

MIOKARDITIS SEBAGAI PENYEBAB KARDIOMIOPATI DILATASI

Sri Endah Rahayuningsih

Dipresentasikan pada

Pendidikan Ilmu Kesehatan Anak Berkelanjutan (PIKAB) IX

\Hotel Grand Royal Panghergar Bandung

1-2 oktober 2011

PENDAHULUAN

Miokarditis pada anak masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Konsekuensi jangka panjang utama miokarditis adalah terjadinya kardiomiopati dilatasi/*Dilated Cardiomyopathies* dengan gagal jantung. Insidensi kardiomiopati dilatasi diperkirakan 2 – 8 kasus per 100.000 anak, dengan prevalensi 36 per 100.000. Hampir separuh dari kasus kardiomiopati dilatasi pada anak disebabkan oleh miokarditis.² Setiap tahun di Amerika Serikat lebih dari 750.000 kasus gagal jantung yang dilaporkan, dengan kematian 250.000, miokarditis dan kardiomiopati dilatasi merupakan penyebab 25% kasus ini.¹⁻⁵

Insidensi miokarditis pada anak tidak diketahui pasti karena banyak kasus miokarditis pada anak tidak menunjukkan gejala. Gejala penyakit juga menunjukkan variasi yang luas, mulai dari gagal jantung kongestif yang timbul perlahan sampai syok kardiogenik. Selain itu, diagnosis miokarditis seringkali sulit karena gambaran klinisnya tidak jelas, dapat menyerupai gejala penyakit lain.²

DEFINISI

Miokarditis adalah peradangan, nekrosis, atau miositolisis yang mengenai miokardium oleh sebab apapun, baik oleh invasi langsung kuman, toksinnya atau kompleks reaksi antigen antibodi dengan atau tanpa disertai gejala sistemik dari suatu proses penyakit atau keterlibatan endokardium atau perikardium.^{1,3-6}

ETIOLOGI

Miokarditis dapat disebabkan oleh virus, bakteri, parasit, jamur, protozoa, penyakit yang didasari oleh imun termasuk demam rematik dan penyakit Kawasaki, dan penyakit vaskuler kolagen serta obat-obatan tertentu.^{4,6-7}

Di Amerika Serikat, virus adalah penyebab terbanyak dari miokarditis, yaitu yang tersering adalah adenovirus, coxsackie B, dan enterovirus. Virus lain yang dapat menyebabkan miokarditis adalah poliomyelitis, mumps, campak, rubela, CMV, HIV, arbovirus, herpes, mononukleosis infeksiosa, dengue, dan influenza. Bakteri dapat disebabkan oleh Streptokokus, *Corynebacterium diphtheriae*, dan *Salmonella typhi*. Miokarditis bakteri biasa sebagai komplikasi dari endokarditis bakteri oleh stafilokokus aureus dan enterokokus. Miokarditis difteri timbul pada lebih dari 1/4 kasus penderita difteri, dan hal ini merupakan komplikasi paling serius dan penyebab kematian yang paling umum pada difteri. Parasit toksoplasmosis dan trikinosis dapat menyebabkan miokarditis. Penyebab paling banyak pada anak adalah adenovirus, coxsackievirus B, dan enterovirus lain.⁴⁻⁹

Tabel 1 Etiologi miokarditis

Infeksi	Toksin
<p>Virus: Adenovirus, arbovirus, Chikungunya, Sitomegalovirus, Echovirus, Enterovirus (Coxsackie B), virus Epstein-Barr, Flavivirus (<i>dengue fever</i> dan <i>yellow fever</i>), virus Hepatitis B, virus Hepatitis C, virus Herpes (<i>human herpes-6</i>), HIV/ AIDS, virus influenza A dan B, Parvovirus (parvovirus B-19), mumps, poliovirus, rabies, <i>respiratory syncytial virus</i>, rubeola, rubella, varicella, variola (<i>smallpox</i>)</p>	<p>Obat-obatan: Aminofilin, amfetamin, <i>anthracyclines</i>, katekolamin, kloramfenikol, kokain, siklofosfamid, doksorubicin, etanol, <i>5-fluouracil</i>, <i>imatimib mesylate</i>, interleukin-2, <i>methysergide</i>, fenitoin, <i>trastuzumab</i>, zidovudin</p>
<p>Bakteri: Burkholderia pseudomallei (melioidosis), Brucella, Chlamydia (khususnya Chlamydia pneumonia dan Chlamydia psittacosis), <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (difteria), <i>Francisella tularensis</i> (tularemia), <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>gonococcus</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Legionella pneumophila</i> (<i>Legionnaire disease</i>), <i>Mycobacterium</i> (tuberkulosis), <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Staphylococcus</i>,</p>	<p>Lingkungan: Arsen, karbon monoksida, tembaga, Fe, timbal</p> <p>Reaksi hipersensitivitas: Obat: azitromisin, benzodiazepin, clozapin, sefalosporin, dapson, dobutamin, gefitinib, litium, <i>loop diuretics</i>, metildopa, <i>mexiletine</i>, obat anti inflamasi non-steroid, penisilin, fenobarbital, vaksin <i>smallpox</i>, streptomisin, sulfonamid, tetanus toksoid, tetrasiklin, diuretik tiazid, trisiklik antidepresan Lainnya: bisa lebah, <i>wasp venom</i>, bisa laba-laba <i>black widow</i>, bisa kalajengking, bisa</p>

Streptococcus A (*rheumatic fever*), ular
Streptococcus pneumoniae, sifilis, tetanus,
 tularemia, *Vibrio cholera*

Riketsia:

Coxiella burnetii (*Q fever*), *Orientia tsutsugamushi* (*scrub typhus*), *Rickettsia prowazekii* (*typhus*), *Rickettsia rickettsii* (*Rocky Mountain spotted fever*)

Fungi:

Actinomyces, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Mucor species*, *Nocardia*, *Sporothrix schenckii*, *Strongyloides stercoralis*

Protozoa:

Balantidium, *Entamoeba histolytica* (*amebiasis*), *Leishmania*, *Plasmodium falciparum* (*malaria*), *Sarcocystis*, *Trypanosoma cruzi* (*penyakit Chagas*), *Trypanosoma brucei* (*African sleeping sickness*), *Toxoplasma gondii* (*toxoplasmosis*)

Helmintik:

Ascaris, *Echinococcus granulosus*, *heterophyes*, *Paragonimus westermani*, *Schistosoma*, *Strongyloides stercoralis*, *Taenia solium* (*cysticercosis*), *Toxocara canis* (*visceral larva migrans*), *Trichinella spiralis*, *Wuchereria bancrofti* (*fiariasis*)

Penyakit autoimun:

Dermatomyositis, *GCM*, *inflammatory bowel disease*, *rheumatoid arthritis*, *Sjogren syndrome*, sistemik lupus eritematosus, *Takayasu's arteritis*, *Wegener's granulomatosis*

Penyakit sistemik:

Celiac disease, *Churg-Strauss syndrome*, *collagen-vascular disease*, *hypereosinophilic syndrome* dengan *eosinophilic endomyocardial disease*, *Kawasaki*, *sarkoidosis (Idiopathic granulomatous myocarditis)*, *skleroderma*

Lainnya:

Heart stroke, hipotermia, rejeksi post transplantasi jantung, terapi radiasi

Sumber: Blauwet LA⁷

EPIDEMIOLOGI

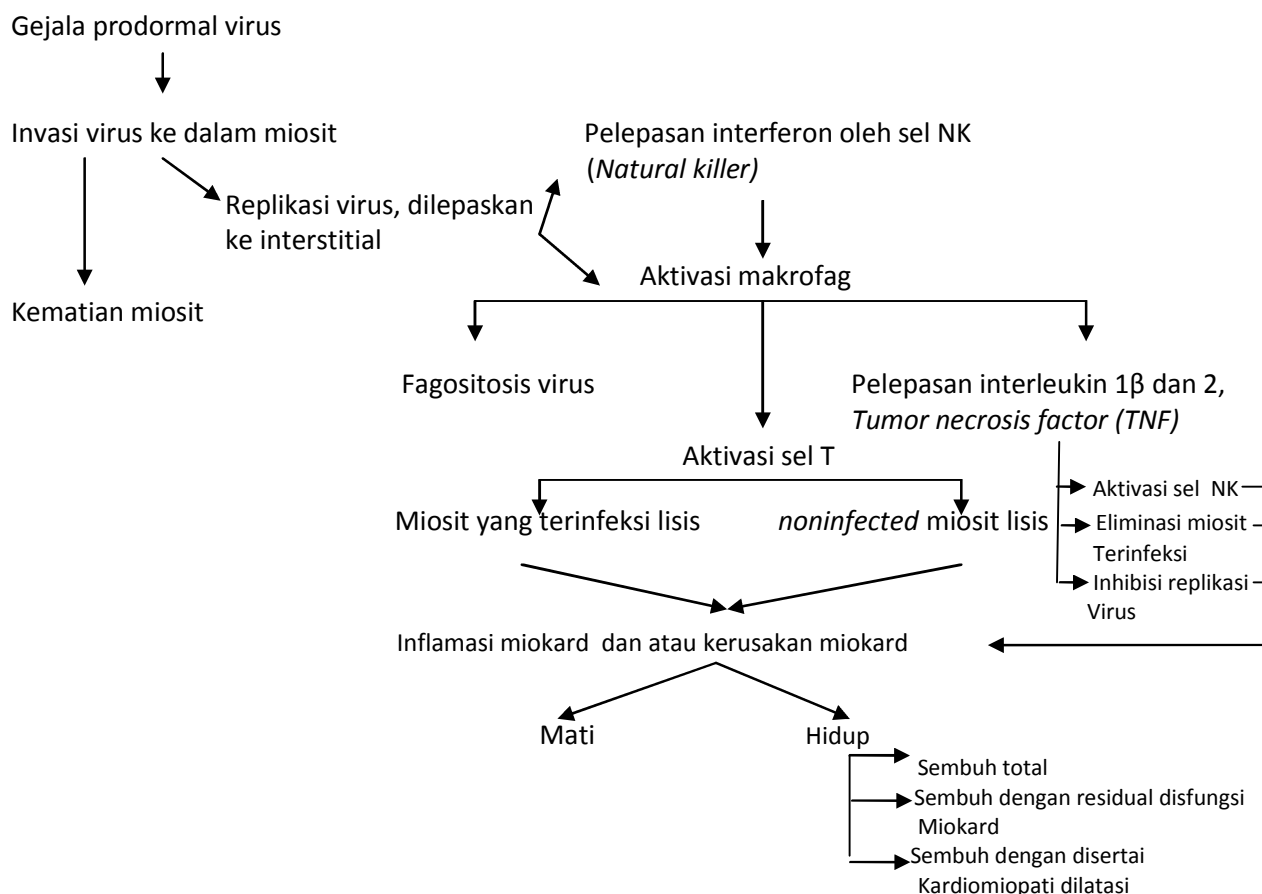
Insidensi sebenarnya miokarditis tidak diketahui, karena banyaknya kasus subklinis dibandingkan kasus berat. Banyak kasus tidak diketahui karena kisaran variasi tanda dan gejala yang luas. Suatu penelitian postmortem pada anak yang meninggal dengan riwayat

suspek miokarditis menunjukkan adanya bukti miokarditis aktif atau telah sembuh pada 17 dari 138 kasus (12,3%). Dari 17 kasus tersebut, sebanyak 15 kasus ditemukan pada anak yang meninggal mendadak.¹⁰

Miokarditis karena virus biasanya bersifat sporadik, dan biasanya manifestasinya tergantung dari usia. Pada bayi biasanya muncul sebagai penyakit fulminan yang akut, pada anak yang lebih muda muncul sebagai penyakit yang akut tapi kurang fulminan, dan pada anak yang lebih tua dan remaja biasanya asimtomatis.⁶ Angka kematian miokarditis pada bayi dilaporkan sebesar 75% dan pada anak sebesar 25%.²

PATOFISIOLOGI MIOKARDITIS SEBAGAI PENYEBAB KARDIOMIOPATI DILATASI

Pada miokarditis yang disebabkan oleh virus, didasari oleh *cell-mediated* reaksi imunologis. Ditandai oleh adanya infiltrat seluler, degenerasi sel dan nekrosis, dan fibrosis. Miokarditis oleh virus juga dapat menjadi kronik. Inflamasi kronik ini berpengaruh terhadap respon imun, termasuk aktivasi limfosit T. Adanya limfosit sitotoksik, sel NK, dan replikasi virus menyebabkan kerusakan dari fungsi miosit tanpa sitolisis yang jelas. Protein virus juga dapat membagi epitop antigenik dengan sel host sehingga menyebabkan reaksi autoimun. Sitokin seperti TNF α dan IL1 menyebabkan perubahan terhadap respon imun. Inflamasi yang berkepanjangan pada akhirnya dapat menyebabkan terjadinya kardiomiopati dilatasi.^{10,11,12}



Gambar 1 Patofisiologi miokarditis

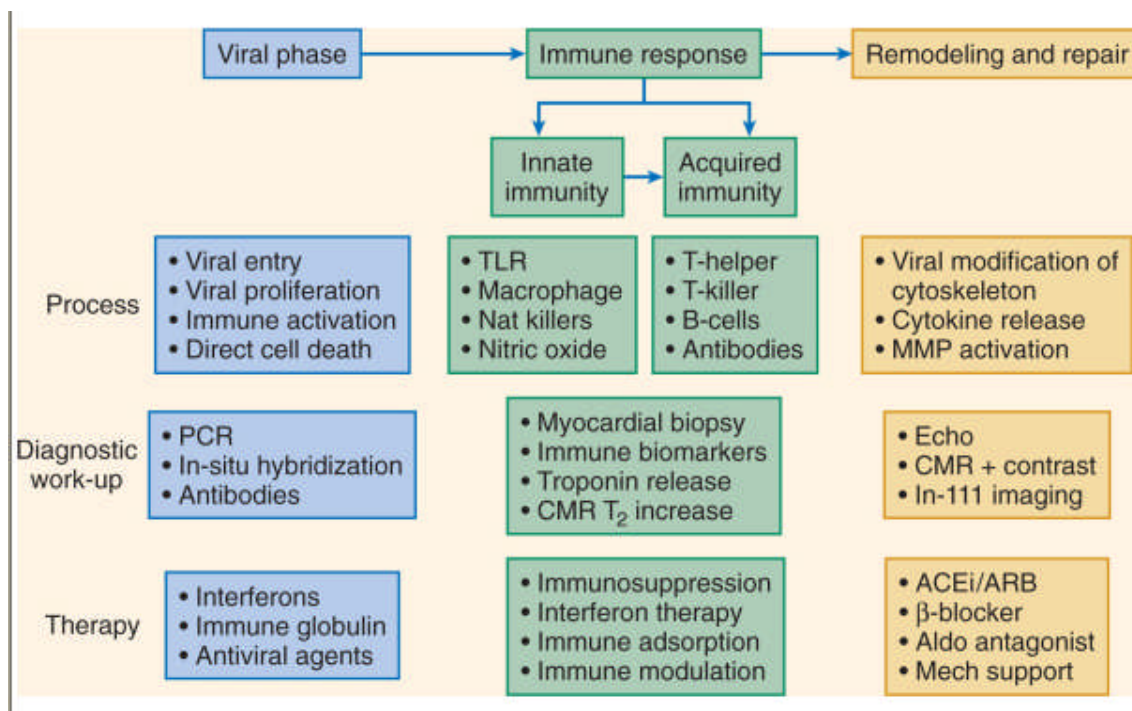
Sumber: Uhl¹⁰

Walaupun infeksi virus merupakan inisiator awal miokarditis akut, respons otoimun selanjutnya memegang peran penting pada kerusakan miosit. Mekanisme pokok kerusakan miokardium tidak hanya replikasi virus, tetapi melibatkan reaksi imunologis yang *cell-mediated*. Penelitian pada hewan menunjukkan setelah infeksi sistemik, virus memasuki miosit, lalu bereplikasi dalam sitoplasma sel. Beberapa virus lalu memasuki interstisium dan difagosit oleh makrofag. Aktivasi makrofag ini dirangsang oleh adanya partikel virus dalam interstisium dan pelepasan interferon gamma oleh sel *natural killer* (NK). Pelepasan interferon gamma diikuti pelepasan sitokin proinflamasi (interleukin 1 β dan 2 dan *tumor necrosis factor*. Bila diaktivasi oleh interleukin 2, sel NK akan mengeliminasi miosit yang terinfeksi virus dan menghambat replikasi virus.¹⁰⁻¹³

Berbeda dengan sel NK, sel T berperan pada kerusakan miosit yang terinfeksi dan yang tidak terinfeksi. Aktivasi sel T disebabkan oleh akumulasi makrofag dalam miosit dan produksi

efek sitotoksik *cell-mediated*. Walaupun sel T dapat menyebabkan lisis miosit yang terinfeksi virus, tetapi akumulasi makrofag dan efek sitotoksik secara bersama-sama menentukan keseimbangan antara pembersihan virus (*viral clearance*) dan kerusakan miosit. Karena lisis yang ditimbulkan oleh sel T mengenai miosit yang terinfeksi dan yang tidak terinfeksi, maka juga terjadi nekrosis pada sel miosit sehat. Jadi sebagian kerusakan miokardium disebabkan oleh respons imun tubuh sendiri. Akibat miokarditis ini dapat terjadi kerusakan miokardium permanen.^{10,14}

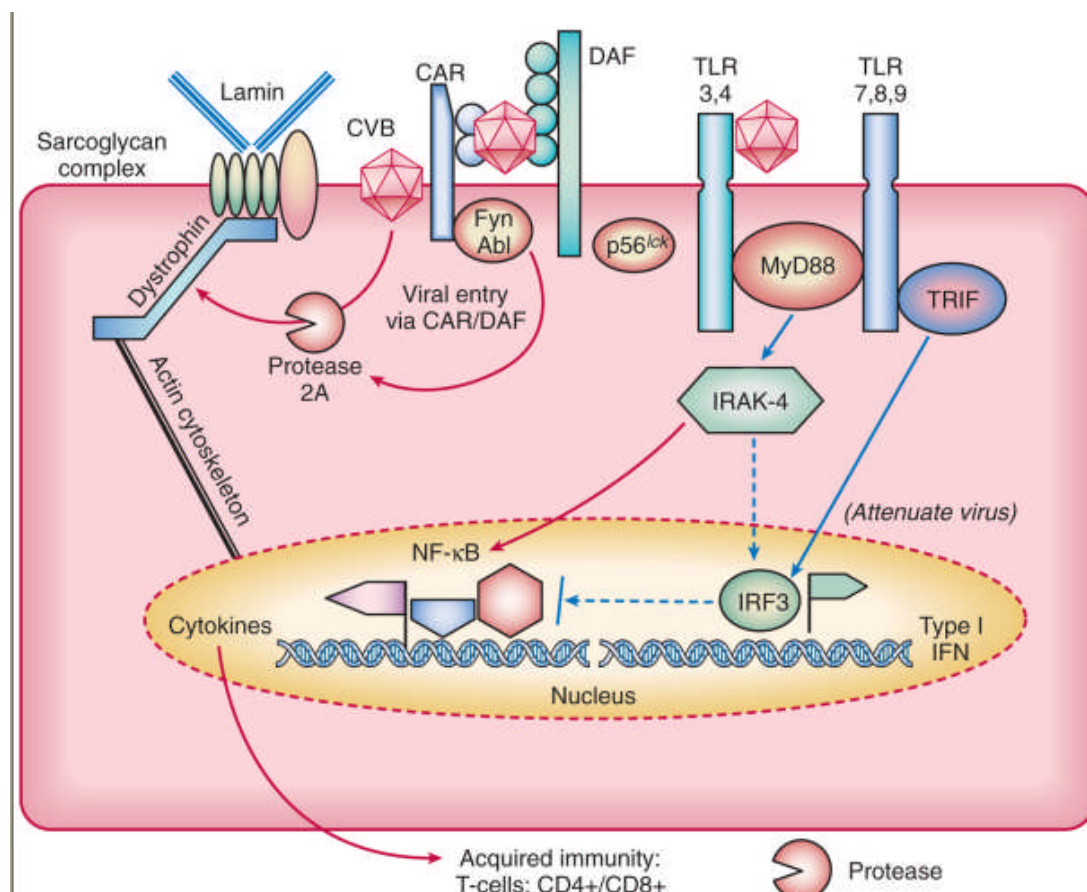
Pemahaman patogenesis miokarditis yang disebabkan oleh virus terutama berasal dari penelitian yang dilakukan pada model miokarditis oleh enterovirus pada tikus dan prinsip ini kemudian digeneralisasikan pada miokarditis tipe lain¹⁰ Penyakit ini menggambarkan hubungan yang kompleks antara virus dengan pejamu (*host*). Patofisiologi miokarditis terdiri atas tiga fase. Fase pertama adalah fase viral, diikuti dengan fase respon imunologis (respon imun bawaan maupun didapat), dan diikuti fase remodeling jantung. (gambar 1)



Gambar 2. Konsep tiga tahap patofisiologi yang menyebabkan miokarditis kronis yaitu fase viral, fase respon imun dan remodeling, dan fase penyembuhan. Fase respon imun dapat dibagi lagi menjadi imun bawaan (innate) dan imun didapat (acquired) dengan gabungan kedua proses tersebut. Fase viral dan imun akan menyebabkan kematian sel, remodeling jantung dan

respon inflamasi pejamu. Pada penelitian ini efek terapi tidak mempunyai peran yang jelas karena heterogenitas populasi, adanya *recovery* spontan yang tinggi, dan jumlah sampel penelitian sample yang kecil. ACEi = angiotensin-converting enzyme inhibitors; Aldo = aldosterone; ARB = angiotensin receptor blocker; CMR = cardiac magnetic resonance; Mech = mechanical; MMP = matrix metalloproteinases; Nat = natural; PCR = polymerase chain reaction; TLR = toll-like receptors.

Miokarditis virus diawali dengan paparan kelompok virus patogen (contoh: enterovirus seperti coxsackie virus CVB3) yang melakukan invasi pada pejamu melalui jalur masuk berupa internalisasi reseptor virus pada permukaan sel. Pada akhirnya virus akan mencapai miokardium melalui penyebaran secara hematogen atau limfogen. Virus coxsackie dan beberapa virus lainnya akan melalui jaringan limfoid seperti di limpa dan akan membelah diri di dalam sel imun termasuk makrofag dan sel limfosit T dan sel B. Melalui aktivasi sistem imun pejamu maka virus akan dapat mencapai organ target (jantung dan pankreas pada CVB3). Segera setelah virus mencapai miosit maka virus akan menggunakan reseptor spesifik atau kompleks reseptor pada tempat masuk sel target. Reseptor ini pada virus Coxsackie dikenal sebagai CAR¹³ dan koreseptor yang berperan dalam menentukan perlekatan dan virulensi berupa *decay accelerating factor* (DAF) atau CD55 (Gambar 2).¹⁰



Gambar 3: Patogenesis miokarditis viral yang disebabkan oleh virus Coxsackie. Virus masuk ke dalam membrane sel melalui proses internalisasi reseptor *coxsackie-adenovirus receptor* (CAR). Proses ini selanjutnya akan memacu protein kinase seperti p56^{lck}, Fyn, dan Abl, yang akan merubah sitoskeleton pejamu untuk memfasilitasi masuknya virus. Virus Coxsackie dapat secara langsung menghasilkan enzim seperti protease 2A yang akan menyebabkan remodeling dan merusak miosit. Aktivasi reseptor juga akan mengaktivasi *tyrosine kinase*, yang berperan penting dalam pembelahan sel T. CVB = Coxsackie B virus; DAF = decay accelerating factor; IRAK = interleukin receptor associated kinase; IRF = interferon regulatory factor.

Enteroviruses akan menggunakan kompleks CAR sehingga meningkatkan insidensi miokarditis yang disebabkan oleh coxsackie and adenovirus. Dengan teraktivasinya kompleks reseptor ini maka untai negatif RNA dari virus akan memasuki sel dan akan melakukan transkripsi untuk membentuk untai positif yang akan bekerja sebagai cetakan duplikasi virus selanjutnya. RNA ini akan membentuk poliprotein yang mengandung enzim pemecahnya sendiri dan membentuk kapsul subunit VP1-VP4. Replikasi virus yang sangat tinggi pada pejamu yang sesuai dengan gangguan sistem imun akan menyebabkan kerusakan miokard akut dan kematian dini.

Masuknya virus ke dalam reseptor juga akan mengaktivasi sistem sinyal termasuk tirosin kinase p56, Fyn, dan Abl. Aktivasi sinyal-sinyal ini akan merubah sitoskeleton sel pejamu menjadi bentuk yang mudah untuk dimasuki oleh virus. Pada saat yang bersamaan maka sinyal ini juga akan memperantarai aktivasi sel T yang sangat tergantung kepada p56 dan Fyn. Adanya kerusakan jaringan jantung dan inflamasi akan meningkatkan reseptor CAR dan meningkatkan kemungkinan pejamu untuk lebih terinfeksi oleh virus Coxsackie.¹⁰

Aktivasi Sistem Imun dan Virus yang menetap

Masuknya virus akan memicu aktivasi sistem imun yang mempunyai dua peranan penting. Peranan pertama adalah untuk menghancurkan sel yang sudah terinfeksi oleh virus sebanyak mungkin untuk mengontrol proses infeksi. Di sisi lain maka proses ini akan merusak banyak sel dan menyebabkan gangguan fungsi organ. Virus mempunyai kemampuan untuk bertahan terhadap sistem pertahanan pejamu yaitu dengan meniru bentuk molekul, melakukan proliferasi di dalam sel imun, dan melakukan peningkatan regulasi reseptornya sendiri sehingga dapat bertahan di dalam miosit sampai beberapa bulan sampai beberapa tahun.¹⁰

Dengan menetapnya virus akan memaparkan pejamu dengan antigen yang persisten dan aktivasi sistem imun yang kronis yang akan berpotensi menyebabkan miokarditis kronis. Menetapnya genom virus di dalam miosit seperti oleh virus Coxsackie virus in the myocyte, berkaitan erat dengan perkembangan menjadi kardiomiopati dilatasi melalui perubahan sitoskeleton.¹⁰

Perubahan Struktur Jantung (*Cardiac Remodeling*)

Remodeling jantung setelah kerusakan jantung dapat berpengaruh terhadap struktur dan fungsi jantung dan dapat terjadi gangguan penyembuhan atau perkembangan menjadi kardiomiopati dilatasi. Virus dapat masuk ke dalam sel endotel dan miosit secara langsung. Interaksi interselular dengan protein pejamu dapat menyebabkan kematian atau hipertrofi dari sel. Virus dapat melakukan modifikasi sitoskeleton miosit dan mengakibatkan terjadinya kardiomiopati dilatasi.¹⁰

Proses inflamasi dapat mengakibatkan pelepasan sitokin, aktivasi matrix metalloproteinase yang akan menggunakan kolagen dan elastin interstitial yang akan menyebabkan remodeling dan disfungsi jantung yang akan memperberat proses inflamasi.¹⁰

Saat ini matrix metalloproteinase seperti *urokinase-type plasminogen activator* ditemukan berperan di dalam proses dilatasi dan inflamasi jantung.¹⁰ Aktivasi sitokin seperti *transforming growth factor-beta* (TGF- β) dan mengakibatkan aktivasi kaskade sinyal SMAD dan meningkatkan produksi kelainan fibrosis. Hasil akhir adalah terbentuknya kardiomiopati dilatasi atau hipertrofik yang dapat disertai disfungsi sistolik dan gagal jantung yang progresif. Penelitian terbaru pada pasien yang mendapat terapi dengan interferon tipe I dapat memodulasi virus dan juga dampak fibrosis pada matriks jantung yang terkena.¹⁰

Gambaran Klinis

Miokarditis mempunyai gambaran klinis yang sangat luas sehingga sulit untuk menegaskan diagnosis dan melakukan klasifikasi. Gambaran klinis dapat berupa kelainan elektrokardiografi atau ekokardiografi tanpa gejala klinis yang jelas, sampai dengan keluhan gagal jantung, aritmia dan gangguan hemodinamik yang berat. Kelainan elektrokardiografi atau ekokardiografi yang bersifat sementara banyak didapatkan pada saat wabah infeksi virus atau influenza dan pasien tetap asimtomatik dan hanya sebagian kecil saja yang mempunyai gejala sisa jangka panjang. Miokarditis dengan gambaran yang akut lebih banyak ditemukan pada anak-anak usia muda dan remaja dan pada orang dewasa biasanya gejalanya lebih ringan, dengan gambaran kardiomiopati dilatasi dan gagal jantung. Perbedaan presentasi klinis ini diduga berkaitan dengan kematangan sistem imun, pada usia muda biasanya mempunyai respon yang berlebihan pada paparan pertama dengan antigen. Pada usia tua biasanya mempunyai daya toleransi yang sangat tinggi dan gambaran klinisnya berupa respon inflamasi kronis terhadap antigen asing atau gangguan sistem imun yang akan berdampak terhadap otoimun.¹⁰

Gambaran klinis miokarditis diklasifikasi menjadi

1. Miokarditis Akut

Gambaran klinis pada penderita miokarditis biasanya tidak khas. Pada penelitian terhadap 245 pasien dengan kecurigaan suatu miokarditis, maka gejala yang paling banyak ditemukan adalah lemah badan/*fatigue* (82%); *dyspnea on exertion* (81%); aritmia (55 %, untuk aritmia supraventrikular dan ventrikular); berdebar (49 %); dan nyeri dada saat istirahat (26 %).⁷ Nyeri dada pada miokarditis sulit dibedakan dengan sindroma iskemik akut karena keduanya mengakibatkan pelepasan troponin, elevasi segmen ST pada EKG, dan

gangguan gerakan segmental dinding jantung pada ekokardiografi. Gejala prodromal akibat infeksi virus berupa demam, menggigil, mialgia, dan gejala konstitusional lainnya dapat terjadi pada 20-80% kasus dan kadang tidak diperhatikan oleh pasien dan tidak dapat dipakai untuk menegakkan diagnosis.¹⁰

Banyak kasus miokarditis datang dengan gambaran klinis berupa gagal jantung akut yang timbul mendadak tanpa sebab yang jelas, terutama pada pasien usia pertengahan atau lebih tua. Sehingga jika tidak ditemukan etiologi gagal jantung, maka diagnosa miokarditis viral dan kardiomiopati dilatasi idiopatik merupakan suatu diagnosis ekslusional. Untuk dapat membedakan kardiomiopati dilatasi idiopatik dengan miokarditis viral adalah pada sepertiga kasus miokarditis karena viral, gejala klinis dan hasil pemeriksaan fungsi ventrikel kembali menjadi normal dengan terapi suportif yang sesuai, sedangkan hal ini jarang terjadi pada kasus kardiomiopati dilatasi idiopatik.¹⁰

2. Miokarditis Fulminan

Pada beberapa kasus, pasien akan datang dengan gagal jantung akut yang berat dengan syok kardiogenik dengan penyebab yang tidak jelas. Tampilan umum pasien ini sangat toksik dengan tekanan darah dan curah jantung yang rendah dan biasanya membutuhkan vasopresor dosis tinggi atau suatu *ventricular assist device* (VAD). Pada sebuah penelitian didapatkan adanya 14 dari 147 (10.2%) penderita dengan gambaran klinis miokarditis datang dengan gambaran yang fulminan dengan gambaran trias berupa gangguan hemodinamik, onset gejala yang singkat (dalam 2 minggu), dan demam.¹⁰ Pemeriksaan ekokardiografi akan ditemukan disfungsi global ventrikel yang berat dengan gambaran ventrikel kiri yang berdilatasi minimal. Gambaran patologi dari biopsi akan didapatkan adanya fokus inflamasi dan nekrosis yang banyak dan tidak sesuai dengan beratnya gambaran klinis. Gambaran klinis ini lebih disebabkan oleh produksi sitokin oleh pejamu dan mengakibatkan depresi jantung reversibel. Pada follow-up penelitian secara kohort didapatkan adanya 93% pasien yang hidup dan tidak dilakukan transplantasi selama 11 tahun setelah dilakukan biopsi awal dibandingkan dengan 45% pada penderita dengan miokarditis akut yang klasik. Penelitian ini menegaskan perlunya dilakukan terapi yang agresif pada penderita dengan miokarditis untuk dapat memaksimalkan kemungkinan penyembuhan.¹⁰

3. Miokarditis *Giant cell*

Miokarditis *Giant cell* adalah subklas miokarditis dimana pada penderita ini akan terjadi gagal jantung diikuti dengan gambaran yang semakin memburuk. Pada pemeriksaan biopsi ditemukan adanya *giant cell* dan inflamasi akut. Penelitian pada Miokarditis *Giant cell* didapatkan 75% pasien datang dengan gagal jantung yang berat. Gejala yang lain berupa aritmia atau blok jantung. Penderita miokarditis *giant cell* biasanya akan mengalami perburukan yang agresif dengan prognosis yang sangat buruk dan kesintasan rata-rata kurang dari 6 bulan. Beberapa penderita akan berespon sementara dengan terapi immunosupresif yang agresif. Sebagian besar pasien akan dilakukan transplantasi jantung.¹⁰

4. Miokarditis Kronis Aktif

Miokarditis kronis aktif sering terjadi pada usia tua. Ditemukan gejala akibat dengan disfungsi ventrikel misalnya cepat lelah dan sesak nafas. Biopsi patologi pada miokardium akan didapatkan adanya miokarditis aktif, tetapi lebih sering pada bentuk perbatasan atau perubahan miopati kronis secara umum dengan fibrosis. Beberapa pasien akan mengalami disfungsi diastolik dengan fibrosis dan mempunyai gambaran seperti kardiomiopati restriktif.¹⁰

Pendekatan Diagnostik

Dahulu untuk menegakkan diagnosis miokarditis dibutuhkan kriteria secara histologist berdasarkan kriteria klasik dari Dallas.¹⁰ Kriteria ini mempunyai sensitivitas yang rendah karena gambaran bercak alami dari infiltrate inflamasi di miokard, keengganan klinisi untuk melakukan prosedur diagnostik invasif, maka miokarditis menjadi tidak terdiagnosis. Karena insidensi miokarditis tampaknya lebih tinggi dari yang ada, maka kecurigaan tinggi secara klinis disertai dengan kriteria gabungan antara klinis dan laboratorium, dan modalitas pencitraan yang baru dapat membantu menentukan diagnosi tanpa perlu dilakukan biopsi pada semua kasus.

Dengan ditemukannya beberapa strategi diagnostik miokarditis, maka akan dikatakan *strongly suspect myocarditis* apabila dua dari kriteria terpenuhi, dan *highly probable myocarditis* apabila terdapat tiga atau lebih kriteria terpenuhi, yaitu berupa (1) gambaran klinis yang sesuai; (2) bukti adanya defek struktural atau fungsional jantung atau kerusakan miokard yang tidak disertai adanya iskemia koroner aktif; (3) perlambatan peningkatan

kontras secara regional atau perningkatn sinyal T2 pada pencitraan CMR; dan (4) adanya sel infiltrative atau sinyal genom virus yang positif pada pemeriksaan biopsi miokard atau patologi. (Tabel 1). Akan tetapi biopsi miokardium tetap merupakan alat diagnosis yang paling spesifik untuk miokarditis.

TABEL 1 -- Kriteria Tambahan untuk Diagnosis Miokarditis¹⁰

Suspicious miokarditis = 2 kategori positif
Compatible miokarditis = 3 kategori positif
High probability miokarditis = semua 4 kategori positif
(Adanya kesesuaian kategori = kategori positif)
<p>Kategori I: Gejala Klinis</p> <p>Gagal Jantung secara Klinis</p> <p>Demam</p> <p>Prodromal dari virus</p> <p>Lemah</p> <p><i>Dyspnea on exertion</i></p> <p>Nyeri dada</p> <p>Berdebar</p> <p>Presinkop atau sinkop</p>
<p>Kategori II: Bukti Gangguan Struktural/Fungsi Jantung tanpa adanya iskemik Koroner Regional</p> <p>Bukti Ekokardiografi</p> <p>Abnormalitas gerakan dinding regional</p> <p>Dilatasi jantung</p> <p>Hipertrofi jantung regional</p> <p>Pelepasan Troponin</p> <p>High sensitivity (>0.1 ng/ml)</p> <p>Indium-111 antimyosin scintigraphy yang positif</p> <p><i>Dan</i></p> <p>Angiografi koroner normal atau</p> <p>Tidak ditemuakn iskemia reversible secara distribusi koroner pada sidik perfusi jantung</p>
Kategori III: Cardiac Magnetic Resonance Imaging

Peningkatan sinyal T ₂ miokardium pada saat fase <i>recovery</i> Terlambatnya peningkatan kontras setelah infuse gadolinium-DTPA
Kategori IV: Biopsi Miokardium—Analisis Patologis atau Molekular Temuan Patologis sesuai kriteria Dallas Adanya genom virus secara PCR atau hibridisasi in situ

Diagnosis miokarditis harus dipertimbangkan pada pasien usia muda yang datang dengan keluhan gagal jantung atau nyeri dada yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya dengan gambaran angiografi koroner yang normal. Pada penderita dengan faktor risiko penyakit jantung koroner yang rendah datang dengan nyeri dada akut atau adanya gambaran iskemia pada EKG, maka sebanyak 32% akan didapatkan hasil biopsi adanya miokarditis akut berdasarkan kriteria Dallas.¹⁰ Persentasi yang lebih besar ditemukan secara analisis molekular hasil genom virus yang positif. Keterbatasan diagnosis yang tepat pada miokarditis adalah kurangnya alat non invasif yang mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Modalitas alat dengan sensitivitas dan spesivisitas akan dibahas di tabel 2.

TABEL 2 -- Perbandingan Efikasi berbagai Modalitas Diagnostik untuk Miokarditis¹⁰

Modalitas Diagnostik	Sensitivitas	Spesifisitas
Perubahan EKG (e.g., AV block, Q, ST changes)	47%	?
Troponin (>0.1 mg/ml)	34%-53%	89%-94%
CK-MB	6%	?
Antibodies thd virus atau myosin	25%-32%	40%
Indium-111 antimyosin scintigraphy	85%-91%	34%-53%
Echocardiography (disfungsi ventrikel)	69%	?
Cardiac magnetic resonance imaging	86%	95%
Biopsi Miocardium (Kriteria Dallas)	35%-50%	78%-89%
Biopsi Miokardium (Genom virus secara PCR)	38%-65%	80%-100%

? = indeterminant or poor; AV = atrioventricular; CK-MB = cytosine kinase isoenzyme; ECG =

electrocardiogram; PCR = polymerase chain reaction.

KARDIOMIOPATI DILATASI

Kardiomiopati merupakan kumpulan penyakit yang melibatkan kelainan otot jantung. Hingga saat ini terdapat empat tipe kardiomiopati yaitu kardiomiopati dilatasi, hipertrofi, restriktif, dan *arrhythmogenic right ventricular*.¹¹

Kardiomiopati dilatasi merupakan kardiomiopati yang paling sering ditemukan pada anak-anak, yaitu mencapai hingga tiga per lima kasus. Setiap tahun kasus ini ditemukan antara 0.58 dan 0.73 kasus per 100.000 penduduk. Penelitian menunjukkan angka harapan hidup penderita kardiomiopati dilatasi adalah 79% pada 1 tahun dan 61% pada 5 tahun.¹¹

Faktor resiko terjadinya kematian pada penderita kardiomiopati dilatasi adalah usia yang lebih tua pada saat didiagnosis, pemendekan fraksi, gagal jantung kongestif pada saat pemeriksaan, dan adanya penyakit familial.¹¹ Sehingga diperlukan deteksi dan diagnosis dini dari penyakit ini.

DEFINISI

Kardiomiopati dilatasi adalah suatu kelainan miokardium yang ditandai adanya dilatasi dan kelainan fungsi sistolik ventrikel kiri atau kedua ventrikel, tanpa adanya penyakit arteri koroner, kelainan katup, atau penyakit perikardial.¹¹

EPIDEMIOLOGI

Kardiomiopati dilatasi merupakan kardiomiopati yang paling sering ditemukan pada anak-anak, yaitu mencapai hingga tiga per lima kasus. Setiap tahun kasus ini ditemukan antara 0.58 dan 0.73 kasus per 100.000 penduduk. Secara keseluruhan, kemungkinan laki-laki dan perempuan terkena kelainan ini adalah sama. Namun, pada kardiomiopati dilatasi yang berhubungan dengan kelainan neuromuskular atau *inborn errors of metabolism*, ternyata lebih didominasi oleh laki-laki dan pada kebanyakan kasus diturunkan secara *X-linked*. Sebagian besar kasus terjadi sebelum usia 1 tahun. Namun, pada penderita yang memiliki kelainan dasar neuromuskular lebih banyak terjadi pada saat usia remaja.¹¹

ETIOLOGI

Beberapa kondisi yang berhubungan dengan kardiomiopati dilatasi termasuk kelainan neuromuskular, *inborn errors of metabolism*, dan sindrom malformasi. Namun, pada sebagian besar kasus, tidak ada penyebab yang dapat diidentifikasi dan penyakit ini dianggap idiopatik. Hampir sepertiga penderita kardiomiopati dilatasi memiliki penyakit familial yaitu setidaknya terdapat satu anggota keluarga inti yang terkena.¹¹

PATOFISIOLOGI

Dengan ditemukannya mutasi beberapa gen yang mengkode komponen sitoskeletal dan sarkomer jantung, menunjukkan bahwa patogenesis terjadinya kardiomiopati dilatasi sangat heterogen. Terdapat pendapat yang menyatakan terjadinya *remodelling* dari ventrikel ini yaitu bahwa kardiomiopati menggambarkan suatu keadaan degeneratif yang non spesifik akibat dari beberapa stimulus, termasuk mutasi gen, infeksi virus, toksin, dan volume yang berlebihan. Mekanisme terjadinya hal ini masih belum pasti, namun melibatkan perubahan daya kerja miosit dan kalsium.¹¹

DIAGNOSIS

MANIFESTASI KLINIS

Tanda dan gejala yang terjadi pada kardiomiopati dilatasi sangat bervariasi dan tergantung dari usia penderita dan beratnya disfungsi ventrikel. Walaupun dapat muncul kematian mendadak atau kejadian tromboemboli, namun sebagian besar kasus muncul dengan gejala tekanan vena pulmonalis yang tinggi dan atau curah jantung yang rendah, dan dapat terjadi secara akut (terkadang dipicu oleh suatu penyakit atau aritmia) atau kronis. Bahkan kardiomiopati dilatasi dapat didiagnosis tanpa gejala dan ditemukan tanpa sengaja pada saat pemeriksaan biasa.¹¹

Pada bayi dengan kardiomiopati dilatasi biasanya ditandai dengan malas menetek atau makan, takipnea, sesak napas, diaforesis pada saat pemberian makan, dan *failure to thrive* (FTT). Pada anak yang lebih besar dan dewasa biasanya didahului dengan toleransi latihan yang berkurang dan dispnea pada saat aktivitas. Seiring dengan bertambah beratnya disfungsi ventrikel akan muncul gejala dispnea pada saat istirahat, ortopnea, *paroxysmal nocturnal dyspnoea*, edema perifer, dan asites. Kemudian akibat dari kurangnya curah jantung ke saluran pencernaan menyebabkan terjadinya iskemia mesenterik, yang ditandai dengan nyeri perut

setelah makan, mual, muntah, dan anoreksia. Gejala yang berhubungan dengan aritmia seperti palpitasi, presinkop, dan sinkop, dapat muncul pada segala usia.¹¹

PEMERIKSAAN FISIK

Gejala *low cardiac output* (curah jantung rendah) dapat muncul sebagai sinus takikardi, denyut perifer lemah, dan pada kasus berat dapat terjadi hipotensi. Pada anak yang lebih besar dapat dijumpai peningkatan tekanan vena jugularis. Gejala *respiratory distress* akibat edema paru juga dapat muncul pada bayi dan anak yang lebih muda yang ditandai dengan retraksi interkostal dan subkostal, pernafasan cuping hidung, dan merintih yang muncul pada saat fase dekompensasi akut. Pada keadaan gagal jantung biasanya ditemukan hepatomegali dan asites. Edema perifer dapat terlihat di kaki pada anak yang lebih dewasa. Sedangkan pada bayi edema dapat terlihat di muka dan skrotum.¹¹

Auskultasi jantung dapat terdengar adanya bunyi jantung ketiga dan kadang bunyi jantung keempat. Pada penderita dengan mitral regurgitasi fungsional dapat terdengar murmur pansistolik di apeks yang menjalar ke aksila, namun murmur lebih sering tidak terdengar, walaupun terdapat inkompetensi mitral, khususnya jika curah jantung sangat rendah. Auskultasi pada dada dapat terdengar *crackles* di basal. Pada bayi dapat terdengar bunyi *wheezing* yang sulit dibedakan dengan asma atau bronkiolitis.¹¹

Pemeriksaan fisik lain juga penting, terutama dalam menentukan etiologi. Pemeriksaan sistem neuromuskular dapat mengetahui adanya miopati skeletal. Pemeriksaan oftalmologi penting dilakukan jika dicurigai adanya kelainan mitokondrial.

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Elektrokardiografi

Pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) pada kardiomiopati dilatasi dapat normal, namun dapat menunjukkan gambaran sinus takikardi dan perubahan segmen ST dan gelombang T yang tidak spesifik, terutama di sadapan inferior dan lateral seperti ditunjukkan pada Gambar 2 di bawah ini. Pada penderita dengan fibrosis ventrikel kiri yang luas dapat ditemukan gelombang Q abnormal di sadapan bagian septum. Selain itu sering ditemukan tanda-tanda pembesaran atrium dan hipertrofi ventrikel kiri dan terkadang biventrikel. Semua derajat blok atrioventrikular juga dapat ditemukan, dan hal ini meningkatkan dugaan adanya kemungkinan mutasi gen A/C. Aritmia supraventrikuler dan ventrikuler juga sering ditemukan. Pada anak-

anak, aritmia muncul hingga setengah kasus dan setengahnya adalah atrial. Sedangkan ventrikular takikardi pada anak-anak hanya muncul sepersepuluh kasus.¹¹

Foto polos dada

Pemeriksaan foto polos dada biasanya menunjukkan kelainan. Adanya peningkatan *cardiothoracic ratio* (CTR) menggambarkan dilatasi ventrikel kiri dan atrium kiri. Pada penderita dengan edema paru dapat terlihat adanya peningkatan corakan vaskuler paru. Selain itu juga bisa didapatkan efusi paru.¹¹

Ekokardiografi

Secara umum, adanya dimensi diastolik akhir ventrikel (*ventricular end-diastolic dimensions*) lebih dari dua standar deviasi di atas rata-rata luas permukaan tubuh terkoreksi, atau lebih besar 112% dari dimensi yang diprediksi, dan adanya pemendekan fraksi (*fractional shortening*) kurang dari 25%, cukup untuk menegaskan diagnosis kardiomiopati dilatasi. Namun kriteria ini memiliki beberapa keterbatasan, sehingga parameter fungsi ventrikel kiri biasanya juga diukur, seperti ejeksi fraksi, *myocardial performance index*, dan penilaian curah jantung dengan menggunakan kecepatan aorta dan *outflow tract* ventrikel kiri dengan menggunakan Doppler.¹¹ Ekokardiografi secara *cross sectional* juga digunakan untuk menilai adanya trombus intrakavitas di ventrikel atau atrium seperti ditunjukkan pada

Colour flow Doppler digunakan untuk menentukan adanya dan beratnya regurgitasi mitral dan trikuspid. Selain itu *pulsed* dan *continuous wave Doppler* dapat digunakan untuk menilai tekanan arteri pulmonal. Penderita biasanya memiliki kelainan fungsi diastolik ventrikel kiri. Hal ini biasanya ditunjukkan dengan kelainan relaksasi atau *pseudo-normal pattern* dari *inflow* mitral dan aliran vena pulmonalis. Suatu penelitian menunjukkan kecepatan annular sistolik dan diastolik pada *tissue Doppler* lebih rendah dibandingkan dengan kontrol, namun penelitian selanjutnya diperlukan untuk menentukan apakah parameter-parameter ini memiliki nilai prognostik.¹⁵

Biomarker jantung¹¹

Kadar kreatinin kinase harus diukur pada semua penderita kardiomiopati dilatasi karena hal ini merupakan petunjuk penting dalam menentukan etiologi. Biomarker jantung lain seperti troponin I dan troponin T juga dapat meningkat dan diduga menunjukkan kemungkinan

penyebabnya adalah inflamasi atau iskemia. Kadar *B-type natriuretic peptide* meningkat pada anak dengan gagal jantung kronik, dan hal ini dapat memprediksi angka harapan hidup, perawatan di rumah sakit, dan kandidat transplantasi jantung.

Uji latihan¹¹

Penggunaan treadmill atau sepeda dikombinasi dengan analisis gas-gas pernapasan bermanfaat untuk menilai keterbatasan fungsional dan progresifitas penyakit pada kondisi yang stabil. Anak-anak ini memiliki durasi latihan yang lebih rendah, mengkonsumsi oksigen lebih sedikit, dan tekanan sistolik pada saat puncak latihan yang lebih rendah dibandingkan teman seusianya. Uji latihan tetap bermanfaat terutama dalam mengevaluasi anak-anak yang akan dilakukan transplantasi. Adanya laktat asidemia yang berat pada saat pemeriksaan marker pernapasan saat uji latihan metabolik dapat disebabkan oleh kelainan mitokondrial atau metabolik.

Kateterisasi jantung¹¹

Kateterisasi jantung dengan biopsi endomiokardium dapat berguna pada beberapa anak, namun penggunaannya saat ini menurun karena munculnya teknik non invasif. Biopsi endomiokardium dapat bermanfaat dalam mendiagnostik miokarditis. Selain itu juga dapat mengidentifikasi kelainan metabolik atau mitokondrial. Penilaian hemodinamik diastolik akhir ventrikel kiri dan tekanan arteri pulmonalis dapat dinilai dengan kateter, namun hal ini dapat juga dinilai dengan ekokardiografi yang lebih non invasif dan tidak akan terpapar oleh radiasi atau pemakaian anestesi.

Magnetic Resonance Imaging (MRI) jantung¹¹

Pemeriksaan ini berguna sebagai alternatif jika pemeriksaan ekokardiografi menunjukkan gambaran yang tidak jelas. Sebagai tambahan, deteksi fibrosis dengan penyengatan kontras dapat menjadi *imaging-guided method* untuk meningkatkan diagnostik dari biopsi endomiokardium.

TATALAKSANA

Tidak ada pengobatan yang spesifik pada sebagian besar kasus kardiomiopati dilatasi. Tujuan pengobatan adalah untuk memperbaiki gejala dan mencegah progresifitas dan komplikasi, seperti gagal jantung, kematian mendadak, dan tromboemboli.¹¹

FARMAKOLOGIS

Diuretik

Tidak ada penelitian yang mengevaluasi efek diuretik dalam mengurangi mortalitas atau memperbaiki gejala pada anak-anak. Namun, diuretik tiazid dan *loop diuretics* harus diberikan pada semua penderita yang menunjukkan adanya retensi cairan karena gagal jantung. Namun, penggunaannya tidak boleh sebagai monoterapi, karena dapat memicu aktivasi neurohormonal yang dapat menyebabkan progresifitas penyakit.¹¹

Spironolakton yang merupakan antagonis aldosteron, dapat menurunkan mortalitas hingga hampir sepertiga kasus di dewasa dengan gagal jantung berat dan ejection fraksi kurang dari 35 %. Efek samping yang dapat terjadi adalah hiperkalemia (jarang ditemukan pada penderita dengan fungsi ginjal yang normal) dan ginekomastia.¹¹

Inhibitor *Angiotensin-converting Enzyme* dan penghambat (*blocker*) reseptor angiotensin

Aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron termasuk dalam patofisiologi pada gagal jantung.¹⁶⁻¹⁷ Telah banyak penelitian uji klinis yang memperlihatkan bahwa inhibisi enzim yang mengubah angiotensin ini dapat memperbaiki gejala, mengurangi hari perawatan, dan menurunkan mortalitas pada penderita gagal jantung dewasa. Lebih jauh lagi, efek inhibisi ini dapat menurunkan progresifitas pada penderita yang asimtomatis. Sejumlah kecil penelitian observasional melaporkan efektifitas obat ini pada anak dengan gagal jantung. Hanya ada satu laporan retrospektif pada anak yang menggambarkan efek inhibisi ini terhadap mortalitas yaitu menunjukkan adanya perbaikan angka harapan hidup selama satu tahun pengobatan. Pada kebanyakan kasus, inhibitor ini dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang tersering adalah hipotensi simptomatik yang dapat dicegah dengan pemberian dosis secara titrasi.¹¹

Penghambat reseptor angiotensin memiliki efek hemodinamik yang mirip dengan inhibitor *Angiotensin-converting Enzyme*, namun dengan efek samping yang lebih sedikit. Penelitian akhir-akhir ini menunjukkan bahwa kombinasi antara inhibitor dengan penghambat ini lebih bermanfaat dalam mencegah *remodeling* ventrikel, namun tidak berdampak terhadap angka harapan hidup.¹¹

Rekomendasi saat ini pada anak dengan kardiomiopati dilatasi adalah penggunaan inhibitor *Angiotensin-converting Enzyme* harus digunakan secara rutin pada semua anak

dengan disfungsi ventrikel kiri sedang atau berat tanpa melihat ada atau tidaknya gejala. Penderita yang tidak dapat toleransi terhadap golongan ini dapat dipertimbangkan penggunaan penghambat reseptor angiotensin. Penggunaan inhibitor *Angiotensin-converting Enzyme* tidak direkomendasikan sebagai terapi awal pada penderita dengan disfungsi ventrikel kiri yang sudah dekompensata.¹¹

Beta-Blocker

Laporan mengenai penggunaan obat ini pada anak-anak dengan gagal jantung sangat terbatas. Beberapa penelitian observasional menggunakan carvedilol dan metoprolol menunjukkan perbaikan secara klinis dari sistolik ventrikel kiri dan kelompok fungsional. Hasil dari uji klinis secara acak pertama pada anak dengan kardiomiopati, yang dilakukan secara multisenter oleh *Paediatric Carvedilol Study Group*, telah dipublikasikan.¹⁸ Walaupun terlihat manfaat dari carvedilol yang berhubungan dengan mortalitas dan lama perawatan, namun hal ini secara statistik tidak signifikan. Tampaknya carvedilol dan β -blocker lainnya dapat memperbaiki keluaran beberapa anak dengan gagal jantung, namun masih diperlukan penelitian yang lebih besar dan *follow up* yang lebih panjang. Pada saat ini belum ada rekomendasi khusus mengenai penggunaan β -blocker pada anak dengan gagal jantung terkompensasi, namun penggunaannya secara rutin menunjukkan peningkatan.¹¹

Digitalis

Digoksin dapat memperbaiki gejala gagal jantung pada dewasa, namun tidak dalam hal harapan hidup. Kadar digoksin yang tinggi dalam serum berhubungan dengan meningkatnya mortalitas pada beberapa penderita. Obat ini masih digunakan secara luas pada bayi dan anak dengan gagal jantung, namun masih sedikit data yang menunjukkan efikasinya. Pedoman terbaru merekomendasikan penggunaannya dalam dosis kecil untuk memperbaiki gejala pada anak dengan gagal jantung yang bergejala, termasuk penderita dengan kardiomiopati dilatasi, namun tidak pada individu yang tidak bergejala.¹¹

Antikoagulan

Kejadian tromboemboli pada anak dengan kardiomiopati dilatasi tidak diketahui, tetapi tampaknya rendah. Namun resiko kumulatif terjadinya embolisasi sistemik pada pasien yang didiagnosis pada usia muda merupakan hal yang penting. Antikoagulan dengan warfarin dianjurkan pada penderita yang diketahui adanya trombus intrakardiak yang diidentifikasi dengan ekokardiografi dan pada penderita yang memiliki riwayat tromboemboli sebelumnya.¹⁹ Tidak ada data yang dapat dijadikan pedoman dalam pemberian profilaksis antikoagulan pada penderita kardiomiopati dilatasi, namun penggunaan antikoagulan dengan warfarin mungkin bermanfaat pada penderita dengan dilatasi ventrikel berat dan kelainan fungsi sistolik sedang hingga berat.¹¹

Obat-obatan baru

Nesiritide, yaitu suatu rekombinan *B-type natriuretic peptide* dengan efek diuretik, natriuretik, dan vasodilator dan digunakan pada penderita dewasa dengan gagal jantung dekompensata, menunjukkan penggunaannya yang aman pada anak-anak dan menunjukkan perbaikan pada keluaran urin dan keadaan fungsional.¹¹

PENGOBATAN ARITMIA

Amiaron tampaknya aman digunakan pada penderita kardiomiopati dilatasi, dan mungkin efektif dalam mencegah dan mengobati aritmia atrial, tetapi tidak mencegah kematian mendadak. Penggunaan *implantable cardioverter-defibrillator* direkomendasikan pada penderita dewasa dengan aritmia ventrikular yang simptomatis dan penderita aritmia ventrikular dengan ejeksi fraksi kurang dari 35%. Hal ini dapat mencegah kematian mendadak dan sebagai jembatan untuk dilakukannya transplantasi. Penggunaan alat ini sebagai profilaksis primer pada anak-anak belum disepakati.¹¹

PENGOBATAN NON FARMAKOLOGIS PADA KARDIOMIOPATI DILATASI LANJUT

Transplantasi jantung merupakan terapi yang tetap dilakukan pada anak-anak dengan gejala gagal jantung yang *intractable* dan *end-stage* dari penyakit.

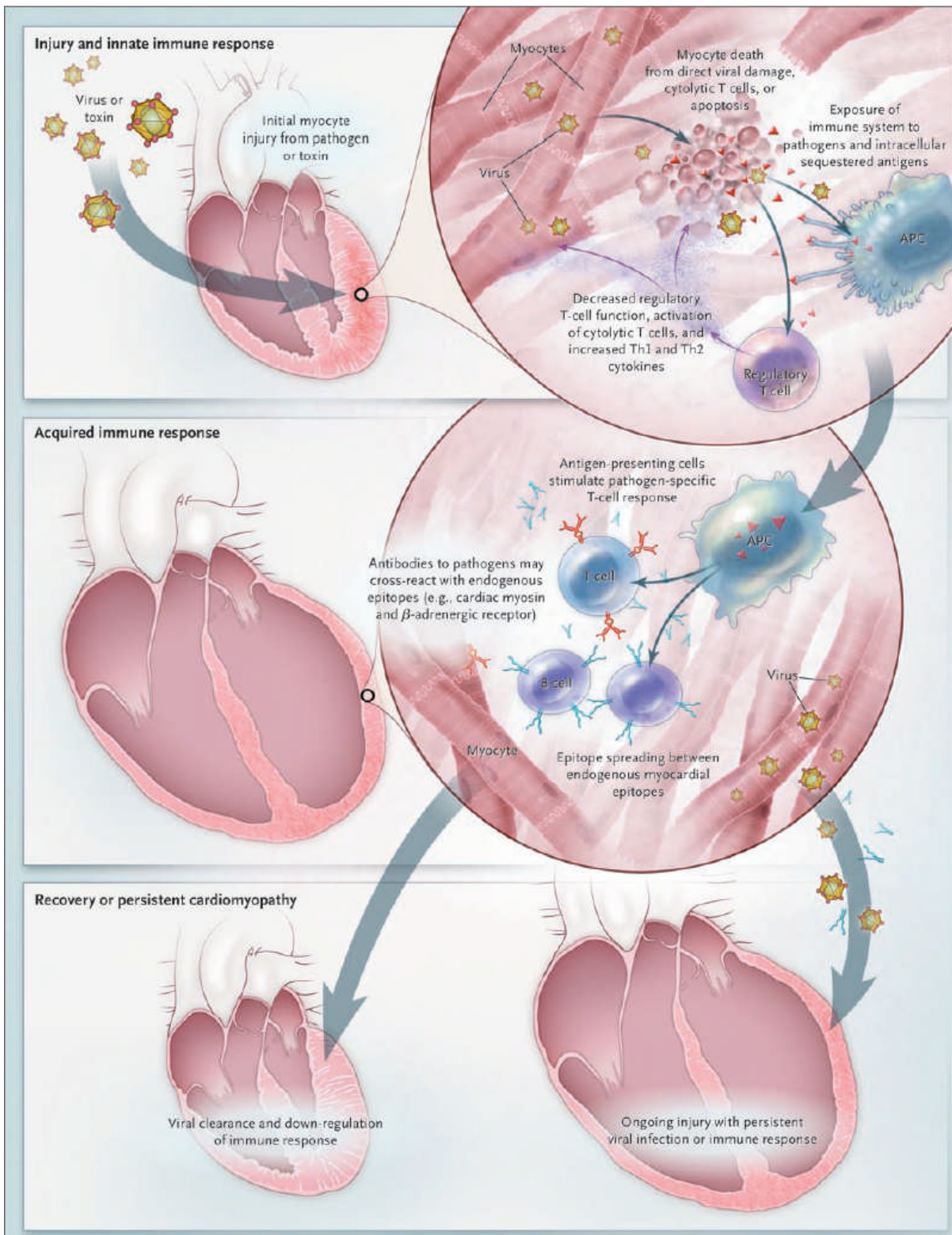
PROGNOSIS

Faktor resiko untuk terjadinya kematian atau transplantasi adalah usia yang lebih tua pada saat didiagnosis, pemendekan fraksi, gagal jantung kongestif pada saat pemeriksaan, dan

adanya penyakit familial. Penderita dengan kelainan idiopatik dan kelainan neuromuskular juga memiliki prognosis yang kurang baik.¹⁵

DAFTAR PUSTAKA

1. Bowles NE, and Towbin JA. Childhood Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. Dalam: Cooper LE, penyunting. Myocarditis: from bench to bedside. New Jersey: Humana Press, 2003: 559-87.
2. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, Kirsh JA, Taylor G, Freedman JT. Pediatric myocarditis: Emergency Department clinical findings and diagnostic. Pediatrics. 2007;120:1278-85.
3. Cooper LT. Myocarditis. N Engl J Med. 2009;360:1526-38.
4. Park M.K, Troxler R.G. Myocarditis. Dalam: Pediatric cardiology for practitioners. Edisi kelima. Missouri. Mosby. 2008; hlm. 351-66
5. Marx G.R. Myocarditis. Dalam: Keane J.F, Lock J.E, Fyler D.C. Nadas: Pediatric cardiology. Edisi kedua. Pennsylvania. 2006; hlm: 467-475
6. Bernstein D. Diseases of the myocardium and pericardium. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC, penyunting. Nelson textbook of pediatrics; edisi ke-18. Philadelphia: WB Saunders Co, 2007; 1970-75
7. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. Progress in Cardiovascular Diseases. 2010;52: 274-88.
8. Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, Tona F, Vinci A, Bottaro S, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. eurheartj. 2007;76:1-8.
9. Roberts WC, Fox SM. Mumps of the heart. Circulation. 1965;32:342-5.
10. Uhl TL. Viral myocarditis in children. Crit Care Nurse 2008;28:42-63.
11. Kaski JP, Aelliott P. Cardiomyopathies. Dalam Anderson RH, Baker EJ, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G (penyunting). Pediatric cardiology. Edisi ke-3. 2010. Churchill Livingstone. h. 1020-1025.



Gambar. Perjalanan patogenesis miokarditis

Sumber: Cooper

