinis	Demam
Poliarthritis	Arthralgia
Korea Sydenham	Laboratorium: Reaktans fase akut:
Eritema marginatum	Laju endap darah: naik
Nodus subkutan	Protein C Reaktif : Positif
	Leukositosis
Ditambah:	Pemanjangan interval PR pada EKG
Bukti adanya infeksi streptokokus	
Kenaikan titer antibodi antistreptokokus : ASTO	
Usapan faring positif untuk streptokokus beta hemolitikus	
Demam skarlatina	

Sumber : Madiyono<sup>20</sup>

Dasar diagnosis pada pasien demam rematik : (1) *Highly probable* (sangat mungkin) yaitu jika ditemui 2 manifestasi mayor atau 1 manifestasi mayor ditambah 2 manifestasi minor disertai bukti infeksi *Streptokokus β-hemolitikus* yaitu dengan peningkatan ASTO atau kultur positif. (2) *Doubtful diagnosis* (meragukan) yakni jika terdapat 2 manifestasi mayor atau 1 manifestasi mayor ditambah 2 manifestasi minor namun tidak terdapat bukti infeksi Streptokokus β-hemolitikus grup A. (3) *Exception* (pengecualian) yakni jika diagnosis demam rematik dapat ditegakkan bila hanya ditemukan korea saja atau karditis saja.<sup>20</sup>

Pada tahun 2003, WHO merekomendasikan untuk melanjutkan penggunaan kriteria Jones yang

diperbaharui (tahun 1992) untuk demam rematik serangan pertama dan serangan rekuren demam rematik pada pasien yang diketahui tidak mengalami penyakit jantung rematik. Untuk serangan rekuren demam rematik pada pasien yang sudah mengalami penyakit jantung rematik, WHO merekomendasikan menggunakan minimal dua kriteria minor disertai adanya bukti infeksi *Streptokokus β-hemolitikus* sebelumnya.<sup>20</sup> Pada penderita tidak ditemukan kriteria mayor, hanya ditemukan 1 kriteria minor yaitu peningkatan fase akut reaktan dan tambahan ASTO reaktif. Hal ini tidak dapat menegakkan diagnosis Demam rematik fasca infeksi streptokokus.

**Tabel 6. Kriteria WHO Tahun 2002-2003 untuk Diagnosis Demam Rematik dan Penyakit Jantung Rematik (Berdasarkan Revisi Kriteria Jones)**

Kategori diagnostic	Kriteria
Demam rematik serangan pertama	Dua mayor atau satu mayor dan dua minor ditambah dengan bukti infeksi <i>Streptokokus β-hemolitikus</i> sebelumnya
Demam rematik serangan rekuren	Dua mayor atau satu mayor dan dua minor tanpa PJR ditambah dengan bukti infeksi

**Demam rematik serangan rekuren**

**Korea Sydenham**

**PJR** (stenosis mitral murni atau kombinasi dengan insufisiensi mitral dan/atau gangguan katup aorta)

Sumber : WHO.<sup>21</sup>

*Streptokokus β-hemolitikus* sebelumnya

Dua minor ditambah dengan bukti infeksi dengan PJR *Streptokokus β-hemolitikus* sebelumnya

Tidak diperlukan kriteria mayor lainnya atau bukti infeksi *Streptokokus β-hemolitikus*

Tidak diperlukan kriteria lainnya untuk mendiagnosis sebagai PJR

Pada anamnesis tidak ada riwayat mengenai sakit tenggorokan sebelumnya dan tidak ada riwayat kelainan pada jantung didukung dengan hasil pemeriksaan penunjang EKG dan ECG menunjukkan nilai normal. *post streptococcal syndromes* biasanya terjadi demam rematik akut, *post streptococcal glomerulonephritis*, *post streptococcal arthritis* dan *autoimmune neuropsychiatric disorder* pada umumnya komplikasi ini terjadi pada anak-anak.<sup>13</sup> Pada kasus ini *post streptococcal syndromes* tidak didukung dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium. Adanya infeksi *Streptokokus β hemolitikus* hanya didukung dengan pemeriksaan ASTO positif. Peningkatan titer antibody ASTO terjadi 10-14 hari setelah infeksi streptokokus. Kenaikan titer ASTO terdapat pada 75-80% penderita yang tidak mendapat terapi antibiotik.<sup>15</sup>

Mendiagnosis adanya infeksi *Streptokokus β hemolitikus* dengan memeriksakan antibodi (ASTO) memiliki sensitifitas 70% dan spesifisitas 86-93% tetapi jika dikombinasikan dengan pemeriksaan DNase B sensitivitas menjadi 95% dan spesifisitas 98%. Pada kasus ini pemeriksaan antibodi satu kali tanpa dilakukan pengulangan apakah terjadi kenaikan atau penurunan titer dengan demikian tidak dapat digunakan untuk evaluasi infeksi streptokokus. *Post streptococcus syndromes* biasanya terjadi 1-3 minggu setelah faringitis.

Beberapa sindrom mungkin terjadi dalam beberapa hari tergantung produksi antibodi oleh karena itu diperlukan pemeriksaan ulang titer antibodi beberapa minggu setelah terinfeksi dan untuk monitoring terapi.<sup>13</sup>

Pada kasus ini demam rematik akut disingkirkan karena pasien tidak memenuhi kriteria Jones (revisi WHO). ASTO dengan hasil reaktif sebaiknya dilakukan pengulangan titer antibodi. Sekitar 15-20% orang normal dapat memberikan hasil reaktif sehingga pemeriksaan ASTO harus dievaluasi bersamaan dengan gejala klinis. Hasil ASTO menunjukkan reaktif jika konsentrasinya >200IU/mL. Pemeriksaan ASTO tunggal tidak dapat menjadi dasar evaluasi apakah infeksi pada fase akut atau konvalesen. Pemeriksaan kultur apus tenggorok dapat membedakan infeksi yang sedang terjadi atau pernah terinfeksi, dimana pada infeksi yang sedang terjadi didapat hasil kultur positif.<sup>18</sup>

Pasien diperiksa ASTO dengan hasil reaktif tetapi tidak dilakukan konfirmasi dengan pemeriksaan kultur apus tenggorokan, sehingga infeksi *Streptokokus β hemolitikus* tidak dapat ditegakkan. Adanya kemungkinan arthritis post streptococcus tidak ditulis didalam status sebagai diferensial diagnosis, hal ini kemungkinan karena klinisi sudah mengeksklusi demam rematik sebagai penyebab arthritis berdasarkan pemeriksaan fisik dan

pemeriksaan penunjang EKG dan ECG yang menunjukkan hasil dalam batas normal serta tidak terpenuhinya kriteria Jones dalam menegakkan Demam rematik. (gejala klinis lain : negatif)

### Simpulan

Pasien seorang anak perempuan usia 11 tahun didiagnosis Juvenile Idiopathic Arthritis dan anemia ec Inflamasi kronis, berdasarkan:

1. Definisi Juvenile Idiopathic Arthritis menurut Associations for Rheumatology (ILAR) adalah artritis kronis pada beberapa sendi yang tidak diketahui etiologinya dan terjadi pada umur kurang dari 16 tahun serta menetap minimal 6 minggu dengan eksklusi penyebab lain.
2. Pada anamnesis didapat: pasien sejak satu tahun sebelum masuk RSHS mengalami demam yang naik turun dan nyeri pada beberapa sendi. Pada pemeriksaan fisik didapat: suhu 38,6°C, bengkak dan merah pada lutut, pergelangan kaki dan tangan serta pada sendi jari-jari tangan dengan limfadenopati *coli* dan *inguinal*. Hasil pemeriksaan laboratorium hematologi: anemia, leukositosis, trombositosis. Selain itu didukung dengan peningkatan penanda inflamasi seperti LED, CRP dan feritin.
3. Berdasarkan kriteria JIA menurut ILAR, pasien merupakan JIA yang tidak terdiferensiasi karena memenuhi lebih dari 1 kriteria, dimana pasien termasuk JIA dengan subtype poliartikular dengan seronegatif dan JIA sistemik.<sup>22</sup>
4. Penyebab lain artritis pada JIA harus disingkirkan, seperti infeksi (typhoid, sepsis dan demam

rematik post streptococcal), keganasan: leukemia serta LES sudah dapat disingkirkan dimana gejala klinis, pemeriksaan fisik dan laboratorium tidak mendukung kearah etiologi tersebut.

5. Anemia yang terjadi pada penderita adalah akibat dari adanya inflamasi kronis.

### Daftar Pustaka

1. Dinarello C, Gelfand J, editors. Fever and Hyperthermia. 16 ed. Singapore: Mc Graw Hill Company; 2005.
2. Timothy B, Nivedita M, Patkar, Kenneth G. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and safety Monitoring of The Therapeutic Agents for The Treatment of Arthritis and Systemic Features. Arthritis care and research. 2011 4 April 2011;63(4):465-82.
3. Rudolf AM. Ilmu Pediatri. 20, editor Jakarta: EGC;2006.
4. Stanley J. Autoimmune disorder. Essentials of Immunology and Serology. Columbia: Delmar Thomson Learning; 2002. hlm. 423-6.
5. Siti B. Penyakit Autoimun. Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium. Edisi ke-5. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010. hlm. 364-97.
6. Leslie S, Abramson. Arthritis in Children American College of Rheumatology <http://.rheumatology.org/practice/clinical/patient/disease;> 2013 [diunduh 14 Desember 2014].



7. Gowdie PJ, Shriley M. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatric Clin N Am* 2012;59:301-27.
8. Janeway C. The Immune System in Health and Disease. Dalam: Janeway C, editor. *Janeway's Immunobiology*. New York: T and F Informa; 2008. hlm. 625-27.
9. Aan B, Denise M, Virginia C. Hematopoiesis:Erythropoiesis. Dalam: M D, editor. *Clinical Hematology and Fundamental of Hemostasis*. Edisi ke-5. Philadelphia: F.A Davis Company; 1997. hlm. 11-4.
10. Schaefer A. Trombositosis and essential trombositosis Dalam: Beutler E, Coller B, Lichtman M, Kipps T, editor. *William Hematology*. New York: Mc Graw Hill; 2001. hlm. 1541-49.
11. Ortega L, Schultz D, Lenz O, Pardo V. Lupus Nephritis: Pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *2010*;5:557-74.
12. Turgeon M, editor. *Clinical Laboratory Science; The Basic and Routines techniques*. 6 ed: Elsevier; 2012.
13. Ivory D, Folzenlogen D. Post streptococcal syndromes, A Rheumatologist perspective. *The internet journal of rheumatology*. 2009;6(2).
14. Way A, Santee. Antistreptolysin O (ASO) Positive Human Serum. In: *Scantibodies Laboratory I*, editor. Scantibodies Laboratory, Inc 9336; USA2012.
15. Low D. Rheumatic fever. Dalam: Goldman L, Schafer A, editor. *Nonpneumococcal streptococcal infections*. Edisi ke-24. Philadelphia Saunders Elsevier; 2011.
16. Rheumatic Heart Disease and Acute Rheumatic Fever in Australia Canberra: Australian Institute of Health and Welfare Australians Government; 2013.
17. Todd K, Cindy LM, Suzanne MM, Macrina LF. Genetic Characterization of a *Streptococcus mutans* Family Operon and Role in virulence. *Infect Immun*. 2000;68(8):4441-51.
18. General and technical information on Group A streptococcal Disease Centers for Disease Control and Prevention. 2012.
19. Noemie B, Bernard R, Bertrand H. High prevalence of Rheumatic heart disease in schoolchildren detected by echocardiography screening in New Caledonia. *Journal of pediatrics and child health*. 2012.
20. Madiyono B, Rahayuningsih S, Sukardi R, editors. *Penyakit Jantung Didapat*. Jakarta: Ikatan dokter Anak Indonesia, UKK Kardiologi; 2005.
21. *Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease World Health Organization*. Geneva: Report of WHO Expert Consultation; 2004.
22. RR C, AE M, RR R. A New Test for The Detection of Weak and Incomplete Rh Agglutinin. *Br J Exp Pathol*. 1945;28:255-66.
23. Wedari I A T. *Lupus Eritematosus Sistemik : Sebuah Laporan Kasus*. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Bali. 2015.