

**PERBEDAAN KEPARAHAN KELAINAN KATUP MITRAL DAN / ATAU  
KATUP AORTA ANTARA PASIEN PENYAKIT JANTUNG REUMATIK  
ANAK YANG PATUH DAN TIDAK PATUH TERHADAP PENGOBATAN  
PROFILAKSIS SEKUNDER MENGGUNAKAN BENZATHIN PENISILIN-G**

**TESIS**

**Diajukan Guna Memperoleh Gelar  
Dokter Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah**



Oleh :

**dr. Taufieq Ridlo Makhmud**

Pembimbing :

**Prof. Dr. dr. Djangan Sargowo, Sp.PD, Sp.JP(K)**

**dr. M. Saifur Rohman, Sp.JP(K), Ph.D**

**dr. Renny Suwarniaty, Sp.A(K)**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
RUMAH SAKIT DR. SAIFUL ANWAR MALANG**

**2019**

**LEMBAR PERSETUJUAN**

**PERBEDAAN KEPARAHAN KELAINAN KATUP MITRAL DAN / ATAU KATUP  
AORTA ANTARA PASIEN PENYAKIT JANTUNG REUMATIK ANAK YANG  
PATUH DAN TIDAK PATUH TERHADAP PENGobatan PROFILAKSIS  
SEKUNDER MENGGUNAKAN BENZATHIN PENISILIN-G**

**TESIS**

Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar  
Dokter Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah

Oleh:

dr. Taufieq Ridlo Makhmud  
NIM. 158071300111004

Menyetujui untuk diuji

**Pembimbing I**

Prof. Dr. dr. Djanggan Sargowo, Sp.PD, Sp.JP(K)  
NIP. 19470921 197603 1 001

**Pembimbing II**

dr. M. Saifur Rohman, Sp.JP(K),  
Ph.D  
NIP. 19681031 199702 1 001

**Pembimbing III**

dr. Renny Suwarniaty, Sp.A(K)  
NIP. 19560907 198410 2 001

**LEMBAR PENGESAHAN**

**PERBEDAAN KEPARAHAN KELAINAN KATUP MITRAL DAN / ATAU KATUP  
AORTA ANTARA PASIEN PENYAKIT JANTUNG REUMATIK ANAK YANG  
PATUH DAN TIDAK PATUH TERHADAP PENGOBATAN PROFILAKSIS  
SEKUNDER MENGGUNAKAN BENZATHIN PENISILIN-G**

**TESIS**

Oleh:

dr. Taufieq Ridlo Makhmud  
NIM. 158071300111004

Dipertahankan di depan penguji  
Pada tanggal: 28 Oktober 2019  
Dan dinyatakan memenuhi syarat

Disetujui oleh  
Komisi Pembimbing

**Pembimbing I**

**Pembimbing II**

Prof. Dr. dr. Djanggan Sargowo, Sp.PD, Sp.JP(K)  
NIP. 19470921 197603 1 001

dr. M. Saifur Rohman, Sp.JP(K), Ph.D  
NIP. 19681031 199702 1 001

**Pembimbing III**

dr. Renny Suwarniaty, Sp.A(K)  
NIP. 19560907 198410 2 001

**Penguji I**

**Penguji II**

dr. Sasmojo Widito, Sp.JP(K)  
NIP. 19670804 199803 1 008

dr. Heny Martini, Sp.JP(K)  
NIP. 19711016 200012 2 001

**PERNYATAAN ORISINALITAS PENELITIAN**

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam karya akhir ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu Perguruan Tinggi dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila terdapat unsur-unsur plagiasi, saya bersedia karya akhir ini digugurkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Malang, 25 Oktober 2019

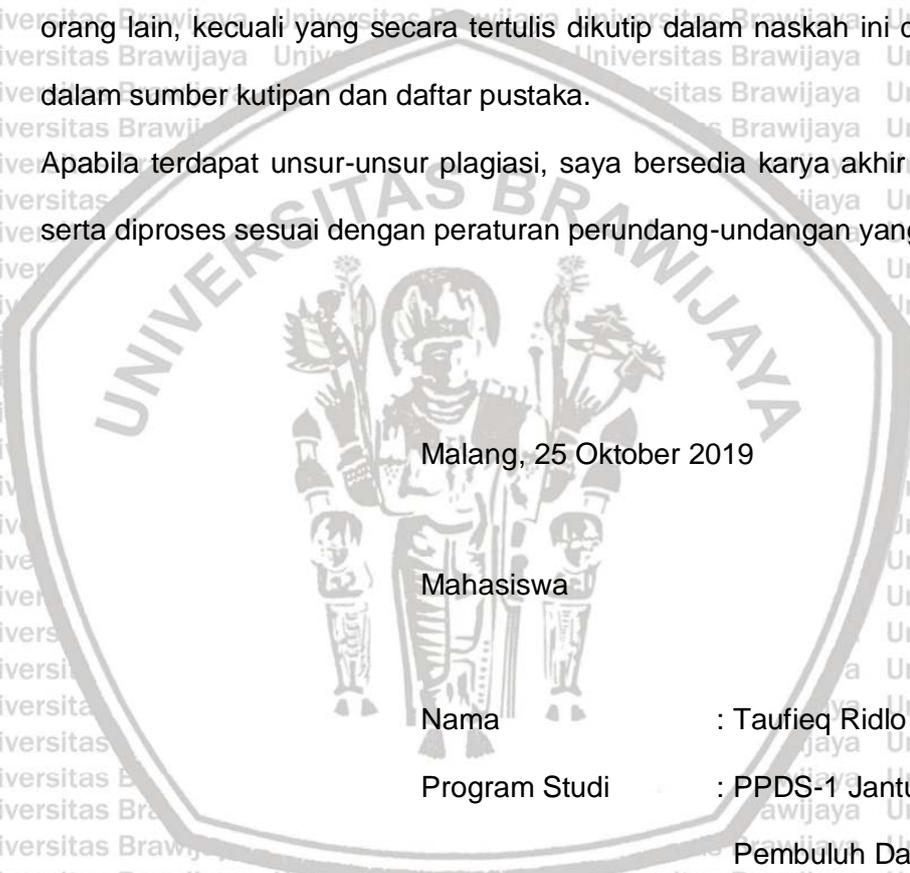
Mahasiswa

Nama : Taufieq Ridlo Makhmud

Program Studi : PPDS-1 Jantung dan

Pembuluh Darah

Fakultas : Kedokteran Universitas  
Brawijaya



**RIWAYAT HIDUP**

Taufieq Ridlo Makhmud lahir di Jombang, 15 Februari 1981, anak dari ayah alm.

Drs. Mansur Syah Harahap dan ibu Dra. Fauziah Masyhari. Pendidikan SD

sampai SMP di kabupaten Jombang, lulus SMA di kabupaten Magelang tahun

1999, studi Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Surabaya pada tahun 2001-2007. Pengalaman kerja sebagai dokter klinik rawat

inap Pondok Pesantren Gontor Putra I Ponorogo, dokter PTT Kemenkes RI

dengan tempat penugasan di Puskesmas Kemangai, kabupaten Sintang,

Kalimantan Barat pada tahun 2009-2010, dokter swasta di RSI Samarinda,

Kalimantan Timur tahun 2010-2011, dokter swasta di RS Pertamina Tanjung,

Kalimantan Timur tahun 2011-2012, dokter BLUD di RSUD dr. Soedono Madiun

tahun 2012-2015, dan dilanjutkan menjadi dokter PNS Dinas Kesehatan

Kabupaten Madiun. Program Pendidikan Dokter Spesialis Jantung dan Pembuluh

Darah di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya pada Juli tahun 2015

sampai dengan saat ini.

Malang, 25 Oktober 2019

Penulis

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyadari bahwa tanpa partisipasi dan bantuan dari berbagai pihak tidak mungkin penyusunan tesis ini dapat terselesaikan. Ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada semua pihak yang telah berjasa dalam penelitian ini:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.
2. Direktur RSUD dr. Saiful Anwar, Malang.
3. dr. Sasmojo Widito, Sp.JP(K) selaku Kepala Departemen/SMF Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah yang turut serta memberikan bimbingan, motivasi, serta masukan dan saran hingga terselesaikannya tesis ini.
4. dr. Ardian Rizal, Sp.JP(K) selaku Ketua Program Studi PPDS 1 Jantung dan Pembuluh Darah yang turut serta memberikan bimbingan, motivasi, serta masukan dan saran hingga terselesaikannya tesis ini.
5. Prof. Dr. dr. Djanggan Sargowo, Sp.PD, Sp.JP(K), selaku Pembimbing I penelitian ini yang senantiasa mengarahkan, memotivasi, dan membimbing hingga terselesaikannya tesis ini.
6. dr. M. Saifur Rohman, Sp.JP(K), Ph.D selaku Pembimbing II penelitian ini yang senantiasa mengarahkan, memotivasi, dan membimbing hingga terselesaikannya tesis ini.
7. dr. Sasmojo Widito, Sp.JP(K) dan dr. Heny Martini, Sp.JP(K), selaku penguji tesis ini. Terima kasih atas segala saran, masukan, dan dukungannya.
8. dr. Pawik Supriadi SpJP(K), dr. Dadang Hendrawan SpJP(K), dr. Setyasih Anjarwani SpJP(K), dr. Budi Satrijo, SpJP (K), dr. Novi Kurnianingsih, Sp.JP, dr. Anna Fuji R, Sp.JP, dr. Indra Prasetya, Sp.JP, dr. Valerinna, Sp.JP, dan dr. Yoga Waranugraha, Sp.JP atas segala saran, teladan, dan dukungan yang selalu menjadi motivasi selama menjalani PPDS.

9. Ayah saya alm. Drs. Mansur Syah Harahap dan ibu saya Dra. Fauziah Masyhari yang telah mendidik, mendukung, menjadi teladan dan memberi inspirasi sepanjang perjalanan hidup saya. Juga saudara-saudaraku Loubna Dzakiah, Ana Noris Sa'adah, dan Dian Rachmawati yang selalu mendukung.
10. Saudara-saudara baruku angkatan 11 PPDS Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah FKUB dr. M. Dzikrul Haq Karimullah, dr. Tonny Adriyanto dan dr. Venny Kurniawati, yang telah menjadi seperti keluarga semenjak bersama-sama menjalani pendidikan spesialis dan senantiasa membantu dan saling memberi semangat dalam menyelesaikan pendidikan.
11. Mbak Desy, Mbak Suffi, Mbak Nova, Mbak Binti, Mas Andrey, Mbak Widi, Mbak Tamy, Mbak Alfi, Mbak Silvi, dan segenap staf administrasi di lingkungan SMF Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah dan Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSSA yang telah membantu semua proses dalam penulisan karya akhir ini.
12. Saudara-saudaraku LASKAR Malang, teman sejawat PPDS, para dokter muda, perawat, farmasi, ahli gizi, dan seluruh karyawan RSSA/FKUB yang telah membantu saya menjalankan tugas sebagai PPDS selama ini.
13. Semua pihak yang telah turut andil demi tersusunnya tugas akhir ini yang tidak dapat peneliti ungkapkan satu persatu

Semoga penelitian ini dapat bermanfaat dan dapat membantu memperbaiki kualitas layanan kesehatan ke depannya. Penulis memohon maaf apabila terdapat kekurangan dalam penyusunan tulisan ini.

Malang, 25 Oktober 2019

Penulis

**KATA PENGANTAR**

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala karunia-Nya, sehingga dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“PERBEDAAN KEPARAHAN KELAINAN KATUP MITRAL DAN / ATAU KATUP AORTA ANTARA PASIEN PENYAKIT JANTUNG REUMATIK ANAK YANG PATUH DAN TIDAK PATUH TERHADAP PENGOBATAN PROFILAKSIS SEKUNDER MENGGUNAKAN BENZATHIN PENISILIN-G”**.

Tesis ini disusun dalam rangka memenuhi tugas sebagai persyaratan menempuh pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah FKUB/RSSA. Kami berharap tulisan ini dapat memberikan sumbangan terhadap pengembangan ilmu pengetahuan dan meningkatkan pemahaman mengenai penyakit jantung reumatik sehingga nantinya diharapkan dapat meningkatkan kualitas pelayanan pasien penyakit jantung reumatik.

Selesainya tesis ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Untuk ini kami mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. dr. Djanggan Sargowo, Sp.PD, Sp.JP(K), dr. M. Saifur Rohman, SpJP(K), Ph.D dan dr. Renny Suwarniaty, SpA(K) sebagai pembimbing dalam penyusunan proposal tesis ini. Tak lupa kami mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah memberikan sumbangan pemikiran dan masukan dalam penyempurnaan proposal tesis ini. Atas segala saran, koreksi, dan masukan, kami mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya.

Malang, 25 Oktober 2019

Penulis

## ABSTRACT

**Differences of Mitral and / or Aortic Rheumatic Valve Severity Between Adherence and Non Adherence of Secondary Prophylaxis Treatment Using Benzathin Penicillin-G in Children and Adolescent Patients**

Taufieq Ridlo Makhmud<sup>1</sup>, M. Saifur Rohman<sup>2</sup>, Djanggan Sargowo<sup>2</sup>, Renny Suwaniaty<sup>2</sup>, Sasmojo Widito<sup>2</sup>, Hery Martin<sup>2</sup>, Faris Wahyu Nugroho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiology and Vascular Resident

<sup>2</sup>Staff of Cardiology and Vascular Medicine Department, Faculty of Medicine, University of Brawijaya, Saiful Anwar General Hospital, Malang

**Background :**

Rheumatic heart disease (RHD) is a significant cause of morbidity and mortality in children throughout the world. Acute rheumatic fever (ARF) is generally followed by a high recurrence of ARF and develops into RHD. Secondary prophylaxis is an effective strategy to prevent ARF recurrence and prevent the development of RHD. However, there are still limited references and research on echocardiographic evaluations in pediatric RHD patients receiving secondary prophylaxis treatment, and data on ARF and RHD in Indonesia are not yet available in a complete and accurate manner.

**Method :**

This cross sectional study recruited 69 patients diagnosed with RHD who went outpatient at the Children's Cardiology Clinic at Saiful Anwar General Hospital from November 2018 to June 2019. A total of 22 patients were excluded due to incomplete data, secondary prophylaxis using oral prophylaxis, or were not having mitral and / or aortic valve abnormalities during echocardiography. We examined the differences between adherence and non-adherence to secondary prophylaxis treatment in 1 year, recurrence of ARF in 1 year, recurrence of ARF from the start of treatment and Wilkins score on the severity of RHD.

**Results :**

There was a significant difference in the severity of RHD ( $p = 0.016$ ) between patients with secondary prophylaxis medication adherence of at least 90% in the past year with those who had adherence  $<90\%$ . There was a significant difference in the severity of RHD ( $p = 0.000$ ) with increasing Wilkins scores in pediatric RHD patients. There was a significant difference in the severity of RHD ( $p = 0.003$ ) between patients who had experienced a recurrence of ARF since the start of treatment and patients who never had recurrence. There was a significant difference in Wilkins scores in pediatric RHD patients who had secondary prophylaxis medication adherence of at least 90% in the past year with those who had adherence  $<90\%$  ( $p = 0.042$ ). There was no significant difference in recurrence of DRA since the beginning of secondary prophylaxis treatment in pediatric RHD patients who had adherence of at least 90% in the past year with those who had adherence  $<90\%$  ( $p = 0.142$ ). In the multivariate test using logistic regression it was found that only secondary prophylaxis adherence variables of at least 90% in the past year had the strongest influence on the severity of RHD ( $p = 0.049$ ; OR 7.20).

**Conclusion:**

Differences in the severity of mitral and / or aortic rheumatic valve abnormalities in RHD patients were found to be associated with secondary prophylaxis adherence of at least 90% in the past year, Wilkins scores, and recurrence of DRA since the start of secondary prophylaxis treatment. There is also difference of Wilkins scores between patients whose adherence was at least 90% in the past year and whose adherence  $<90\%$ .

**Keywords :** *Rheumatic heart disease, acute rheumatic fever, secondary prophylaxis adherence*

## ABSTRAK

**Perbedaan Keparahan Kelainan Katup Mitral Dan / Atau Katup Aorta Antara Pasien Penyakit Jantung Reumatik Anak Yang Patuh Dan Tidak Patuh Terhadap Pengobatan Profilaksis Sekunder Menggunakan Benzathin Penisilin-G**

Taufieq Ridlo Makhmud<sup>1</sup>, M. Saifur Rohman<sup>2</sup>, Djanggan Sargowo<sup>2</sup>, Renny Suwaniaty<sup>2</sup>, Sasmojo Widito<sup>2</sup>, Heny Martin<sup>2</sup>, Faris Wahyu Nugroho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>PPDS-1 Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah,

<sup>2</sup>Staf SMF/Bagian Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang

**Latar Belakang :**

Penyakit jantung reumatik merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang signifikan pada anak-anak di seluruh dunia. Demam reumatik akut umumnya diikuti dengan tingginya kekambuhan DRA dan berkembang menjadi PJR. Profilaksis sekunder merupakan cara yang efektif untuk mencegah kekambuhan DRA dan mencegah berkembangnya PJR. Namun masih terdapat keterbatasan referensi dan penelitian mengenai pemeriksaan ekokardiografi pada pasien PJR anak yang mendapatkan terapi profilaksis sekunder, dan data mengenai DRA dan PJR di Indonesia belum tersedia secara lengkap dan akurat.

**Metode :**

Studi *cross sectional* ini merekrut 69 pasien yang didiagnosis PJR yang berobat jalan di Poli Kardiologi Anak Rumah Sakit Umum Saiful Anwar sejak November 2018 hingga Juni 2019. Sebanyak 22 pasien dilakukan eksklusi karena data pengobatan yang tidak lengkap, profilaksis sekunder menggunakan profilaksis oral, atau tidak didapatkan kelainan katup mitral dan/atau aorta saat ekokardiografi. Kami meneliti hubungan antara kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder dalam 1 tahun, kekambuhan DRA dalam 1 tahun, kekambuhan DRA sejak awal pengobatan dan skor Wilkins terhadap derajat keparahan PJR.

**Hasil :**

Terdapat perbedaan derajat keparahan PJR yang signifikan ( $p = 0,016$ ) antara pasien dengan kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder minimal 90% dalam satu tahun terakhir dengan kepatuhan <90%. Terdapat perbedaan derajat keparahan PJR yang signifikan ( $p = 0,000$ ) dengan bertambahnya skor Wilkins pada pasien PJR anak. Terdapat perbedaan derajat keparahan PJR yang signifikan ( $p = 0,003$ ) antara pasien yang pernah mengalami kekambuhan demam reumatik akut sejak awal terapi dan pasien yang tidak pernah kambuh. Terdapat perbedaan signifikan skor Wilkins pada pasien PJR anak yang memiliki kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder minimal 90% dalam satu tahun terakhir dengan kepatuhan <90% ( $p = 0,042$ ). Tidak terdapat perbedaan signifikan kekambuhan DRA sejak awal terapi pada pasien PJR anak yang memiliki kepatuhan profilaksis sekunder minimal 90% dalam satu tahun terakhir dengan kepatuhan <90% ( $p = 0,142$ ). Pada uji multivariat menggunakan regresi logistik didapatkan bahwa hanya variabel kepatuhan profilaksis sekunder minimal 90% dalam satu tahun terakhir memiliki pengaruh paling kuat terhadap derajat keparahan PJR ( $p = 0,049$ ; OR 7,20).

**Kesimpulan :**

Perbedaan keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta pada pasien PJR didapatkan berhubungan dengan kepatuhan profilaksis sekunder minimal 90% dalam satu tahun terakhir, skor Wilkins, dan kekambuhan DRA sejak awal terapi. Didapatkan perbedaan skor Wilkins antara pasien yang kepatuhannya minimal 90% dalam satu tahun terakhir dan yang kepatuhannya <90%.

**Kata Kunci :** *Penyakit jantung reumatik, demam reumatik akut, kepatuhan profilaksis sekunder,*

**DAFTAR ISI**

SAMPUL .....	i
LEMBAR PERSETUJUAN .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS PENELITIAN .....	iv
RIWAYAT HIDUP .....	v
UCAPAN TERIMA KASIH .....	vi
KATA PENGANTAR .....	viii
ABSTRACT .....	ix
ABSTRAK .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar belakang .....	1
1.2 Rumusan masalah .....	3
1.3 Tujuan penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan umum .....	4
1.3.2 Tujuan khusus .....	4
1.4 Manfaat penelitian .....	5
1.4.1 Manfaat di bidang ilmiah dan penelitian .....	5
1.4.2 Manfaat di bidang klinis .....	5



<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1 Penyakit jantung reumatik .....	6
2.1.1 Definisi .....	6
2.1.2 Epidemiologi .....	7
2.1.3 Etiologi .....	10
2.1.4 Patogenesis dan mekanisme kerusakan katup pada PJR .....	11
2.1.4.1 Kerentanan genetik dalam DRA dan PJR .....	17
2.1.4.2 Inflamasi kronis katup jantung .....	19
2.1.4.3 Antibodi anti Streptokokus terhadap jantung .....	21
2.1.5 Manifestasi klinis .....	23
2.1.6 Kriteria diagnosis .....	28
2.1.7 Tata laksana .....	32
2.1.8 Metode profilaksis PJR .....	35
2.2 Profilaksis sekunder dengan Benzathin penisilin G .....	40
2.2.1 Struktur kimia dan cara kerja penisilin .....	40
2.2.2 Farmakokinetik dan farmakodinamik .....	42
2.2.3 Efek samping dan reaksi alergi .....	44
2.2.4 Profilaksis sekunder PJR .....	45
2.2.4.1 Dosis dan durasi pemberian .....	45
2.2.4.2 Manfaat kepatuhan terapi profilaksis rekunder .....	49
2.3 Peran ekokardiografi dalam diagnosis dan evaluasi PJR .....	52
2.3.1 Ekokardiografi sebagai penunjang diagnosis karditis .....	52
2.3.2 Penilaian derajat keparahan regurgitasi katup mitral dan katup aorta .....	57
2.3.3 Penilaian derajat keparahan stenosis katup mitral dan katup aorta .....	62
2.3.4 Progresivitas lesi katup jantung .....	65
<b>BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN .....</b>	<b>69</b>

4.1	Kerangka konsep penelitian .....	69
4.2	Hipotesis penelitian .....	73
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>		<b>74</b>
4.1	Jenis dan rancangan penelitian .....	74
4.2	Tempat dan waktu penelitian .....	75
4.3	Populasi dan sampel penelitian .....	75
4.3.1	Populasi .....	75
4.3.2	Sampel penelitian .....	75
4.4	Perhitungan besar sampel penelitian .....	75
4.5	Kriteria inklusi dan eksklusi penelitian .....	76
4.5.1	Kriteria inklusi .....	76
4.5.2	Kriteria eksklusi .....	76
4.6	Variabel penelitian .....	77
4.6.1	Variabel bebas .....	77
4.6.2	Variabel tergantung .....	77
4.7	Definisi operasional variabel .....	77
4.8	Instrumen penelitian .....	86
4.9	Prosedur penelitian .....	87
4.10	Analisis data .....	88
4.11	Alur penelitian .....	89

**BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA .....** **90**

5.1	Karakteristik subjek penelitian .....	90
5.2	Uji hubungan kepatuhan pengobatan dengan derajat keparahan PJR .....	92
5.3	Hubungan baseline karakteristik sampel dengan derajat keparahan PJR .....	92
5.4	Hubungan baseline karakteristik sampel dengan kepatuhan .....	94

5.5 Uji multivariat .....	95
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>	<b>97</b>
6.1 Kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder .....	99
6.2 Kekambuhan demam reumatik akut .....	101
6.3 Skor Wilkins .....	103
6.4 Terapi penghambat ACE .....	105
6.5 Uji multivariat .....	106
6.6 Limitasi penelitian .....	106
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>107</b>
7.1 Kesimpulan .....	107
7.2 Saran .....	108
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>109</b>



**DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1	Perkiraan beban global akibat Streptokokus grup A.....	7
Tabel 2.2	Manifestasi klinis mayor dan minor demam reumatik akut.....	26
Tabel 2.3	Derajat manifestasi klinis penyakit jantung reumatik.....	28
Tabel 2.4	Kriteria Jones yang telah direvisi.....	29
Tabel 2.5	Evolusi kriteria diagnosis DRA sejak tahun 1992.....	30
Tabel 2.6	Rekomendasi regimen antibiotik untuk terapi profilaksis sekunder PJR.....	44
Tabel 2.7	Klasifikasi berbagai reaksi hipersensitivitas terhadap penisilin.	45
Tabel 2.8	Rekomendasi WHO dan Australia mengenai durasi profilaksis sekunder PJR.....	49
Tabel 2.9	Perkembangan peran ekokardiografi dalam diagnosis DRA.....	53
Tabel 2.10	Kriteria WHF untuk diagnosis ekokardiografi PJR.....	54
Tabel 2.11	Kriteria WHF mengenai regurgitasi katup patologis reumatik....	54
Tabel 2.12	Rekomendasi klasifikasi derajat keparahan regurgitasi katup mitral .....	59
Tabel 2.13	Rekomendasi klasifikasi derajat keparahan regurgitasi katup aorta .....	60
Tabel 2.14	Rekomendasi klasifikasi derajat keparahan stenosis katup mitral .....	64
Tabel 2.15	Rekomendasi klasifikasi derajat keparahan stenosis katup aorta .....	65
Tabel 5.1	Karakteristik baseline pasien PJR di poliklinik Kardiologi Anak RSSA Malang .....	90
Tabel 5.2	Hubungan kepatuhan dengan derajat keparahan PJR .....	92
Tabel 5.3	Hubungan karakteristik demografi dengan kepatuhan pengobatan .....	93
Tabel 5.4	Hubungan status gizi dengan skor Wilkins .....	93
Tabel 5.5	Hubungan karakteristik demografi dengan keparahan PJR.....	94
Tabel 5.6	Hasil uji regresi logistik .....	95



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Peta prevalensi PJR global tahun 1990 – 2013 ..... 9

Gambar 2.2 Faktor etiologi dan jalur patogenesis DRA dan PJR..... 12

Gambar 2.3 Mekanisme reaksi silang *S.pyogenes* dan protein jaringan jantung pada pasien PJR dengan kerentanan genetik..... 14

Gambar 2.4 Skema representatif respon imun terhadap infeksi *Streptococcus pyogenes*..... 15

Gambar 2.5 Gambar skematis dari spesimen patologis ventrikel kiri dengan stenosis katup mitral berat yang terdapat fusi daun katup..... 20

Gambar 2.6 Mekanisme mimikri molekular dan penyebaran epitop dalam reaksi autoimun..... 22

Gambar 2.7 Skema strategi profilaksis primordial hingga tersier pada PJR..... 36

Gambar 2.8 Mekanisme kerja penisilin dalam membunuh bakteri..... 41

Gambar 2.9 Bentuk penutupan katup mitral normal dan abnormal saat fase sistolik..... 55

Gambar 2.10 Bentuk pembukaan katup mitral normal dan abnormal saat fase diastolik..... 56

Gambar 2.11 Metode evaluasi ekokardiografi dua dimensi pada regurgitasi katup mitral..... 58

Gambar 2.12 Pengukuran rata-rata gradien tekanan transmitral pada mitral stenosis ..... 63

Gambar 2.13 Pengukuran area katup mitral dengan metode planimetri ..... 63

Gambar 2.14 Perbandingan perjalanan alamiah kelainan katup pada pasien PJR laten..... 67

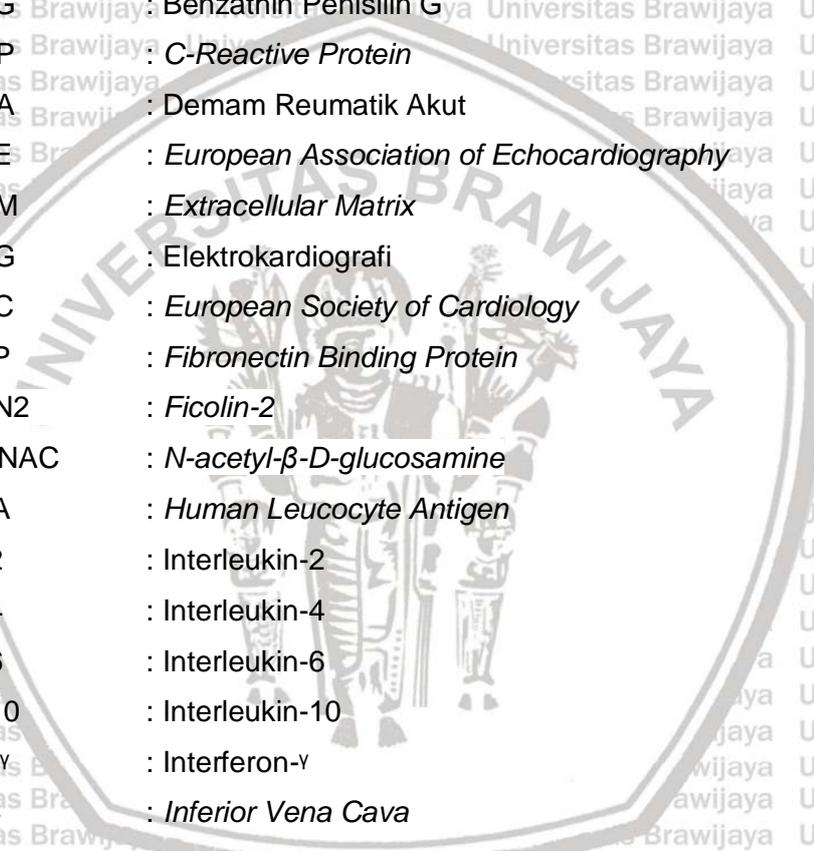
Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian..... 69

Gambar 4.1 Rancangan penelitian ..... 74

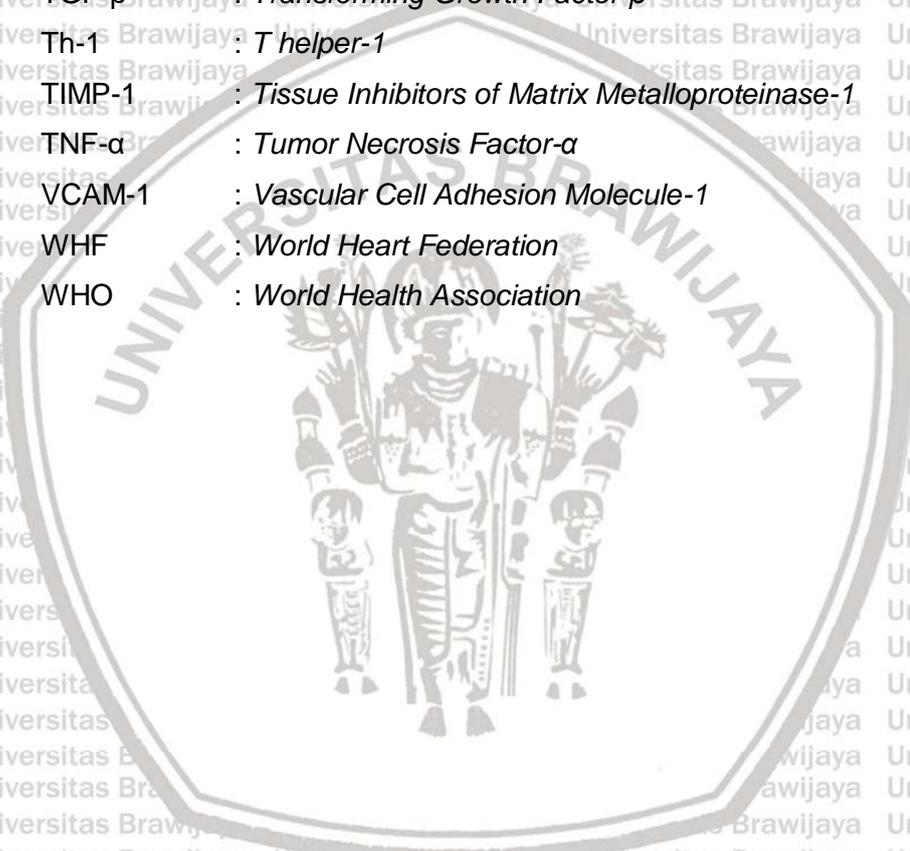
Gambar 4.2 Alur penelitian..... 87

**DAFTAR SINGKATAN**

- ACE : *Angiotensinogen Converting Enzyme*
- AHA : *American Heart Association*
- APC : *Antigen Presenting Cell*
- ASTO : *Antistreptolysin-O*
- AVA : *Aortic Valve Area*
- BNP : *Brain Natriuretic Peptide*
- BPG : *Benzathin Penisilin G*
- CRP : *C-Reactive Protein*
- DRA : *Demam Reumatik Akut*
- EAE : *European Association of Echocardiography*
- ECM : *Extracellular Matrix*
- EKG : *Elektrokardiografi*
- ESC : *European Society of Cardiology*
- FBP : *Fibronectin Binding Protein*
- FCN2 : *Ficolin-2*
- GlcNAC : *N-acetyl-β-D-glucosamine*
- HLA : *Human Leucocyte Antigen*
- IL-2 : *Interleukin-2*
- IL-4 : *Interleukin-4*
- IL-6 : *Interleukin-6*
- IL-10 : *Interleukin-10*
- INF $\gamma$  : *Interferon- $\gamma$*
- IVC : *Inferior Vena Cava*
- LED : *Laju Endap Darah*
- MBL : *Mannose Binding Lectin*
- MHC : *Major Histocompatibility Complex*
- MMP : *Matrix Metalloproteinase*
- MR : *Mitral Regurgitasi*
- MS : *Mitral Stenosis*
- MVA : *Mitral Valve Area*
- NT-ProBNP : *N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide*
- PICP : *Carboxy-terminal Propeptide of type I procollagen*



- PISA : *Proximal Isovelocity Surface Area*
- PIIINP : *N-terminal propeptide of type III procollagen*
- PJR : *Penyakit Jantung Reumatik*
- PHT : *Pressure Half-time*
- ROS : *Reactive Oxygen Species*
- Rvol : *Regurgitant Volume*
- SBHGA : *Streptokokus  $\beta$ -hemolitikus grup A*
- SPE : *Streptococcal pyrogenic exotoxins*
- TCR : *T-cell receptor*
- TGF- $\beta$  : *Transforming Growth Factor- $\beta$*
- Th-1 : *T helper-1*
- TIMP-1 : *Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinase-1*
- TNF- $\alpha$  : *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*
- VCAM-1 : *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*
- WHF : *World Heart Federation*
- WHO : *World Health Association*





## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Penyakit jantung reumatik (PJR) adalah penyakit jantung sebagai akibat adanya gejala sisa (sekuele) dari demam reumatik yang ditandai dengan terjadinya cacat katup jantung.<sup>1,2</sup> Penyakit ini terjadi akibat respon autoimun yang abnormal terhadap infeksi Streptokokus  $\beta$ -hemolitikus grup A (SBHGA) pada individu yang rentan secara genetik.<sup>3,4</sup> Demam reumatik akut ditandai oleh satu atau lebih manifestasi mayor yaitu karditis, poliartritis migran, korea, eritema marginatum, dan nodul subkutan. Karditis merupakan komplikasi DRA yang serius, ditandai dengan terjadinya lesi pada katup secara progresif dan permanen.<sup>5</sup>

Penyakit jantung reumatik tergolong penyakit yang terabaikan sehingga tidak dimasukkan sebagai masalah kesehatan serius di sebagian besar negara berkembang.<sup>6</sup> Di seluruh dunia terdapat 15,6 juta orang menderita PJR dan terdapat 470.000 kasus baru DRA.<sup>3</sup> Morbiditas PJR di seluruh dunia mencapai 5,2 juta orang per tahun dan sekitar 1,5% penderita PJR dengan karditis meninggal setiap tahunnya.<sup>4</sup>

Penyakit jantung reumatik merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang signifikan pada anak-anak di seluruh dunia.<sup>7</sup> Menurut data *Population Reference Bureau* pada tahun 2008, sekitar 80-85% anak-anak di bawah 15 tahun (sekitar 2 milyar) tinggal di daerah endemik.<sup>8</sup> Di Asia diperkirakan sekitar 1% anak-anak usia sekolah menunjukkan tanda-tanda PJR.<sup>9</sup>

Secara global, insiden DRA pada anak usia 5-14 tahun berkisar antara 300.000-350.000 per tahun.<sup>1</sup>

Demam reumatik akut umumnya diikuti dengan tingginya kekambuhan DRA dan kemudian berkembang menjadi PJR. Berdasarkan tinjauan terhadap data registri PJR di *Northern Territory* Australia antara tahun 1997 hingga 2010, ditemukan bahwa 35% pasien yang didiagnosis DRA berkembang menjadi PJR setelah 1 tahun dan bertambah hingga 51% setelah 10 tahun.<sup>10</sup>

Ekokardiografi merupakan pemeriksaan non invasif yang sensitif dan akurat untuk mendiagnosis keterlibatan katup jantung pada DRA. Ekokardiografi menjadi pilihan untuk menentukan spektrum kelainan katup pada pasien PJR sesuai dengan rekomendasi pedoman *World Heart Federation* (WHF) tahun 2012.<sup>11</sup> Ekokardiografi telah direkomendasikan oleh *National Heart Foundation Australia* dan perhimpunan kardiologi Australia dan Selandia Baru sebagai metode diagnosis dan evaluasi terpercaya pada pasien DRA dan PJR.<sup>10</sup> Sejak tahun 2001, WHO juga telah merekomendasikan penggunaan ekokardiografi pada pasien yang didiagnosis DRA walaupun tidak didapatkan tanda karditis secara klinis.<sup>4,12</sup>

Profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G (BPG) melalui suntikan intramuskular telah dikenal selama lebih dari enam dekade sebagai cara yang efektif untuk mencegah kekambuhan DRA dan mencegah berkembangnya PJR. Terapi profilaksis sekunder terbukti sangat efisien dalam eradikasi PJR di negara maju.<sup>8,13</sup> Profilaksis sekunder menggunakan penisilin menyebabkan regresi kelainan katup jantung pada sekitar 50-70% pada pasien dengan tingkat kepatuhan yang tinggi selama satu dekade pengobatan.<sup>14</sup> Rizvi *et al.* melalui studinya menunjukkan adanya tren perbaikan lesi katup PJR pada pasien yang

patuh terhadap pengobatan profilaksis sekunder dan didapatkannya tren perburukan pada pasien yang tidak patuh.<sup>15</sup>

Data-data tersebut di atas belum pernah terbukti di Indonesia. Data mengenai DRA dan PJR di Indonesia belum tersedia secara lengkap dan akurat.<sup>1</sup> Masih terdapat keterbatasan referensi dan penelitian mengenai pemeriksaan ekokardiografi pada pasien PJR anak yang mendapatkan terapi profilaksis sekunder.<sup>16</sup> Belum jelas diketahui apakah strategi profilaksis sekunder menggunakan injeksi BPG intramuskular setiap 3-4 minggu merupakan strategi yang efektif pada pasien PJR anak di Indonesia. Untuk itu diperlukan studi mengenai manfaat profilaksis sekunder dalam mencegah atau menurunkan derajat keparahan kelainan katup jantung serta pengaruh pentingnya kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder dalam mencegah berkembangnya PJR, khususnya pada pasien anak.

## 1.2. Rumusan masalah

1. Apakah terdapat perbedaan keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta antara pasien PJR anak yang patuh dan tidak patuh terhadap pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G?
2. Apakah terdapat perbedaan skor Wilkins antara pasien PJR anak yang patuh dan tidak patuh terhadap pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G?
3. Apakah terdapat perbedaan kekambuhan demam reumatik akut antara pasien PJR anak yang patuh dan tidak patuh terhadap pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G?

4. Apakah terdapat perbedaan keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta pada pasien PJR anak yang terdapat perbedaan skor Wilkins?

5. Apakah terdapat perbedaan keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta pada pasien PJR anak yang mengalami kekambuhan dan tidak mengalami kekambuhan demam reumatik akut?

### 1.3 Tujuan penelitian

#### 1.3.1 Tujuan umum

Melakukan penelitian mengenai perbedaan keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta antara pasien PJR anak yang patuh dan tidak patuh terhadap pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G.

#### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Meneliti mengenai perbedaan skor Wilkins antara pasien PJR anak yang patuh dan tidak patuh terhadap pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G.
2. Meneliti mengenai perbedaan kekambuhan demam reumatik akut pada pasien PJR anak yang patuh dan tidak patuh terhadap pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G.
3. Meneliti mengenai perbedaan keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta pada pasien PJR anak yang terdapat perbedaan skor Wilkins.
4. Meneliti mengenai perbedaan keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta pada pasien PJR anak yang mengalami kekambuhan dan tidak mengalami kekambuhan demam reumatik akut.

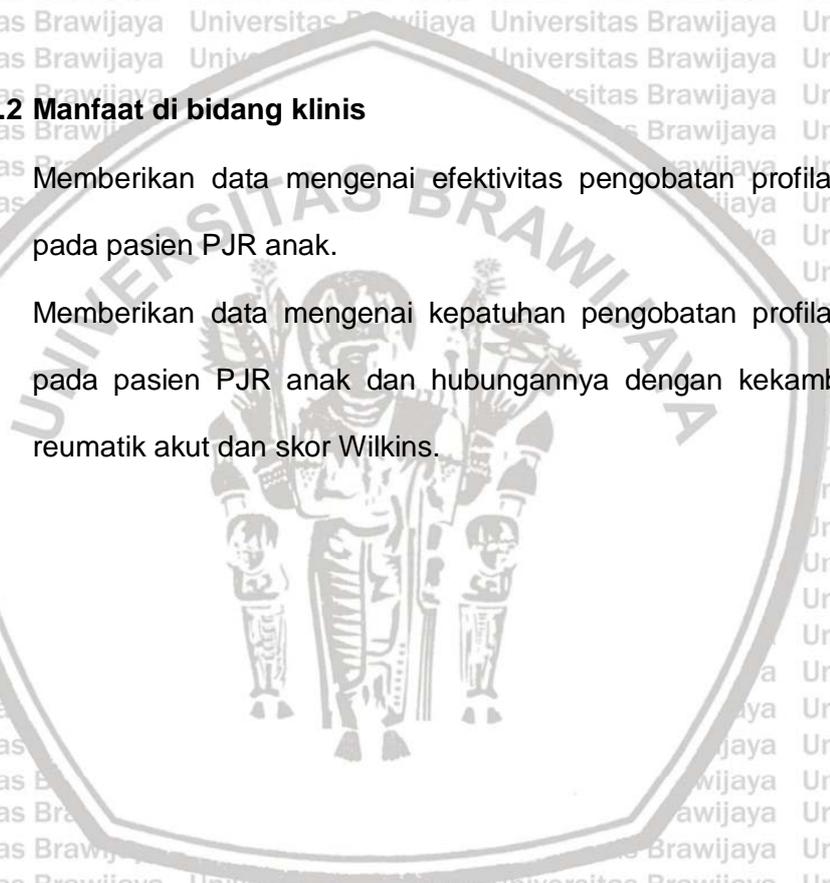
## 1.4 Manfaat penelitian

### 1.4.1 Manfaat di bidang ilmiah dan penelitian

1. Mendapatkan hasil penelitian yang berkualitas sehingga dapat dipublikasikan secara ilmiah.
2. Dapat menjadi bahan referensi bagi peneliti lain yang melakukan kajian mengenai penyakit jantung reumatik.

### 1.4.2 Manfaat di bidang klinis

1. Memberikan data mengenai efektivitas pengobatan profilaksis sekunder pada pasien PJR anak.
2. Memberikan data mengenai kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder pada pasien PJR anak dan hubungannya dengan kekambuhan demam reumatik akut dan skor Wilkins.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Penyakit jantung reumatik

##### 2.1.1 Definisi

Penyakit jantung reumatik (PJR) adalah penyakit jantung sebagai akibat adanya gejala sisa (sekuele) dari demam reumatik yang ditandai dengan terjadinya cacat katup jantung.<sup>1,2</sup> Demam reumatik akut (DRA) adalah sindroma klinis penyakit akibat infeksi kuman Streptokokus  $\beta$  hemolitikus grup A (SBHGA) pada tenggorokan yang terjadi secara akut ataupun berulang dengan satu atau lebih gejala mayor yaitu poliartritis migran akut, karditis, chorea, nodul subkutan, dan eritema marginatum.<sup>1</sup>

Kerusakan pada jantung khususnya pada katup mitral dan / atau aorta, dapat tetap ada setelah episode akut teratasi.<sup>3</sup> Penyakit jantung reumatik adalah konsekuensi jangka panjang dan sekuele dari DRA yang menyebabkan inflamasi yang terus berjalan dan terjadinya fibrosis yang mengakibatkan kelainan katup jantung.<sup>17,18</sup> Penyakit jantung reumatik menyebabkan kerusakan katup yang menetap dan berakibat terjadinya regurgitasi katup mitral dan atau regurgitasi katup aorta.<sup>3,19</sup>

Kelompok risiko tinggi adalah mereka yang tinggal di wilayah dengan angka kejadian DRA yang tinggi yaitu >30 per 100.000 penduduk per tahun pada kelompok usia 5-14 tahun atau memiliki prevalensi PJR yang tinggi yaitu >2 per 1000 untuk semua kelompok usia.<sup>3</sup>

Kelompok risiko rendah adalah mereka yang tinggal di wilayah dengan angka kejadian DRA <2 per 100.000 per tahun pada kelompok usia 5-14 tahun atau memiliki prevalensi PJR <1 per 1000 untuk semua kelompok usia.<sup>3</sup>

### 2.1.2 Epidemiologi

Rata-rata insiden DRA di dunia adalah 19 per 100.000 penduduk. Diperkirakan 336.000 kasus DRA terjadi setiap tahun pada anak-anak berusia 5-14 tahun dan lebih dari 471.000 kasus DRA terjadi pada semua kelompok umur (Burke & Chang, 2014). Kejadian DRA pada anak-anak berusia 5-14 tahun secara global bervariasi secara signifikan berdasarkan wilayah.<sup>8</sup>

**Tabel 2.1 Perkiraan beban global akibat infeksi Streptokokus grup A<sup>4</sup>**

Disease	Number of existing cases	Number of new cases each year	Number of deaths each year
Rheumatic heart disease	15.6 million	282,000*	233,000**
History of acute rheumatic fever without carditis, requiring secondary prophylaxis	1.88 million	188,000*	
RHD-related infective endocarditis		34,000	8,000
RHD-related stroke	640,000	144,000	108,000
Acute post-streptococcal glomerulonephritis	-	472,000	5,000
Invasive group A streptococcal diseases		663,000	163,000
<b>Total severe cases</b>	<b>18.1 million</b>	<b>1.78 million</b>	<b>517,000</b>
Pyoderma	111 million		
Pharyngitis		616 million	

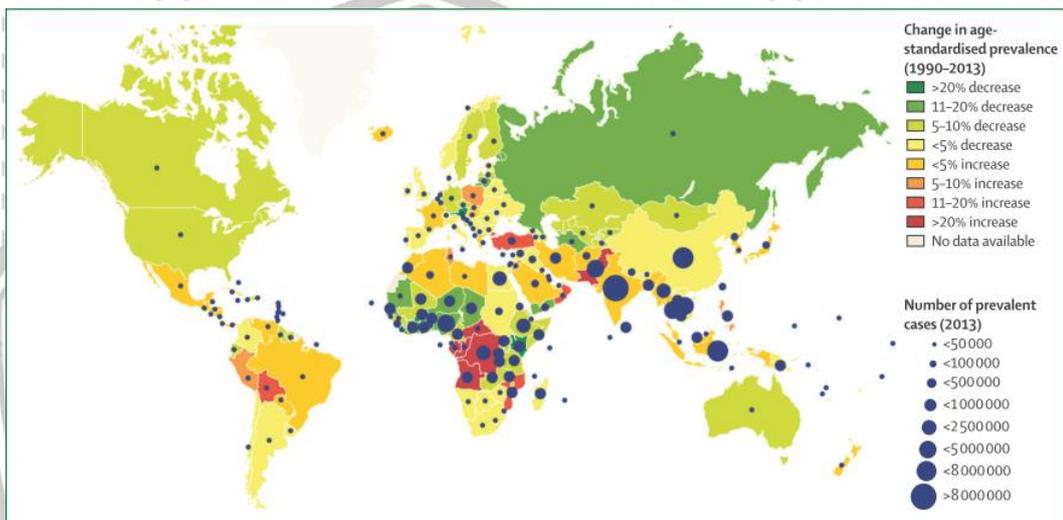
Dalam sebuah tinjauan global terkait infeksi Streptokokus grup A diperkirakan bahwa terdapat 15,6 juta orang di seluruh dunia yang menderita PJR. Terdapat sekitar 1,9 juta orang dengan riwayat DRA tanpa karditis yang masih membutuhkan terapi profilaksis.<sup>3</sup>

Afrika, Asia Selatan, dan wilayah Pasifik Barat adalah area yang paling terdampak buruk akibat PJR, mencapai 84% dari seluruh prevalensi dan 80% dari perkiraan angka mortalitas pada tahun 2015. Di wilayah Pasifik Barat, beban PJR terutama terpusat di China dan populasi pribumi di Australia, Selandia Baru, dan kepulauan Pasifik. Di wilayah Timur Tengah dan Mediterania, insiden PJR masih tinggi di negara Mesir, Sudan, dan Yaman. Namun secara keseluruhan belum terdapat data yang lengkap dan valid di sebagian besar area tersebut. Hal tersebut berarti bahwa beban akibat PJR belum terlihat sepenuhnya.<sup>2</sup>

Studi di Asia Tengah dan Selatan menyebutkan perkiraan prevalensi PJR antara 0,68 - 1,3 per 1.000 pada anak usia sekolah. Studi menggunakan ekokardiografi sebagai metode skrining PJR menunjukkan peningkatan prevalensi yang signifikan dibandingkan diagnosis klinis yaitu 21,5 kasus per 1000 anak (meningkat 10 kali lipat) di Kamboja, dan peningkatan dari 0,8 per 1.000 menjadi 20,4 per 1.000 anak sekolah di India.<sup>9</sup> Prevalensi yang tinggi di negara-negara berkembang menjadikan PJR sebagai penyakit jantung anak yang paling banyak terjadi di dunia.<sup>20</sup>

*The Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study)* adalah sebuah registri prospektif di 14 negara dengan pendapatan menengah ke bawah. Studi tersebut melibatkan 3.343 pasien dari 25 pusat di 14 negara dan dilakukan *follow up* selama 2 tahun. Tingkat mortalitas didapatkan sebesar 116,3 / 1000 pasien-tahun pada tahun pertama dan 65,4 / 1000 pasien-tahun pada tahun kedua. Usia rata-rata saat meninggal adalah 28,7 tahun. Prediktor independen mortalitas adalah kelainan katup yang berat, gagal jantung kongestif, kelas fungsional gagal jantung *New York Heart Association III / IV*, fibrilasi atrium, dan usia yang lebih tua saat dilibatkan dalam studi. Dua ratus empat (6,9%)

pasien mengalami gagal jantung kongestif baru (38,42 / 1000 pasien-tahun), 46 (1,6%) mengalami stroke atau serangan iskemik sementara (8,45 / 1000 pasien-tahun), 19 (0,6%) mengalami demam reumatik akut berulang (3,49 / 1000 pasien-tahun), dan 20 (0,7%) menderita endokarditis infektif (3,65 / 1000 pasien-tahun).<sup>21</sup>



**Gambar 2.1 Peta prevalensi PJI global tahun 1990 - 2013<sup>6</sup>**

Gambar tersebut menunjukkan pola persebaran PJI berdasarkan prevalensi di berbagai negara di dunia. Prevalensi tinggi (yang ditunjukkan oleh tanda lingkaran biru yang besar) masih terdapat di wilayah Asia Selatan, China, Afrika, Asia Tenggara, dan wilayah Pasifik.

### 2.1.3 Etiologi

Streptokokus pertama kali dinamai oleh Rosenbach pada tahun 1884 dan pola dasar hemolisis diidentifikasi oleh Schottmuller pada tahun 1903. Klasifikasi definitif dan identifikasi Streptokokus  $\beta$  hemolitikus dikembangkan oleh Lancefield pada tahun 1920-an. Bersamaan dengan itu, pola patologis Streptokokus grup A mulai diidentifikasi.<sup>23</sup>

Hubungan antara wabah penyakit Streptokokus dan DRA telah diidentifikasi pada 1800-an. Pada tahun 1931, Coburn di AS dan Collins di Inggris berhasil mengidentifikasi SBHGA sebagai agen penyebab DRA dan mempublikasikan konsep bahwa DRA merupakan respon autoimun terhadap infeksi SBHGA.<sup>23</sup>

Kuman SBHGA dapat dibagi atas sejumlah grup serologi berdasarkan pada antigen polisakarida yang terdapat di dinding sel bakteri tersebut. Tercatat saat ini lebih dari 130 serotipe M yang bertanggung jawab terhadap infeksi pada manusia. Tetapi banyak penelitian klinis, imunologis, dan epidemiologis yang membuktikan bahwa penyakit ini mempunyai hubungan dengan infeksi Streptokokus  $\beta$  hemolitik grup A, terutama serotipe M1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, dan 24.<sup>14</sup>

Bukti adanya mekanisme autoimun didukung pada tahun 1932 melalui bukti peningkatan titrasi anti streptolisin-O (ASTO) sebagai respon terhadap faringitis terkait dengan DRA.<sup>23</sup> Respon antibodi terhadap produk ekstraseluler Streptokokus dapat ditunjukkan pada hampir semua kasus DRA, dan serangan akut demam reumatik sangat berhubungan dengan besarnya respon antibodi. Diperkirakan banyak anak yang mengalami episode faringitis setiap tahunnya dan 15-20 % disebabkan oleh Streptokokus grup A dan 80 % lainnya disebabkan infeksi virus.<sup>1</sup>

Meskipun pemahaman tentang imunopatogenesis DRA telah berkembang secara substansial dalam beberapa tahun terakhir, jalur imunologis yang tepat yang menyebabkan DRA masih merupakan subjek penelitian yang terus berlangsung.<sup>23</sup> Kerentanan terhadap DRA adalah interaksi yang rumit antara faktor lingkungan, genetik individu dan karakteristik bakteri. Insiden puncak terjadi pada usia 5 - 14 tahun meskipun dapat terjadi hingga dewasa muda.<sup>23</sup>

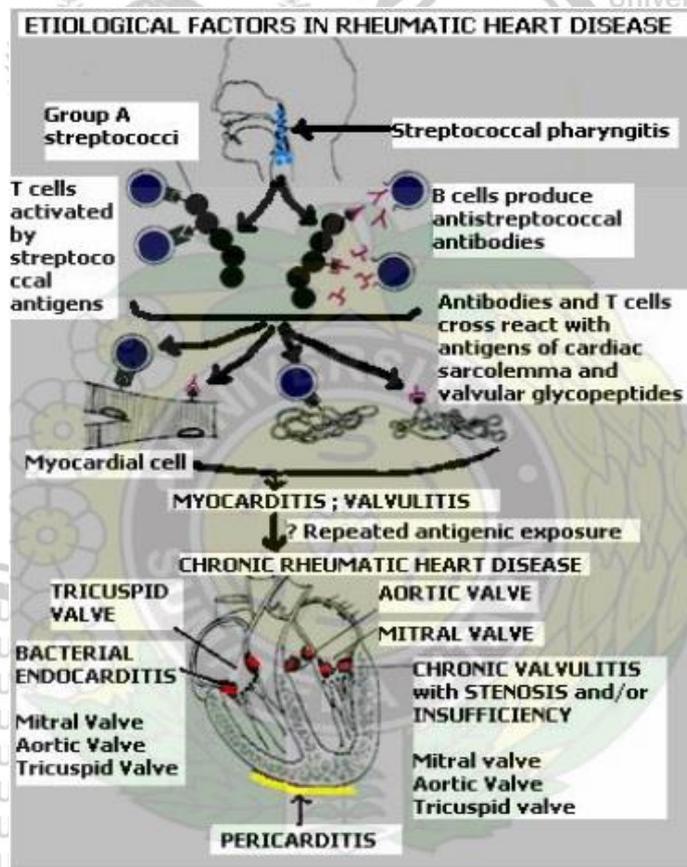
Episode pertama DRA menyebabkan seseorang rentan terkena serangan ulang. Risiko DRA setelah infeksi Streptokokus grup A meningkat hingga 60% pada orang yang memiliki riwayat episode DRA sebelumnya. Episode DRA berulang menyebabkan kerusakan kronis pada katup jantung yang disebut penyakit jantung reumatik. Penyakit jantung reumatik akan berkembang menjadi gagal jantung dan meningkatkan risiko terjadinya stroke, endokarditis, dan aritmia.<sup>23</sup>

#### **2.1.4 Patogenesis dan mekanisme kerusakan katup pada PJR**

Bakteri Streptokokus grup A harus menempel pada sel-sel permukaan faring agar dapat terjadi kolonisasi. Hal tersebut memerlukan molekul adhesi

husus yang cocok dengan protein permukaan pada sel epitel faring. Perlekatan yang kurang baik menyebabkan saliva dan *cell shedding* dengan mudah menyingkirkan Streptokokus grup A dari faring. Selain itu juga terjadi persaingan antara bakteri Streptokokus grup A dengan flora normal pada lokasi penempelan di faring. Setelah menempel, Streptokokus grup A mulai melipatgandakan diri dan menyerang sel-sel epitel. Mereka mampu menghindari respon imun *host* dengan berbagai mekanisme termasuk penghambatan fagositosis protein M.

Bakteri ini juga dilapisi kapsul yang terbuat dari asam hialuronat sehingga dapat menyamarkan diri dari pengawasan sistem imun.<sup>24</sup>



**Gambar 2.2** Faktor etiologi dan jalur patogenesis DRA dan PJR<sup>1</sup>

Infeksi SBHGA mengaktifasi sel T dan sel B. Antibodi yang dibentuk oleh sel B dan sel T menyerang glikopeptida pada katup jantung dan sarkolema otot jantung akibat reaktivitas silang dengan antigen sehingga menyebabkan terjadi kerusakan kronis katup jantung.

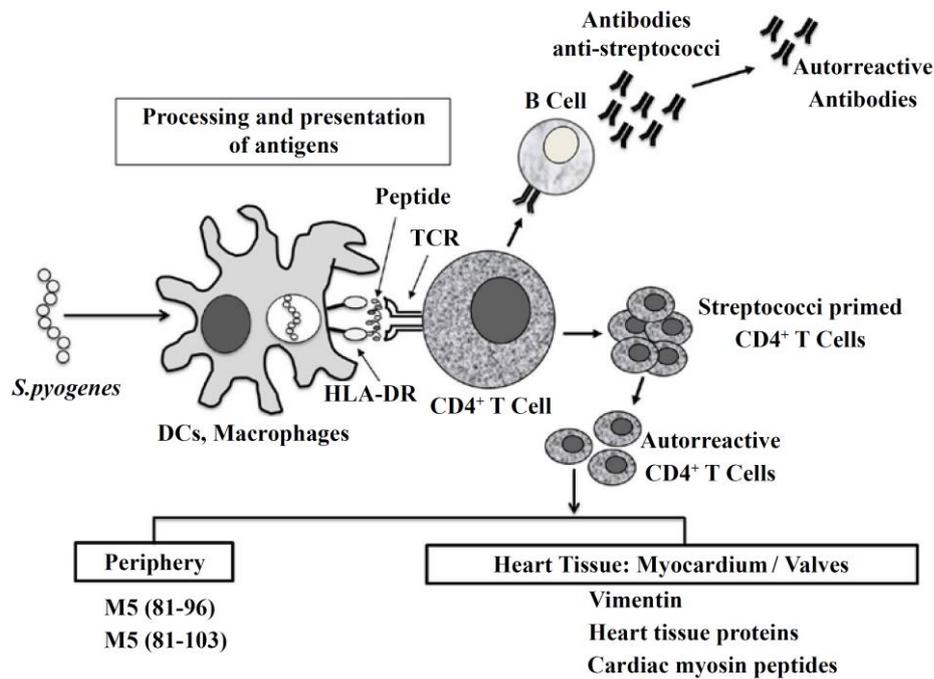
Setelah SBHGA menembus penghalang epitel, eksotoksin bakteri SBHGA akan merusak sel *host* dan memicu respon imun. *Streptococcal pyrogenic exotoxins* (SPE) menginduksi munculnya demam dan mengaktifkan sistem kekebalan tubuh.<sup>24</sup>

Respon imun pada PJR terdiri dari komponen humoral dan seluler setelah terpapar *Streptococcus pyogenes* (diklasifikasikan sebagai Streptokokus grup A berdasarkan sistem Lancefield). Mimikri antigenik dalam hubungannya dengan respon imun *host* abnormal adalah landasan patofisiologi terjadinya PJR, berdasarkan pada strain reumatogenik Streptokokus grup A yang mengenai *host* yang memiliki kerentanan genetik, serta respon imun *host* yang menyimpang.<sup>8</sup>

Beberapa strain lebih cenderung menyebabkan DRA daripada yang lain. *Streptococcus pyogenes* mengandung protein permukaan M, T, dan R, yang semuanya terkait dengan *bacterial adherence* pada sel epitel faring. Sebagian famili Streptokokus yang reumatogenik dianggap memiliki strain dengan serotipe protein M spesifik.<sup>8</sup>

Respon autoimun yang menyebabkan DRA dipicu oleh mimikri molekuler antara epitop pada patogen Streptokokus grup A dan jaringan tubuh tertentu. Mimikri molekuler terjadi antara protein M Streptokokus dengan beberapa protein jantung (miosin, laminin, dan vimentin), dan didapatkan pola pengenalan silang antara antigen dengan sel T.<sup>8</sup> Terdapat bukti bahwa antibodi terhadap jaringan katup jantung bereaksi silang dengan *N-acetyl-β-D-glucosamine* (GlcNAC) dalam karbohidrat Streptokokus grup A. Respon antibodi yang berlebihan terhadap karbohidrat Streptokokus grup A terdeteksi pada pasien dengan DRA, dan titernya tetap meningkat pada individu dengan penyakit katup mitral residual. Hal

tersebut menunjukkan dukungan terhadap konsep bahwa antibodi tersebut yang menyebabkan kerusakan pada katup.<sup>25</sup>

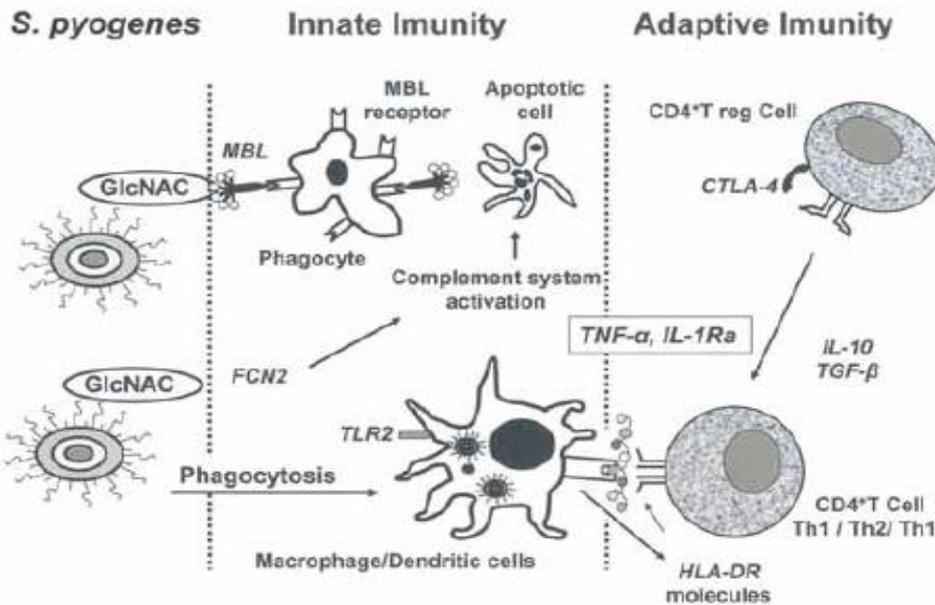


**Gambar 2.3 Mekanisme reaksi silang *S.pyogenes* dan protein jaringan jantung pada pasien PJR dengan kerentanan genetik.<sup>26</sup>**

Setelah proses fagositosis, patogen diproses oleh *Antigen Presenting Cell* (makrofag / monosit / dendritik sel). Beberapa peptida dihasilkan dan disajikan dalam kombinasi dengan molekul HLA ke sel T CD4+, mengaktifkan respon imun. Sel T perifer dan antibodi pasien PJR mengenali peptida berasal dari protein M5 setelah terjadi infeksi. Selama proses inflamasi, antibodi *anti-S.pyogenes* dan sitokin inflamasi mendukung migrasi sel T ke jaringan jantung. Sel-sel T dalam jantung mengenali protein manusia, seperti miosin, vimentin, dan protein jaringan jantung lainnya, sebagai antigen sehingga menyebabkan lesi autoimun.

Berbagai penyakit inflamasi, infeksi, dan degeneratif dapat merusak katup jantung dan fungsinya. Katup terdiri dari membran fleksibel tipis yang menutup erat untuk mencegah aliran darah balik. Ketika katup rusak, katup dapat menebal yang menyebabkan penyempitan dan menghambat aliran darah, suatu kondisi yang disebut sebagai stenosis katup. Penyakit yang merusak jaringan katup juga

mungkin mengakibatkan aliran darah retrograde, yang disebut regurgitasi atau insufisiensi katup.<sup>26</sup>



**Gambar 2.4** Skema representatif respon imun terhadap infeksi *Streptococcus pyogenes*<sup>26</sup>

Respon imun yang terlibat baik respon imun alami maupun adaptif. Sel fagosit mengikat *S. pyogenes* melalui TLR2 dan MBL dan ficolin receptor (FCN2) melalui molekul GlcNAC.

Ciri khas DRA adalah reaksi inflamasi eksudatif dan proliferatif yang melibatkan kolagen dan jaringan ikat terutama di jantung, sendi, otak, dan kulit.

Perubahan dasarnya adalah degenerasi fibrinoid dari kolagen yang ditandai dengan adanya sel Aschoff, yang merupakan sel histiosit yang dimodifikasi.

Nodul Aschoff adalah tanda patognomonis karditis reumatik. Valvulitis adalah lesi yang bertanggung jawab terhadap manifestasi klinis utama. Valvulitis ditandai oleh edema, infiltrasi seluler dari katup dan korda tendinae yang menyebabkan pembentukan veruka dan degenerasi hialin yang kemudian menyebabkan regurgitasi katup. Berikutnya terjadi fibrosis dan kalsifikasi yang akhirnya mengarah pada terbentuknya stenosis katup.<sup>25</sup>

Lesi katup pada PJR dimediasi oleh reaksi inflamasi dan reaksi autoimun.

Respon imun alami / *innate* maupun didapat / adaptif terlibat dalam perkembangan penyakit ini. Sistem imun alami merupakan tahap pertama pertahanan tubuh melawan infeksi Streptokokus grup A, yaitu dengan mengaktivasi kaskade komplemen. Sistem komplemen merupakan bagian dari sistem imun alami dan terdiri dari berbagai protein yang terlibat dalam kaskade proteolisis dan berujung pada eliminasi patogen yang menginvasi. Beberapa komponen permukaan sel bakteri bergabung dengan reseptor yang dikenali seperti *Mannose binding lectin* (MBL) atau famili ficolin. *Mannose binding lectin* merupakan protein inflamasi fase akut dan berfungsi sebagai reseptor yang mengenali patogen yang terlarut. *Mannose binding lectin* akan berikatan pada permukaan patogen dan mempunyai peran utama dalam respon imun alami melalui kemampuannya melakukan opsonisasi patogen, meningkatkan fagositosis dan aktivasi kaskade komplemen melalui jalur lectin. *N-acetyl- $\beta$ -D-glucosamine* yang terdapat pada dinding sel Streptokokus merupakan suatu ligan kuat terhadap MBL. Selama respon imun alami, maka selanjutnya akan terjadi inisiasi respon imun adaptif melalui presentasi antigen ke sel T dan sekresi sitokin.<sup>26</sup>

Terjadi rekrutmen dan infiltrasi limfosit T ke dalam lapisan endotel katup yang mengalami inflamasi, yang lebih lanjut menimbulkan inflamasi, degenerasi, dan remodeling. Hasil yang ditimbulkan meliputi neovaskularisasi, inflamasi kronis, fusi komisura, kalsifikasi, dan penebalan serta pemendekan korda pada katup atrioventrikular.<sup>27</sup>

#### 2.1.4.1 Kerentanan genetik dalam DRA dan PJR

Berbagai penelitian terhadap marker genetik telah menunjukkan bahwa ketidakseimbangan gen *Human Leucocyte Antigen* (HLA) kelas II dan gen lain secara potensial terlibat dalam perkembangan DRA dan PJR. Molekul HLA kelas II berperan penting dalam presentasi antigen kepada *T-cell receptor* (TCR) dan sebagai konsekuensinya menstimulasi respon imun selular dan humoral.<sup>28,55</sup>

Telah disebutkan bahwa MBL merupakan protein inflamasi fase akut yang berfungsi sebagai reseptor yang mengenali patogen terlarut. Varian yang berbeda dari promotor dan ekson dalam 1 regio dari gen MBL2 yang mengkode produksi MBL, telah dilaporkan pada pasien DRA / PJR. Mitral stenosis (MS) pada pasien PJR berhubungan dengan alel "A" yang mengkode produksi MBL dalam jumlah besar, sehingga pada pasien tersebut didapatkan kadar MBL serum yang tinggi, sedangkan regurgitasi aorta pada pasien PJR tampaknya berhubungan dengan alel "O". Alel O mengkode produksi MBL yang rendah, dan pada pasien tersebut didapatkan kadar MBL serum yang rendah.<sup>5</sup>

Mekanisme reaksi silang antara Streptokokus grup A dan protein jaringan jantung terjadi pada pasien PJR dengan kerentanan genetik. Penanda genetik pada penderita DRA dan PJR telah terbukti khususnya fokus studi pada *major histocompatibility complex* (MHC) dan utamanya polimorfisme HLA kelas II pada alel tertentu yang berhubungan dengan DRA dan PJR seperti yang dilaporkan pertama kali oleh Ayub. HLA kelas II terletak di kromosom 6 dan berperan dalam mengontrol respon imun. HLA-DR7 adalah alel yang paling sering muncul dengan progresivitas lesi katup. Kekuatan korelasi alel HLA kelas II berkisar antara 2,3 - 13,6 kali terhadap kejadian DRA dan PJR yang mengindikasikan pentingnya identifikasi alel untuk memprediksi progresivitas destruksi katup.<sup>29,55</sup>

Patogen diproses oleh *antigen presenting cell* (APC) (makrofag / monosit / dendritik sel) setelah proses fagositosis. Beberapa peptida dihasilkan dan disajikan dalam kombinasi dengan molekul HLA ke sel T CD4+, mengaktifkan respon imun. Sel T perifer dan antibodi pasien PJR mengenali peptida berasal dari protein M5 setelah terjadi infeksi. Selama proses inflamasi, antibodi *anti-S.pyogenes* dan sitokin inflamasi mendukung migrasi sel T primer ke jaringan jantung. Sel T dalam jantung mengenali protein manusia, seperti miosin, vimentin, dan protein jaringan jantung lainnya, sebagai antigen sehingga menyebabkan lesi autoimun.<sup>26,55</sup>

Respon imun alamiah memberikan pertahanan segera terhadap infeksi, merekrut sel-sel imun ke lokasi infeksi dan mengaktifkan sistem imun adaptif melalui presentasi antigen, produksi sitokin, dan aktivasi kaskade komplemen. Diduga bahwa adanya variasi gen yang mengkode protein yang terlibat dalam respon imun adaptif dapat mempengaruhi predisposisi terjadinya demam reumatik atau sekuelnya. Sebagai catatan, *mannose-binding lectin* (MBL) adalah pengenalan pola *collectin* adaptif, suatu protein fase akut yang diketahui memainkan peran kunci dalam pembersihan patogen. *Collectin* berikatan dengan beberapa gula pada permukaan patogen, termasuk GlcNAc yang merupakan immunoepitop utama karbohidrat dinding sel *Streptokokus* grup A yang memiliki kemiripan imunologis dengan laminin katup jantung manusia.<sup>30</sup>

Ficolin (FCN) adalah protein pengenalan pola yang terlibat dalam imunitas alamiah, yang pada saat mengikat ke pola molekul patogen spesifik pada permukaan mikroba akan memicu respon imun baik dengan terikat pada reseptor seluler *collectin* atau melalui inisiasi jalur komplemen lektin. Ficolin-2 terbukti berikatan dengan asam lipoteikoat, suatu konstituen dinding sel pada semua

bakteri Gram-positif seperti Streptokokus. Polimorfisme gen yang mengkodekan protein di atas berkaitan dengan demam reumatik dan manifestasi klinisnya.<sup>30</sup>

Sistem imun adaptif memainkan peran penting pada meluasnya radang yang mengarah pada kerusakan jaringan yang terlihat pada demam reumatik.

*Tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ) adalah salah satu sitokin proinflamasi terpenting.

Pada demam reumatik dan PJR, terdapat peningkatan kadar TNF- $\alpha$  plasma.

Produksi TNF- $\alpha$  (juga IL-1 dan IL-2) pada lesi katup pasien demam reumatik berkorelasi dengan terbentuknya nodul Aschoff. Diduga bahwa polimorfisme gen

TNF- $\alpha$  berkaitan dengan respon peradangan dengan mempengaruhi kadar sitokin, tetapi keterkaitan disequilibrium dengan MHC kelas II (keduanya terletak

pada kromosom 6) merupakan alternatif. *Transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ )

adalah protein yang mengontrol proliferasi, diferensiasi sel, dan fungsi lain pada sebagian besar sel. Diduga bahwa TGF- $\beta$  mungkin bertanggung jawab terhadap

peningkatan fibrosis katup dan kalibrasi dalam patogenesis PJR.<sup>30,55</sup>

#### 2.1.4.2 Inflamasi kronis katup jantung

Lesi katup pada PJR merupakan hasil dari inflamasi kronis dan infiltrasi sel T CD4+ dan CD8+ ke dalam katup. Lesi akut yang berulang akan

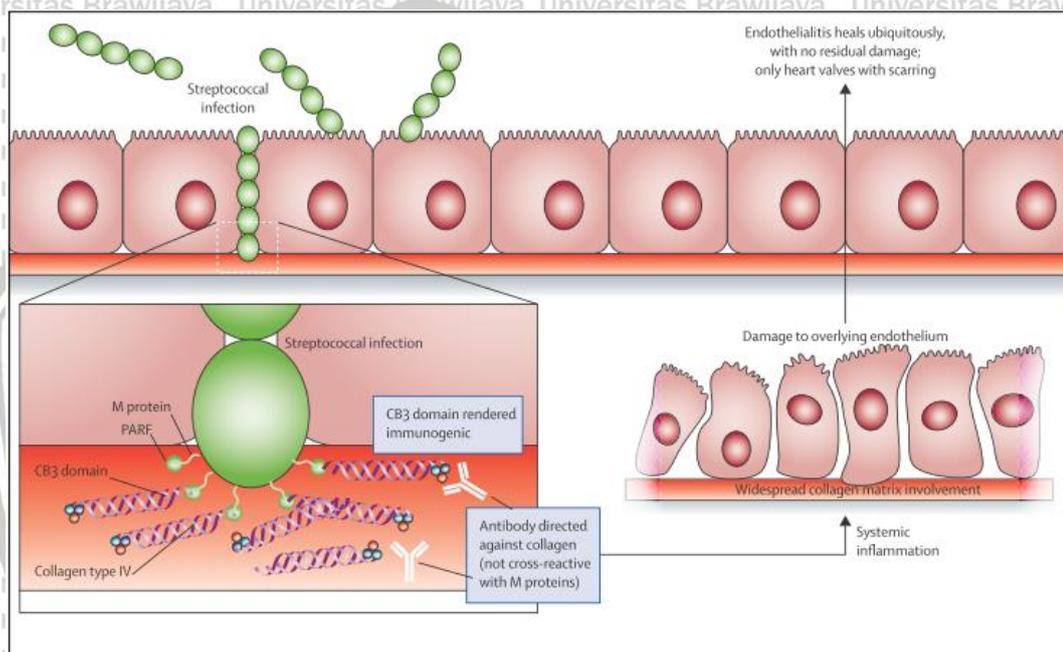
berkembang menjadi PJR, dengan deformitas katup merupakan sekuele reumatik kronis yang kebanyakan menimbulkan regurgitasi katup mitral atau

stenosis katup mitral.<sup>26</sup>

Terdapat bukti kuat terjadinya inflamasi endotel katup pada karditis reumatik akut. Beberapa sel-sel inflamasi, seperti neutrofil, makrofag, serta

limfosit T dan B, menginfiltrasi ke dalam miokardium dan katup. Sel sel tersebut masuk melalui miokardium dan katup melalui *upregulasi* ekspresi molekul adhesi.

Upregulasi molekul adhesi akan menimbulkan infiltrasi sel T ke dalam katup avaskular. Katup mengalami infiltrasi oleh sel T spesifik protein M dan menimbulkan jaringan parut pada jaringan katup jantung. Pada akhirnya penyakit katup menjadi kronis, protein-protein dalam katup seperti laminin, vimentin, dan kolagen dipresentasikan pada sistem imun dan terjadi penyebaran epitop.<sup>29</sup>



**Gambar 2.5** Gambar skematis dari spesimen patologis ventrikel kiri dengan stenosis katup mitral berat yang terdapat fusi daun katup.<sup>6</sup>

Proses penyembuhan struktur katup jantung yang tertutup oleh lapisan endotel di permukaannya menyebabkan terbentuknya jaringan parut dan mengakibatkan kerusakan permanen katup jantung pada pasien PJR.

Pada PJR, infiltrasi sel T kemungkinan terjadi setelah ikatan antara antibodi reaksi silang terhadap permukaan endotel yang menimbulkan inflamasi dan jaringan parut pada katup.<sup>28</sup> Respon imun akan berlanjut untuk menimbulkan respon Th1 dalam katup dengan menimbulkan jaringan parut.<sup>29</sup> Data menunjukkan bahwa mekanisme patogenesis karditis reumatik dimulai pada endotelium permukaan katup.<sup>31</sup> Jaringan parut menimbulkan deformitas,

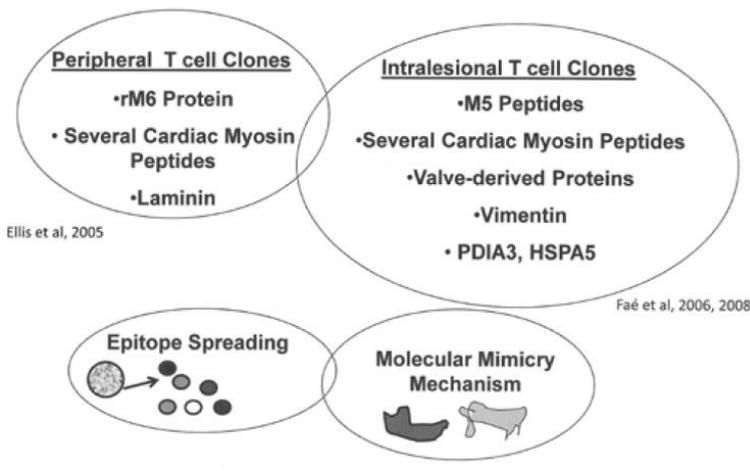
kegagalan fungsi katup, dan menimbulkan neovaskularisasi jaringan parut, dan saat terjadi reinfeksi dengan Streptokokus grup A akan memperparah kerusakan katup akibat infiltrasi selular melalui pembuluh darah dalam jaringan katup yang mengalami neovaskularisasi.<sup>29</sup>

#### 2.1.4.3 Antibodi anti Streptokokus terhadap jantung

Peran antibodi seluler pada DRA mulai diketahui 25 tahun setelah ditemukan antibodi reaktif dalam serum pasien DRA. Penelitian awal difokuskan pada reaktivitas sel T dari darah tepi pasien DRA dan PJR terhadap protein M Streptokokus, yang kemudian diikuti oleh peningkatan jumlah sel CD4+ pada tonsil dan darah perifer pasien DRA bila dibandingkan dengan subjek sehat.<sup>32</sup> Inflamasi jaringan jantung dimulai dengan perikarditis diikuti oleh miokarditis dan valvulitis, yang menyebabkan kerusakan serius pada katup jantung akibat infiltrasi antibodi autoreaktif dan limfosit T, menyebabkan pengembangan lesi katup dan mengakibatkan terjadinya PJR.<sup>26</sup>

Adanya antigen yang mirip atau identik dalam mikroba (virus, bakteri, dan patogen lainnya) memungkinkan mikroba untuk menghindari respon mekanisme *host*. Mekanisme tersebut dikenal sebagai mimikri molekular, yaitu *self antigen* dikenali setelah infeksi melalui proses reaktivitas silang.<sup>26</sup> Mimikri merupakan salah satu tipe degenerasi sel T. Mimikri pada target organ saat dimulainya penyakit menimbulkan penyakit autoimun kronis melalui penyebaran epitop. Dalam penyebaran epitop, sel T tidak mengenali epitop aslinya, melainkan mengenali epitop protein lain dari organ target yang berlangsung secara terus-menerus setelah inisiasi antigen atau eliminasi infeksi.<sup>29</sup> Pengenalan terhadap antigen bakteri dan atau *self antigen* tergantung dari presentasi antigen oleh

antigen presenting cell (APC), seperti makrofag, sel dendritik, dan limfosit B atau sel T via reseptor sel T. Pengenalan terhadap *self antigen* dimediasi oleh mekanisme penyebaran epitop yang merupakan awal dari respon imun dalam melawan patogen yang dikenali. Hal ini membangkitkan pengenalan yang lebih luas termasuk *self antigen* yang memicu amplifikasi dan diversifikasi respon autoimun.<sup>5</sup> Pada PJR, setelah infeksi tenggorokan oleh Streptokokus yang tidak tertangani dengan baik, maka *self antigen* akan dikenali oleh karena kemiripannya dengan residu asam amino *S.pyogenes* atau kemiripan strukturnya. Reaksi autoimun dapat dieksaserbasi melalui mekanisme yang disebut sebagai penyebaran epitop, di mana reaktivitas melawan antigen imun memicu pengenalan terhadap beberapa *self protein* yang menimbulkan respon imun secara luas.<sup>26</sup>



**Gambar 2.6 Mekanisme mimikri molekular dan penyebaran epitop dalam reaksi autoimun.**<sup>26</sup>

Reaksi silang antara protein M dengan protein jaringan jantung oleh sel T pada pasien DRA/ PJR menimbulkan reaksi autoimun. **Mimikri molekular**- persamaan struktur atau konformasi atau identifikasi asam amino dari self-protein dan protein *S. pyogenes* dapat menstimulasi reaksi autoimun. **Penyebaran epitop**- beberapa epitop menimbulkan bentukan antigen yang dapat dikenali, menimbulkan amplifikasi dari reaksi autoimun.<sup>3</sup>

Telah banyak penelitian difokuskan pada identifikasi epitop streptokokus yang dikenali oleh antibodi dalam serum hewan dan manusia. Identifikasi urutan

asam amino dari bagian N-terminal dari protein M pada 1980-an mengawali penemuan epitop reaktivitas silang. Mimikri molekular antara protein Streptokokus grup A dengan beberapa protein jaringan manusia menyebabkan reaksi autoimun dalam beragam fenotip penyakit. Pada PJR, katup mengalami kerusakan parah oleh reaksi autoimun humoral dan selular.<sup>32</sup>

Pengenalan peptida protein M5 oleh sel T perifer menunjukkan evolusi karditis pada pasien penyakit jantung reumatik. Di antara protein jaringan jantung, miosin merupakan protein yang paling dominan dalam miokardium. Protein ini merupakan salah satu target dari reaktivitas silang antibodi terhadap Streptokokus dan sel T. Antibodi dan limfosit T pasien PJR beserta sel-sel dari miosin atau antigen Streptokokus yang menginduksi miokarditis dan atau valvulitis dapat dikenali oleh beberapa epitop miosin jantung.<sup>26</sup>

### 2.1.5 Manifestasi klinis

Pada bulan Juni 1944, *Journal of American Medical Association (JAMA)* menerbitkan "*The Diagnosis of Rheumatic Fever*" oleh T. Duckett Jones yang kemudian dikenal luas sebagai "kriteria Jones". Kriteria ini menjadi dasar fundamental untuk diagnosis klinis demam reumatik akut.<sup>12</sup>

Gejala DRA meliputi gejala pada jantung (karditis) dan gejala di luar jantung (non karditis), yang terbagi menjadi gejala mayor dan gejala minor. Gejala mayor antara lain adalah karditis, artritis, *korea sydenham*, eritema marginatum, dan nodul subkutan. Sedangkan gejala minor antara lain artralgia, demam, pemanjangan interval PR pada EKG, dan peningkatan reaktan fase akut.<sup>33</sup>

Karditis merupakan komplikasi yang paling serius pada DRA, dan menyebabkan mortalitas tertinggi selama stadium akut penyakit. Gejala sisa

terberat DRA adalah PJR kronis yang terjadi pada individu yang rentan sebagai akibat dari berulangnya karditis reumatik atau akibat dari aliran darah balik yang merusak katup jantung dengan konsekuensi terjadinya penebalan, fibrosis, dan kalsifikasi katup jantung. Karditis merupakan satu-satunya gejala sisa dari DRA yang mengarah pada kelainan katup jantung kronis dan menyebabkan morbiditas jangka panjang.<sup>34</sup>

Pada anak-anak, frekuensi karditis 30-60% terjadi pada serangan pertama dan seringkali kelainannya berupa pankarditis, yaitu inflamasi yang mengenai perikardium, miokardium dan endokardium. Pada DRA seringkali terjadi pankarditis yang ditandai dengan perikarditis, miokarditis dan endokarditis.<sup>25</sup>

Karditis merupakan faktor prognosis yang paling penting pada DRA. Diagnosis karditis memerlukan 1 dari 4 kriteria berikut ini: bising jantung patologis, perikarditis (*friction rub*, efusi perikardium, nyeri dada, perubahan EKG), kardiomegali pada foto toraks, serta gagal jantung kongestif.<sup>4</sup> Karditis harus dicurigai pada pasien yang memiliki bising sistolik yang baru pada apeks yang disebabkan oleh regurgitasi katup mitral atau bising diastolik karena regurgitasi katup aorta. Sedangkan pada individu dengan riwayat PJR sebelumnya, adanya perubahan karakter bising jantung atau adanya bising jantung baru yang signifikan mengindikasikan timbulnya karditis.<sup>35</sup> Manifestasi umum karditis berupa regurgitasi katup. Katup yang paling sering terlibat adalah katup mitral (60%), dan kadang-kadang melibatkan katup aorta. Keterlibatan katup trikuspid dan pulmonal jarang terjadi.<sup>34</sup> Sedangkan menurut Sastroasmoro dkk., penyakit jantung reumatik terdiri dari regurgitasi katup mitral, stenosis katup mitral, regurgitasi aorta dan stenosis aorta.<sup>33</sup>

Pada sebuah studi retrospektif, MR terisolasi atau kombinasi dengan lesi katup lainnya merupakan temuan diagnosis ekokardiografi terbanyak yakni pada 59,7% pasien. Penyakit katup mitral campuran ditemukan pada 13,7% pasien, kelainan campuran katup aorta dan mitral sebanyak 23,7%, mitral stenosis murni sebanyak 25%, dan regurgitasi aorta murni sebanyak 15,3%.<sup>35</sup> Beberapa studi lain juga menunjukkan regurgitasi mitral (MR) sebagai disfungsi katup yang paling umum dengan prevalensi 56-96%, stenosis mitral (MS) terjadi pada 20-50%, regurgitasi aorta (AR) pada 19-41%, stenosis aorta (AS) pada 1-9%, regurgitasi trikuspid (TR) pada 21-40%, dengan sebagian besar pasien mengalami disfungsi katup campuran. Studi-studi tersebut juga menunjukkan bahwa penyakit katup mitral reumatik berhubungan dengan usia, yaitu pasien berusia di bawah 20 tahun memiliki dominasi kelainan MR, pasien berusia 20-40 tahun memiliki dominasi MS, sedangkan pasien berusia di atas 40 tahun didapatkan kelainan campuran MR dan MS.<sup>36</sup>

Meskipun manifestasi gejala DRA di jantung merupakan gejala terpenting yang dapat mempengaruhi prognosis jangka panjang, namun dapat pula terjadi inflamasi di luar jantung, yaitu di kulit (eritema marginatum dan nodul subkutan), di persendian (arthritis) dan di otak (*chorea sydenham*). Manifestasi di luar jantung pada DRA tidak menyebabkan kerusakan permanen, sedangkan manifestasi pada jantung dapat menyebabkan kerusakan yang bersifat permanen.<sup>4</sup>

Arthritis umumnya merupakan manifestasi klinis paling dini dari DRA. Nyeri yang dirasakan seringkali sangat berat dan bersifat *migratory* atau berpindah-pindah antar sendi, dan mempengaruhi sendi-sendi sedang hingga besar.<sup>8</sup> Sendi yang sering terlibat antara lain lutut, pergelangan kaki, siku, dan pergelangan tangan. Riwayat perbaikan yang cepat dengan pemberian salisilat atau obat anti

inflamasi nonsteroid merupakan karakteristik khas. Secara umum, artritis pada DRA akan sembuh tanpa terapi dan umumnya berlangsung hingga 4 minggu.

Tidak terjadi deformitas sendi dalam jangka panjang. Keterlibatan sendi kecil pada tangan dan kaki serta tulang belakang jauh lebih jarang terjadi pada DRA dibandingkan penyakit artritis lainnya.<sup>12</sup>

**Tabel 2.2 Manifestasi klinis mayor dan minor demam reumatik akut.**<sup>3</sup>  
*The Australian Guideline for Prevention, Diagnosis and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease 2012* memasukkan monoarthritis aseptik atau poliartralgia sebagai salah satu kriteria mayor demam reumatik yang meningkatkan sensitivitas pada populasi berisiko tinggi PJR.

Major manifestations	
<b>Carditis</b>	Usually presents clinically as an apical holosystolic murmur, with or without a mid-diastolic flow murmur, or an early diastolic murmur at the base of the heart or left sternal edge
<b>Polyarthritis</b>	Extremely painful, affecting the large joints, especially the ankles and knees, is usually asymmetrical and migratory, but can be additive  Usually responds within 3 days of starting NSAID therapy
<b>Aseptic mono-arthritis or polyarthralgia</b>	A major manifestation in high-risk group but a minor manifestation in other groups. Arthralgia that is migratory and asymmetrical, affecting large joints, is most indicative of ARF
<b>Sydenham's chorea</b>	Consists of jerky, uncoordinated movements, especially affecting the hands, feet, tongue and face, disappears during sleep  Echocardiography is essential for all patients with chorea
<b>Erythema marginatum</b>	Extremely rare, as well as difficult to detect in Aboriginal people, but highly specific for ARF  Occurs as circular patterns of bright pink macules or papules on the trunk and proximal extremities
<b>Subcutaneous nodules</b>	Rare, but-highly specific manifestations of ARF and strongly associated with carditis  Present as crops of small, round, painless nodules over the elbows, wrists, knees, ankles, Achilles tendon, occiput and posterior spinal processes of vertebrae
Minor manifestations	
<b>Fever</b>	Most manifestations of ARF are accompanied by fever  A reported recent history of fever or presenting fever of $\geq 38^{\circ}\text{C}$
<b>Elevated acute phase reactants</b>	Serum CRP level of $\geq 30$ mg/L or ESR of $\geq 30$ mm/h meets this diagnostic criterion
<b>Prolonged P-R interval</b>	If a prolonged P-R interval is detected, ECG should be repeated after 1–2 months. If it has returned to normal, ARF becomes a more likely diagnosis

CRP, C-reactive protein; ECG, electrocardiogram; ESR, erythrocyte sedimentation rate; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.

Khorea pada DRA ditandai oleh gerakan tubuh atau ekstremitas tanpa tujuan, involunter, dan non-stereotipikal. Khorea sering dikaitkan dengan kelemahan otot dan labilitas emosional. Bukti adanya infeksi Streptokokus grup A mungkin sulit didapat karena periode laten yang panjang antara timbulnya infeksi Streptokokus dengan timbulnya gejala korea.<sup>12</sup>

Eritema marginatum adalah ruam kulit yang unik, tampak sebagai ruam merah muda dengan bagian tengah yang pucat dan tepi melingkar atau serpiginoza. Ruam biasanya muncul pada tubuh dan ekstremitas bagian proksimal, dan tidak pernah muncul pada wajah. Panas dapat mencetuskan munculnya ruam tersebut dan warnanya memucat dengan tekanan pada kulit. Seperti ruam lainnya, eritema marginatum seringkali sulit dideteksi pada orang berkulit gelap.<sup>12</sup>

Nodul subkutan adalah benjolan keras dan tanpa rasa nyeri yang ditemukan pada permukaan ekstensor sendi-sendi tertentu, antara lain sendi lutut, siku, pergelangan tangan, juga pada oksiput dan sepanjang prosesus spinosus vertebra toraks dan lumbalis. Nodul lebih sering muncul pada pasien yang menderita karditis. Seperti halnya eritema marginatum, nodul subkutan hampir tidak pernah muncul sebagai satu-satunya manifestasi mayor DRA.<sup>12</sup>

Tidak didapatkan perbedaan dalam manifestasi klinis minor lainnya antara populasi berisiko rendah dan tinggi. Nilai laju endap darah dan kadar CRP yang normal mengharuskan pertimbangan ulang mengenai diagnosis DRA, karena kedua nilai tersebut hampir tidak pernah normal pada DRA kecuali pada pasien dengan gejala korea saja tanpa manifestasi mayor lainnya.<sup>12</sup>

Derajat manifestasi klinis PJR didasarkan atas temuan klinis dan ekokardiografi dan dibagi menjadi PJR ringan, sedang, dan berat. Pembagian

tersebut menjadi pedoman untuk durasi pemberian antibiotika profilaksis sekunder agar tidak terjadi serangan ulang. Profilaksis sekunder DRA dilanjutkan sampai penderita berumur 35 tahun bila termasuk kriteria PJR sedang, namun dapat diperpanjang sampai umur 40 tahun atau lebih bila tergolong PJR berat.<sup>3</sup> Perjalanan alamiah kelainan katup yang berat tanpa intervensi yang tepat adalah terjadinya gagal jantung berat.<sup>8</sup> Okello *et. al.* dalam sebuah studi kohort di Uganda menemukan bahwa pasien PJR yang tercatat sebagai kasus baru sejumlah 90% di antaranya telah mengalami gejala kardiovaskular dan hampir 50% mengalami komplikasi. Gagal jantung kongestif (gagal jantung kanan dan kiri) adalah komplikasi dengan persentase tertinggi.<sup>17,37</sup>

**Tabel 2.3 Derajat manifestasi klinis penyakit jantung reumatik.<sup>3</sup>**

Kriteria	Diagnosis
<b>Bukan PJR</b>	Tidak ada perubahan patologis regurgitasi mitral atau aorta, tetapi mungkin terdapat perubahan morfologi katup mitral atau aorta pada saat ekokardiografi.
<b>PJR ringan</b>	Adanya regurgitasi mitral atau aorta ringan secara klinis saat ekokardiografi, tanpa bukti klinis gagal jantung dan pembesaran ruang jantung pada saat ekokardiografi.
<b>PJR sedang</b>	Adanya lesi katup pada tingkat keparahan sedang secara klinis (misalnya pembesaran jantung ringan-sedang dan atau gagal jantung ringan-sedang) atau pada saat ekokardiografi. Regurgitasi mitral ringan bersamaan dengan regurgitasi aorta ringan secara klinis atau pada ekokardiografi. Stenosis mitral atau aorta tingkat ringan atau sedang.
<b>PJR berat</b>	Adanya lesi pada katup pulmonal atau katup trikuspid yang berdampingan dengan lesi katup jantung kiri. a. Adanya lesi katup dengan tingkat keparahan berat secara klinis (misalnya pembesaran jantung tingkat sedang hingga berat atau gagal jantung) atau pada ekokardiografi. b. Melakukan operasi jantung akibat PJR pada masa akan datang atau sebelumnya.

### 2.1.6 Kriteria diagnosis

Jones pada tahun 1944 membuat kriteria diagnosis klinis DRA yang kemudian mengalami revisi dan modifikasi hingga dipakai sebagai acuan sampai

saat ini. Kriteria Jones memasukkan manifestasi mayor yaitu karditis, artritis, nodul subkutan, eritema marginatum, dan *khorea sydenham*, serta manifestasi minor meliputi demam, artralgia, leukositosis, peningkatan LED atau CRP serta pemanjangan interval PR pada EKG.<sup>2</sup>

**Tabel 2.4 Kriteria Jones yang telah direvisi<sup>12</sup>**

A. For all patient populations with evidence of preceding GAS infection	
Diagnosis: initial ARF	2 Major manifestations or 1 major plus 2 minor manifestations
Diagnosis: recurrent ARF	2 Major or 1 major and 2 minor or 3 minor
B. Major criteria	
Low-risk populations*	Moderate- and high-risk populations
Carditis†	Carditis
• Clinical and/or subclinical	• Clinical and/or subclinical
Arthritis	Arthritis
• Polyarthritis only	• Monoarthritis or polyarthritis
	• Polyarthralgia‡
Chorea	Chorea
Erythema marginatum	Erythema marginatum
Subcutaneous nodules	Subcutaneous nodules
C. Minor criteria	
Low-risk populations*	Moderate- and high-risk populations
Polyarthralgia	Monoarthralgia
Fever (≥38.5°C)	Fever (≥38°C)
ESR ≥60 mm in the first hour and/or CRP ≥3.0 mg/dL§	ESR ≥30 mm/h and/or CRP ≥3.0 mg/dL§
Prolonged PR interval, after accounting for age variability (unless carditis is a major criterion)	Prolonged PR interval, after accounting for age variability (unless carditis is a major criterion)

ARF = demam rematik akut; CRP = protein reaktif C; ESR = laju endap darah; GAS = Streptokokus grup A. Populasi risiko rendah adalah populasi dengan insiden DRA ≤2 per 100.000 anak usia sekolah atau prevalensi PJR seluruh usia ≤1 per 1000 penduduk per tahun.

*World Health Organization* merekomendasikan penggunaan kriteria Jones yang telah diperbarui untuk diagnosis DRA serangan pertama dan serangan ulang, dengan atau tanpa PJR. *World Health Organization* merekomendasikan untuk menggunakan minimal 2 kriteria minor ditambah dengan bukti infeksi Streptokokus grup A sebelumnya pada DRA serangan ulang pasien yang telah mengalami PJR. Pada penderita dengan gejala *korea sydenham* dan *indolent*

karditis, antibodi terhadap Streptokokus grup A kemungkinan telah kembali ke nilai normal, sehingga pada kedua kondisi tersebut kriteria ini dapat diabaikan.<sup>2,33,35</sup>

Diagnosis DRA ditegakkan berdasarkan ditemukannya 2 kriteria mayor, atau 1 kriteria mayor dan 2 kriteria minor, yang didukung oleh bukti adanya infeksi Streptokokus  $\beta$  hemolitik grup A sebelumnya.<sup>2</sup>

Secara universal, manifestasi mayor yang paling sering muncul saat episode pertama DRA adalah karditis (50% - 70%), diikuti dengan artritis (35% - 66%), korea (10% - 30%), nodul subkutan (0% -10%), dan eritema marginatum (<6%).<sup>12</sup>

**Tabel 2.5 Evolusi kriteria diagnosis DRA sejak tahun 1992<sup>3</sup>**

Manifestation	AHA 1992	WHO 2003	Australia 2006		Australia 2012	
			High risk	Low risk	High risk	Low risk
Carditis	Major	Major	Major		Major	
Subclinical carditis	n/a	n/a	Major		Major	n/a
Prolonged P-R interval	Minor	Minor	Minor		Minor	
Polyarthrititis	Major	Major	Major		Major	
Polyarthralgia	Minor	Minor	Major	Minor	Major	Minor
Aseptic mono-arthritis			Major	Minor	Major	Minor
Monoarthralgia			n/a	n/a	Minor	n/a
Subcutaneous nodules	Major	Major	Major		Major	
Sydenham's chorea	Major	Major	Major		Major	
Erythema marginatum	Major	Major	Major		Major	
Fever	Minor	Minor	Minor		Minor	
Inflammatory markers	Minor	Minor	Minor		Minor	
Evidence of recent streptococcal infection	Required	Required	Required		Required	

Bukti infeksi Streptokokus grup A berupa titer antibodi terhadap Streptokokus sangat penting dalam mengkonfirmasi diagnosis DRA. Tes yang

paling umum digunakan adalah titer antistreptolisin-O (ASTO) plasma dan titer antideoksiribonuklease B (anti-DNase B). Referensi nilai abnormal untuk titer antibodi ini bervariasi sesuai dengan usia dan tingkat infeksi Streptokokus.<sup>14</sup> Interpretasi hasil serologi Streptokokus mungkin sulit dilakukan pada populasi yang tergolong endemis infeksi Streptokokus grup A. Pada kondisi tersebut, hasil tes antibodi Streptokokus yang negatif dapat membantu menyingkirkan infeksi yang baru terjadi, tetapi hasil tes positif tidak selalu membuktikan adanya infeksi dalam beberapa bulan terakhir.<sup>12</sup>

*American Heart Association* tahun 2015 memberikan panduan beberapa hal yang dapat diterima sebagai bukti adanya infeksi Streptokokus grup A sebelumnya:<sup>12</sup>

- a. Meningkatnya titer anti streptolisin-O atau antibodi Streptokokus lainnya (anti-DNase B) melalui pemeriksaan tunggal atau serial (Kelas rekomendasi I, level bukti B). Peningkatan titer melalui pemeriksaan serial adalah bukti yang lebih baik daripada hasil titer pemeriksaan tunggal.
- b. Kultur tenggorokan positif untuk Streptokokus  $\beta$  hemolitik grup A. (Kelas rekomendasi I, level bukti B).
- c. Tes rapid antigen Streptokokus grup A yang positif pada anak dengan presentasi klinis yang menunjukkan probabilitas pretes tinggi faringitis akibat Streptokokus. (Kelas rekomendasi I, level bukti B).

Tes yang paling umum dipakai adalah ASTO plasma dan titer anti-DNase B. Data sebelumnya menunjukkan bahwa kenaikan titer ASTO terjadi pada 75-80% faringitis Streptokokus grup A yang tidak diobati, dan dimasukkannya hasil titer anti-DNase B meningkatkan sensitivitas pengujian. Titer ASTO serum

biasanya naik dalam 1-2 minggu dan mencapai nilai maksimal sekitar 3-6 minggu setelah infeksi. Sedangkan titer anti-DNase B serum bisa memakan waktu hingga 6-8 minggu untuk mencapai nilai maksimal.<sup>3,56</sup>

Tingkat penurunan antibodi ini sangat bervariasi, dengan titer ASTO mulai turun dalam 6-8 minggu dan titer anti-DNase B mulai turun 3 bulan setelah infeksi. Dengan tidak adanya infeksi ulang, titer ASTO biasanya mendekati angka pra infeksi setelah 6-12 bulan, sedangkan titer anti-DNase B tetap tinggi dalam waktu lebih lama.<sup>3,56</sup>

Rekomendasi yang ideal adalah titer diperiksa saat fase akut dan diulang lagi saat fase pemulihan. Hasil positif didefinisikan sebagai kenaikan titer dua kali lipat atau lebih. Namun, peningkatan titer serum melalui pemeriksaan serial tidak selalu terjadi. Demam reumatik akut terjadi setelah periode laten, sehingga titer kemungkinan sudah mencapai nilai puncak atau mendekati nilai puncak ketika diperiksa. Oleh karena itu jika hanya tersedia spesimen tunggal, maka hasil titer di atas ambang nilai normal pada pemeriksaan awal sudah cukup sebagai bukti dugaan infeksi Streptokokus grup A sebelumnya.<sup>3,56</sup>

Semua kasus yang dicurigai DRA harus menunjukkan peningkatan tes serologi Streptokokus. Jika titer awal berada di atas ambang nilai normal, tidak perlu mengulangi tes serologi. Jika titer awal berada di bawah ambang nilai normal sesuai usia, maka tes harus diulang 10-14 hari kemudian.<sup>3</sup>

### 2.1.7 Tata laksana

Dalam beberapa hari pertama setelah gejala klinis, prioritas utama adalah menegakkan diagnosis. Semua pasien dengan kecurigaan DRA (episode pertama atau rekurensi) harus dirawat di rumah sakit setelah timbulnya gejala.<sup>3</sup>

Untuk memastikan eradikasi bakteri Streptokokus maka harus dilakukan pengobatan dengan injeksi tunggal BPG intramuskular (1.200.000 U atau 600.000 U) atau penisilin V oral (250 mg dua kali sehari pada anak-anak, 500 mg dua kali sehari pada remaja dan dewasa) selama 10 hari. Pasien yang memiliki alergi penisilin dapat diobati menggunakan eritromisin oral. Roksitromisin tidak direkomendasikan karena kurang efektif dalam memberantas Streptokokus grup A dari saluran pernapasan bagian atas.<sup>3</sup>

Salisilat (aspirin) direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama karena bukti yang luas mengenai efektivitasnya dalam kasus DRA. Terapi anti inflamasi harus dimulai pada pasien dengan artritis atau artralgia berat sesegera mungkin setelah diagnosis DRA.<sup>3</sup>

Dalam sebuah uji coba terkontrol telah ditunjukkan bahwa artritis DRA memberikan respon yang dramatis terhadap pemberian salisilat atau terapi anti inflamasi non steroid lainnya dalam waktu beberapa jam hingga 3 hari. Jika gejala tidak membaik secara signifikan dalam 3 hari sejak dimulainya terapi anti inflamasi, maka diagnosis selain DRA harus dipertimbangkan.<sup>3</sup>

Obat anti-inflamasi non-steroid dapat mengurangi nyeri artritis, artralgia dan demam reumatik. Parasetamol dan kodein direkomendasikan sebagai terapi awal untuk menghilangkan nyeri sampai didapatkan konfirmasi diagnosis. Kortikosteroid kadang-kadang digunakan untuk karditis berat, meskipun tidak ada bukti bahwa pemberian kortikosteroid akan memberikan perbaikan dalam jangka panjang.<sup>3</sup>

Durasi pengobatan ditentukan oleh respon klinis dan perbaikan penanda inflamasi (LED dan CRP). Sebagian besar pasien membutuhkan terapi anti inflamasi sekitar 1-2 minggu yang dapat dihentikan setelah 2 minggu jika tidak

ada keluhan nyeri disertai perbaikan penanda inflamasi. Pada sebagian pasien, nyeri sendi dapat kambuh setelah penghentian pengobatan (disebut fenomena *rebound*) dan dapat diobati dengan terapi anti inflamasi lainnya.<sup>3</sup>

Sebagian pasien masih terdapat gejala atau peningkatan penanda inflamasi setelah terapi 2 minggu sehingga memerlukan terapi anti inflamasi hingga 6 minggu. Dalam kasus seperti itu, dosis anti inflamasi seringkali dapat diturunkan setelah 1-2 minggu awal. Sebagian besar episode DRA mereda dalam 6 minggu dan 90% sembuh dalam 12 minggu. Sekitar 5% pasien memerlukan terapi anti inflamasi hingga 6 bulan atau lebih.<sup>3</sup>

*Khorea sydenham* adalah gejala yang dapat sembuh spontan. Sebagian besar sembuh dalam beberapa minggu dan hampir semua kasus sembuh dalam 6 bulan, meskipun pada beberapa kasus yang jarang dapat berlangsung selama 2-3 tahun. *Khorea* yang ringan atau sedang tidak memerlukan perawatan khusus selain istirahat dan lingkungan yang tenang. Stimulasi berlebihan atau stres dapat memperburuk gejala. Rawat inap dipertimbangkan jika terdapat gerakan yang mengganggu dan menempatkan pasien tersebut pada risiko cedera atau sangat menyulitkan bagi pasien dan keluarganya. Imunoglobulin intravena tidak dianjurkan kecuali untuk *khorea* refrakter yang berat.<sup>3</sup>

Glukokortikoid dapat dipertimbangkan untuk pasien gagal jantung di mana operasi jantung tidak diindikasikan. Pada pasien dengan gagal jantung yang berat, glukokortikoid dan penghambat ACE dapat diberikan terutama jika terdapat regurgitasi aorta. Digoksin biasanya digunakan untuk pasien dengan fibrilasi atrium. Penggunaan penghambat beta pada gagal jantung akibat karditis akut tidak dianjurkan karena belum didapatkan bukti yang cukup.<sup>3</sup>

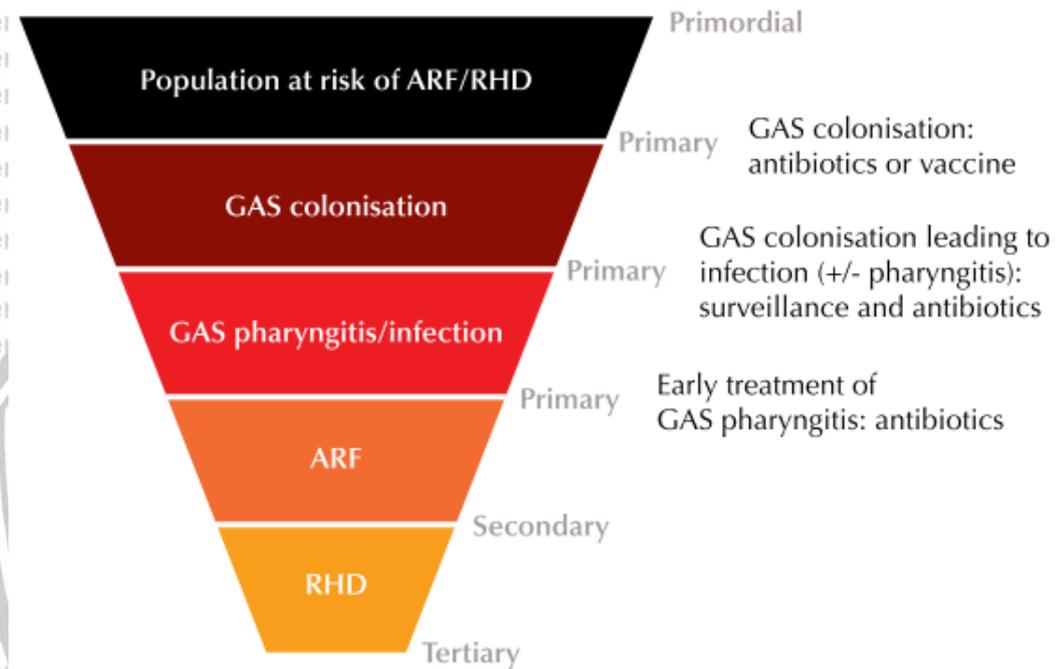
Jika glukokortikoid digunakan, maka obat pilihannya adalah prednison oral atau prednisolon (1-2 mg/kg/hari, hingga dosis maksimal 80 mg sekali sehari atau dalam dosis terbagi). Metil prednisolon intravena dapat diberikan dalam kasus yang sangat parah. Jika pengobatan hanya diperlukan selama  $\leq 1$  minggu, maka obat dapat langsung dihentikan ketika gagal jantung dan penanda inflamasi telah membaik. Untuk penggunaan yang lebih lama (biasanya tidak lebih dari 3 minggu), dosis diturunkan 20–25% setiap minggu.<sup>3</sup>

Pembedahan biasanya ditunda sampai radang aktif mereda. Ruptur daun katup atau korda tendinae jarang menyebabkan regurgitasi berat yang memerlukan operasi darurat. Operasi tersebut dapat dilakukan meskipun risikonya lebih tinggi dibandingkan bila radang aktif telah mereda. Operasi penggantian katup (*valve replacement*) lebih dipilih daripada perbaikan katup (*valve repair*) selama episode akut karena kesulitan teknis operasi memperbaiki jaringan yang rapuh dan meradang.<sup>3</sup>

### 2.1.8 Metode profilaksis PJR

Cannon *et al.* membuat sebuah *multi-state model* PJR berdasarkan data registri PJR di Wilayah Utara Australia dalam periode waktu 1999 – 2012 yang tergolong kelompok risiko tinggi PJR. Keparahan penyakit dari waktu ke waktu, operasi, dan kematian dievaluasi pada 591 pasien. Dari 96 (16,2%) pasien dengan PJR derajat berat saat diagnosis, 50% dilakukan operasi katup dalam 2 tahun, dan 10% meninggal dalam 6 tahun. Pasien yang didiagnosis PJR derajat sedang, memiliki kemungkinan yang sama untuk regresi penyakit dan progresivitas dari waktu ke waktu. Pasien PJR derajat ringan saat diagnosis adalah yang paling stabil, dengan 64% di antaranya tetap derajat ringan setelah

10 tahun, namun 11,4% berkembang menjadi PJR derajat berat dan setengahnya memerlukan pembedahan.<sup>38</sup> Model mengenai perjalanan progresivitas PJR tersebut menunjukkan pentingnya profilaksis untuk mencegah berkembangnya lesi katup menjadi berat.



**Gambar 2.7 Skema strategi profilaksis primordial hingga tersier pada PJR.<sup>3</sup>** Skema strategi profilaksis mulai primordial hingga tersier akan menurunkan insiden PJR secara signifikan. Dimulai dari mengenali populasi berisiko tinggi, mencegah kolonisasi dan infeksi bakteri SBHGA, dan profilaksis jangka panjang terhadap pasien yang terkena DRA atau yang terdiagnosis PJR.

Pencegahan penyakit dapat dilakukan pada sejumlah tingkatan yang berbeda. Pencegahan primordial dan primer bertujuan untuk menghentikan penyakit yang terjadi di level pertama, sedangkan pencegahan sekunder dan tersier bertujuan untuk membatasi progresivitas dan mengurangi konsekuensi dari penyakit yang sudah ada.<sup>3</sup>

### **Profilaksis primordial**

Pencegahan primordial bertujuan untuk menghentikan perkembangan faktor risiko penyakit dalam suatu populasi. Dalam kasus DRA dan PJR, pencegahan primordial berarti mencegah penularan infeksi Streptokokus grup A melalui penerapan tindakan yang menargetkan kondisi lingkungan, ekonomi, sosial dan perilaku, pola hidup yang diketahui dapat meningkatkan risiko infeksi Streptokokus grup A.<sup>3</sup>

Studi sejak tahun 1940-an di Amerika Serikat, Inggris dan Selandia Baru menunjukkan bahwa DRA terkait dengan penghasilan yang rendah dan kepadatan penduduk. Terdapat bukti penurunan dramatis DRA dan PJR pada populasi yang mengalami peningkatan kondisi sosial ekonomi dan lingkungan. Hal tersebut telah terlihat di Australia, Selandia Baru dan negara-negara berpenghasilan tinggi lainnya selama 50 hingga 150 tahun terakhir. Berkurangnya beban penyakit ini memberi arti bahwa DRA tidak lagi endemik di sebagian besar negara maju dan terbatas pada kasus sporadis dan wabah yang jarang terjadi. Perkembangan tersebut menunjukkan bahwa faktor-faktor demografis, sosial ekonomi dan lingkungan berperan penting dalam berkembangnya DRA dan PJR.<sup>3</sup>

### **Profilaksis primer**

Streptokokus grup A berkaitan dengan 37% infeksi tenggorokan dan 82% infeksi kulit. Belum jelas mengenai peran Streptokokus lain, seperti Streptokokus grup C dan Streptokokus grup G, dalam patogenesis DRA dan PJR. Pencegahan utama DRA dan PJR melalui penanganan infeksi Streptokokus grup A harus memprioritaskan populasi berisiko tinggi. Di Australia, populasi tersebut termasuk

penduduk asli Aborigin dan selat Torres, Maori, penduduk Pasifik dan kemungkinan imigran dari negara lain dengan tingkat DRA dan PJR yang tinggi.<sup>3</sup>

Sebuah studi prospektif yang dilakukan di China selatan menunjukkan bahwa anak-anak usia sekolah tanpa gejala klinis dengan hasil kultur tenggorokan positif, yang kemudian diberikan terapi penisilin atau eritromisin, memiliki prevalensi dan insiden faringitis Streptokokus grup A yang lebih rendah. Walaupun tidak terdapat laporan mengenai angka kejadian DRA, penelitian ini memberikan bukti bahwa pengendalian kolonisasi Streptokokus grup A dapat mengurangi kejadian faringitis akibat Streptokokus grup A.<sup>3</sup>

Namun sebuah studi oleh Mc Issac *et al.* tentang validasi skor Centor yang dimodifikasi pada kasus faringitis (yang mencakup suhu, tidak adanya batuk, pembengkakan / nyeri kelenjar getah bening serviks anterior, pembengkakan tonsil atau eksudat dan usia) menghasilkan probabilitas pretes Streptokokus grup A pada pasien usia 3-17 tahun hanya sebesar 34%. Kegunaan sistem penilaian klinis semacam ini dalam membedakan faringitis Streptokokus grup A dan non Streptokokus grup A pada populasi risiko tinggi masih terbatas.<sup>3</sup>

Secara keseluruhan, saat ini belum terdapat bukti konsisten yang mendukung program terstruktur yang berfokus pada pengobatan dini faringitis Streptokokus grup A yang terbukti efektif dalam pencegahan primer DRA pada populasi risiko tinggi.<sup>3</sup>

Vaksin adalah metode profilaksis primer yang sedang dikembangkan. Penelitian berfokus pada target di berbagai regio protein M. Para peneliti telah menyelesaikan uji coba fase 2 vaksin multivalen protein tipe M pada orang dewasa, dan telah dilaporkan bukti keamanan dan imunogenisitasnya. Namun,

sebagian besar penelitian tentang vaksin mengambil sampel strain Streptokokus di daerah berisiko rendah seperti Amerika Utara. Vaksin yang menggunakan antigen yang diawetkan dari berbagai area populasi akan menjadi solusi terbaik.<sup>8</sup>

### **Profilaksis sekunder**

Pencegahan sekunder demam reumatik didefinisikan sebagai pemberian antibiotik spesifik secara kontinu pada pasien dengan serangan demam reumatik sebelumnya atau penyakit jantung reumatik yang telah terdokumentasi.

Tujuannya adalah mencegah kolonisasi atau infeksi pada saluran pernapasan bagian atas oleh Streptokokus  $\beta$  hemolitikus grup A dan mencegah terjadinya serangan berulang demam reumatik. Profilaksis sekunder diwajibkan bagi semua pasien PJR, baik yang memiliki kelainan katup reumatik residual maupun tidak.<sup>3,4</sup>

Bukti empiris mengenai profilaksis berasal dari Amerika Serikat, di mana Bland dan Jones melakukan studi kohort terhadap 1000 pasien berusia muda (usia <20 tahun) yang didiagnosis demam reumatik, khorea atau PJR antara tahun 1921 hingga 1931. Tindak lanjut pada 10 dan 20 tahun mengungkapkan adanya hubungan yang kuat antara jumlah kekambuhan DRA dan mortalitas.

Demikian pula, studi kohort di Swedia pada lebih dari 500 anak di awal 1950-an menunjukkan korelasi yang erat antara jumlah episode DRA dan proporsi yang berkembang menjadi PJR.<sup>23</sup>

*American Heart Association* pertama kali merekomendasikan regimen antibiotik untuk profilaksis sekunder terhadap DRA pada tahun 1955. Pedoman serupa telah dikeluarkan oleh WHO, WHF dan banyak organisasi nasional di berbagai negara. Terdapat beberapa perubahan substantif dalam pedoman profilaksis sekunder dibandingkan naskah aslinya. Namun antibiotik lini pertama

yang digunakan sebagai profilaksis sekunder tetap tidak berubah selama enam dekade.<sup>23</sup>

Saat ini pemberian injeksi BPG setiap empat minggu adalah pengobatan pilihan, kecuali pada pasien berisiko tinggi yang direkomendasikan pemberian BPG setiap tiga minggu. Namun, manfaat pemberian injeksi BPG setiap tiga minggu disertai dengan semakin sulitnya mencapai kepatuhan pengobatan yang baik dari pasien.<sup>23</sup>

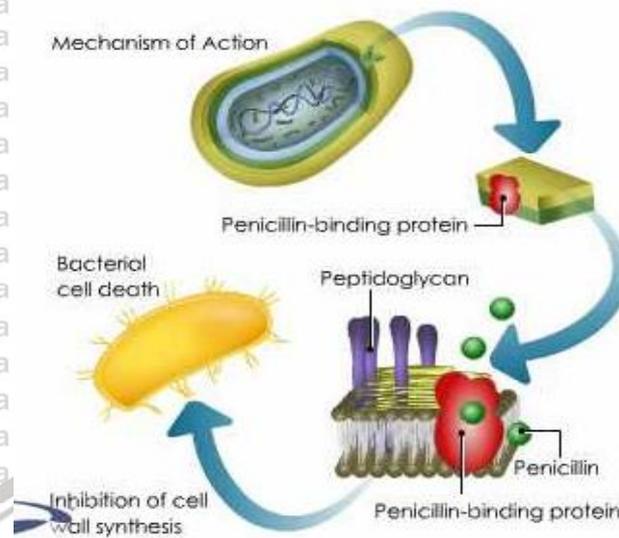
Penisilin oral adalah alternatif dari BPG untuk profilaksis sekunder pada pasien yang menolak injeksi BPG intramuskular, meskipun kurang efektif dibandingkan BPG dalam mencegah infeksi Streptokokus grup A dan kekambuhan DRA.<sup>23</sup>

## 2.2 Profilaksis sekunder dengan Benzathin penisilin G

### 2.2.1 Struktur kimia dan cara kerja penisilin

Penisilin adalah senyawa beta-laktam yang mengandung nukleus cincin asam 6-animopenisilanik (beta laktam dan tiazoldine) dan rantai samping cincin lainnya.<sup>39</sup> Penisilin merupakan agen antibakteri yang berasal dari jamur. Antibiotik lain yang memiliki karakteristik struktur beta-laktam seperti penisilin adalah sefalosporin, karbapenamine, dan monobaktam.<sup>40</sup>

Penisilin G ditemukan oleh Alexander Fleming pada tahun 1920-an dan dikembangkan oleh para peneliti lain seperti Ernst Chain, Edward Abraham, Norman Heatley dan Howard Florey pada tahun 1945. Penisilin G memiliki spektrum yang sempit, hanya bakteri Gram positif (streptokokus) dan beberapa bakteri Gram negatif seperti *Treponema pallidum*, dan meningokokus yang sensitif.<sup>39</sup>



**Gambar 2.8 Mekanisme kerja penisilin dalam membunuh bakteri**<sup>40</sup>

Protein antigen terikat pada penisilin melalui *penicillin-binding protein*. Penisilin merusak struktur dinding sel bakteri dengan cara mencegah pembentukan peptidoglikan pada dinding sel bakteri sehingga bakteri menjadi lisis.

Obat-obatan seperti penisilin, karbapenem, dan sefalosporin mampu memblokir ikatan silang unit peptidoglikan dengan menghambat pembentukan ikatan peptida yang dikatalisis oleh *penicillin-binding protein* (PBP). Sebagian besar antibiotik yang termasuk dalam antibiotika glikopeptida (misalnya, vankomisin) mampu menghambat pertumbuhan bakteri dengan menghambat sintesis peptidoglikan. Obat-obat tersebut menghambat sintesis peptidoglikan dengan mengikat diri pada unit peptidoglikan, serta memblokir aktivitas transglukosilase dan transpeptidase.<sup>39</sup>

Penisilin menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan mengikat enzim yang menghasilkan protein silang, yang membentuk dinding sel bakteri. Enzim-enzim tersebut terletak tepat di bawah dinding sel, juga disebut sebagai protein terikat penisilin. Lemahnya struktur dinding sel yang dihasilkan oleh kerja penisilin ditambah dengan aktivasi enzim autolitik, menyebabkan lisis dari bakteri yang telah melemah. Kemampuan dinding sel untuk ditembus serta daya ikat enzim

seluler terhadap penisilin yang ketika terikat akan menghambat fungsi enzim-enzim tersebut adalah faktor utama dalam kerentanan bakteri terhadap penisilin.<sup>40</sup>

### 2.2.2 Farmakokinetik dan farmakodinamik

Pada tahun 1951, Sazabo, Edwards dan Bruce mensintesis garam penisilin baru, yaitu *N-N dibenzylethylenediamine dipenicillin*, yang kemudian dikenal sebagai benzathin penisilin G (BPG). Garam tersebut sangat larut dan ketika diberikan secara intramuskular menghasilkan kadar serum penisilin yang rendah namun tahan lama dalam darah. Profil farmakokinetik ini sangat cocok untuk profilaksis.<sup>23</sup>

Benzathin penisilin G adalah bubuk kristal yang dibentuk melalui perpaduan dua molekul penisilin G dan ditandai dengan kelarutan yang sangat rendah dan hidrolisis *in vivo*. Benzathin penisilin merupakan bentuk lepas lambat (*slow release*) dari penisilin G. Bila diberikan secara intramuskular, kadar rendah penisilin akan bertahan selama berminggu-minggu.<sup>40</sup> Konsentrasi serum yang bertahan lama akan memberikan perlindungan yang sangat baik terhadap infeksi *Streptokokus* grup A.<sup>23</sup>

Bakteri Gram positif tidak memiliki membran luar yang membuat lapisan molekul peptidoglikan terpapar sehingga membentuk dinding sel yang kaku. Ketika penisilin bertemu dengan bakteri Gram positif, obat tersebut berikatan dengan reseptor (protein pengikat penisilin) dan menghambat perakitan dinding peptidoglikan. Hilangnya struktur dinding sel menyebabkan sel bakteri lisis, sehingga menjadikan penisilin sebagai antibiotik bakterisidal. Resistensi penisilin terjadi ketika spesies bakteri memodifikasi protein pengikat penisilin sehingga obat tidak dapat mengikat target atau mensintesis enzim (beta-laktamase) yang

menghancurkan obat sebelum dapat bekerja. Streptokokus grup A sejauh ini belum menunjukkan resistensi terhadap penisilin. Kegagalan pengobatan kadang-kadang terjadi ketika infiltrasi obat kurang baik ke dalam sel di mana terdapat infeksi laten Streptokokus grup A.<sup>24</sup>

Fenoksimetil penisilin (penisilin V) adalah versi modifikasi dari *enzimyl* penisilin yang mampu diserap secara oral. Penyerapan bervariasi karena efek asam dan adanya makanan, sehingga obat harus diberikan pada perut kosong.

Penisilin oral memiliki rasa yang sangat tidak enak.<sup>24</sup>

*Benzathine benzylpenicillin* adalah bentuk repositori dari penisilin G yang dirancang untuk memberikan konsentrasi serum bakterisidal berkelanjutan. Studi awal menunjukkan bahwa kadar serum penisilin tetap di atas konsentrasi penghambatan minimum untuk Streptokokus grup A selama 3-4 minggu. Vial antibiotik biasanya mengandung 1,2 juta unit yang setara dengan 720 mg benzil penisilin G. Penisilin yang dilarutkan atau diliofilisasi harus disimpan pada suhu tidak melebihi 30°C dan dilindungi dari kelembaban. Meskipun aktivitas *benzathine benzylpenicillin* tetap stabil dalam vial selama beberapa tahun jika disimpan dengan tepat, aktivitas tersebut dapat dipengaruhi oleh adanya pengawet. Sifat fisik larutan juga dapat mempengaruhi tingkat kelarutan dan penyerapannya dari tempat injeksi yang dapat mempengaruhi ketersediaan hayati. Karena sediaan *benzathine benzylpenicillin* tersedia dari pabrik farmasi di seluruh dunia, prosedur kontrol kualitas diperlukan untuk memastikan bahwa sediaan tersebut memiliki karakteristik penyerapan optimal dan bahwa kadar serum penisilin yang efektif akan dipertahankan di antara interval suntikan.<sup>4</sup>

Setelah injeksi intramuskular, konsentrasi puncak serum biasanya dicapai dalam 12-24 jam dan konsentrasi efektif biasanya dapat dideteksi selama sekitar

tiga minggu pada kebanyakan pasien dan selama empat minggu dalam proporsi yang lebih kecil. Dosis umum untuk profilaksis sekunder demam reumatik adalah 1,2 juta unit yang diberikan secara intramuskular.<sup>4</sup> Insiden infeksi Streptokokus grup A dan angka kekambuhan DRA secara signifikan lebih rendah setelah injeksi BPG intramuskular tiap 4 minggu.<sup>41</sup>

Streptokokus grup A rentan terhadap efek penisilin, yang merupakan hal luar biasa mengingat penggunaan antibiotik yang luas dan pengembangan resistensi terhadap penisilin oleh banyak jenis bakteri lain. Sebagian besar resistensi terhadap penisilin terjadi akibat aktivitas beta-laktamase pada spesies bakteri. Mekanisme alternatif resistensi adalah modifikasi dari protein pengikat penisilin di dinding sel bakteri.<sup>4</sup>

### 2.2.3 Efek samping dan reaksi alergi

Penisilin umumnya dianggap sebagai antibiotik yang paling aman. Penisilin diklasifikasikan sebagai kategori B oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pasien hamil. Penisilin diekskresikan ke dalam ASI dalam konsentrasi rendah dan dianggap aman untuk digunakan pada wanita menyusui.<sup>40</sup>

Efek samping penisilin dibagi menjadi efek samping yang merugikan dan reaksi alergi. Data internasional menunjukkan bahwa kejadian reaksi alergi terhadap injeksi BPG adalah 3,2% dan reaksi anafilaksis adalah 0,2%.<sup>23</sup> Kejadian respon negatif terhadap penisilin berkisar antara 0,7-10% dan dapat bermanifestasi dalam sistem imun, saraf, ginjal, gastrointestinal, integumen, dan hematologi. Dalam kebanyakan kasus, efek samping yang lebih serius terjadi

hanya pada penggunaan dosis obat yang sangat tinggi, atau pasien memiliki gangguan ginjal yang signifikan.<sup>40</sup>

**Tabel 2.7** Klasifikasi berbagai reaksi hipersensitivitas terhadap penisilin<sup>40</sup>

Type	Time of Onset	Mediators	Characteristics	Skin Testing Indicated
Type I	<1 h	IgE	Anaphylaxis and/or angioedema, respiratory distress, hypotension	Yes
Type II	>72 h	IgG, IgM complement	Fever, arthralgia, splenomegaly, lymphadenopathy. Typically self-limiting and resolves completely within days to weeks of stopping penicillin	No
Type III	>72 h	IgG, IgM, complement	Autoimmune responses producing local ischemia and/or necrosis as a result of complement activation	No
Type IV	>72 h	T lymphocytes	Contact dermatitis	No
Idiopathic	>72 h	Varies	Maculopapular rash (most common reaction) Stevens-Johnson syndrome (rare)	No

Insiden reaksi alergi dan anafilaksis terhadap pemberian BPG adalah rendah dan jarang terjadi reaksi fatal. Tidak terdapat bukti peningkatan risiko penggunaan BPG dalam jangka panjang. Pada pasien yang mengalami reaksi alergi penisilin, maka antimikroba non beta-laktam (misalnya eritromisin) dapat digunakan sebagai pengganti BPG.<sup>3</sup>

## 2.2.4 Profilaksis sekunder PJR

### 2.2.4.1 Dosis dan durasi pemberian

Publikasi awal mengenai profilaksis sekunder BPG diterbitkan pada tahun 1952, dengan diikuti data yang lebih komprehensif pada tahun 1955. Pada 242 pasien yang mendapat suntikan BPG bulanan, hanya terjadi satu episode faringitis Streptokokus grup A dan tidak terdapat kekambuhan DRA. Pada 170 pasien yang menerima penisilin oral terdapat 2 kejadian kekambuhan DRA yang terdokumentasi, sedangkan pada 130 pasien yang menerima sulfadiazin terdapat

5 kejadian kekambuhan. Meskipun tingkat kekambuhan secara statistik tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok, hasil tersebut didukung oleh informasi tambahan tentang ASTO dan perbaikan suara bising jantung. Secara global, pasien yang menerima BPG memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan dengan mereka yang menggunakan regimen profilaksis oral.<sup>23</sup>

Sebuah meta-analisis tahun 2002 menunjukkan bahwa penggunaan penisilin bermanfaat dalam pencegahan DRA berulang dibandingkan tanpa terapi, dan benzathin penisilin G intramuskular lebih superior dibandingkan penisilin oral dalam penurunan kejadian DRA berulang sebesar 87-96% dan faringitis streptokokus berkurang 71-91%.<sup>14,42</sup> Regimen oral dua kali sehari juga menyebabkan tingkat kepatuhan yang lebih rendah serta konsentrasi serum penisilin yang kurang dapat diprediksi bila dibandingkan dengan suntikan BPG intramuskular.<sup>14</sup>

Publikasi Wood *et al.* tahun 1964 berdasarkan studi kohort terhadap 431 anak-anak dan remaja yang menerima profilaksis sekunder. Subjek yang mendapatkan BPG memiliki insiden kekambuhan DRA sebesar 0,4 per 100 pasien, dibandingkan penisilin oral (5,5 per 100 pasien) atau sulfadiazin oral (2,8 per 100 pasien).<sup>23</sup>

Dosis BPG standar untuk profilaksis sekunder DRA pada orang dewasa adalah 1.200.000 IU. Di Selandia Baru, direkomendasikan bahwa dosis BPG 1.200.000 IU harus digunakan sebagai profilaksis sekunder untuk semua orang dengan berat badan 20 kg atau lebih, dan dosis 600.000 IU untuk berat badan kurang dari 20 kg. Pemberian BPG empat minggu (28 hari) direkomendasikan pada semua kasus karena data prospektif menunjukkan bahwa hanya terjadi

sedikit kekambuhan di antara orang-orang yang patuh pada regimen BPG 28 hari.<sup>14</sup>

Meskipun penggunaan antibiotik sebagai profilaksis sekunder PJR telah diterima secara internasional, namun terdapat perbedaan rekomendasi dosis, interval, dan durasi profilaksis sekunder. Dosis untuk anak-anak juga terdapat variasi di berbagai pedoman internasional. Beberapa institusi merekomendasikan agar dosis dikurangi untuk anak-anak, misalnya WHO yang merekomendasikan dosis 450 mg (600.000 U) untuk anak-anak dengan berat badan kurang dari 30 kg. Sementara AHA merekomendasikan dosis 450 mg (600.000 U) pada anak-anak dengan berat badan kurang dari 27 kg.<sup>3</sup>

Studi farmakokinetik BPG pada anak-anak menunjukkan bahwa diperlukan dosis per kg yang lebih tinggi untuk mencapai konsentrasi penisilin yang berkelanjutan dalam serum dan urin, dan dosis 600.000 U tidak cukup pada sebagian besar anak yang beratnya kurang dari 27 kg. Di Selandia Baru, dosis 600.000 U hanya digunakan untuk anak-anak dengan berat kurang dari 20 kg.

Tingkat kekambuhan DRA pada kelompok tersebut hanya 0,6 per 100 pasien tiap tahun.<sup>3</sup>

Dengan interval pemberian BPG setiap 4 minggu, kadar serum penisilin ditemukan rendah atau tidak terdeteksi pada 28 hari setelah diberikan dosis 1.200.000 IU intra muskular. Infeksi Streptokokus dan kekambuhan DRA tercatat lebih rendah pada pasien yang menerima BPG setiap tiga minggu dibandingkan dengan pemberian BPG setiap empat minggu. Regimen interval tiga minggu juga menghasilkan resolusi MR yang lebih besar dalam studi acak jangka panjang di Taiwan (66% vs 46%). Strategi alternatif pemberian dosis BPG yang lebih besar telah diusulkan terkait dengan temuan bahwa proporsi pasien dengan kadar

serum penisilin yang terdeteksi pada 4 minggu setelah injeksi ditemukan lebih besar dibandingkan dosis standar. Namun strategi ini belum dapat direkomendasikan karena membutuhkan data yang lebih luas.<sup>3</sup> Pemberian BPG setiap tiga minggu (21 hari) direkomendasikan pada pasien yang terjadi DRA berulang meskipun kepatuhannya baik terhadap pemberian BPG dengan interval 28 hari. Penisilin oral hanya diberikan pada pasien yang menolak BPG intramuskular. Pasien yang memilih terapi penisilin oral harus ditekankan mengenai konsekuensi buruk dari dosis yang terlewatkan, serta kepatuhan pengobatan harus dipantau dengan cermat.<sup>14</sup>

Beberapa pusat pelayanan kesehatan lebih memilih menggunakan BPG pada hari yang sama setiap bulan daripada setiap 4 minggu. Belum ada data tentang efikasi relatif dari pendekatan ini, tetapi data farmakokinetik menunjukkan bahwa memperpanjang interval dosis lebih dari 4 minggu dapat meningkatkan risiko terjadinya DRA. Oleh karena itu pemberian BPG bulanan, bukan empat minggu, dapat diperbolehkan apabila kepraktisan dosis bulanan secara substansial akan meningkatkan kepatuhan pasien.<sup>3</sup>

Data registri di *Northern Territory* Australia menunjukkan bahwa hanya 1% dari 259 episode DRA yang tercatat antara tahun 2005 hingga 2009 yang terjadi setelah usia 40 tahun. Tinjauan sebelumnya terhadap data prospektif dari *Auckland Acute Rheumatic Fever Register* di Selandia Baru tidak ditemukan episode kekambuhan DRA pada pasien di atas usia 40 tahun antara tahun 1993 hingga 1999. Maka alasan untuk menghentikan profilaksis sekunder pada usia 40 tahun dapat diterima, kecuali individu pasien menginginkan terapi dilanjutkan.<sup>3</sup>

**Tabel 2.8 Rekomendasi WHO dan Australia mengenai durasi profilaksis sekunder PJR<sup>6</sup>**

	WHO recommendation <sup>30</sup>	Australian recommendation <sup>50</sup>
Acute rheumatic fever only or no rheumatic heart disease	For 5 years after the previous attack, or until aged 18 years (whichever is longer)	Minimum of 10 years after latest episode of acute rheumatic fever or until aged 21 years (whichever is longer)
Mild mitral rheumatic heart disease or healed carditis	For 10 years after the previous attack, or at least until aged 25 years	Minimum of 10 years after latest episode of acute rheumatic fever or until aged 21 years (whichever is longer)
Moderate rheumatic heart disease	Lifelong	Until aged 35 years
Severe rheumatic heart disease	Lifelong	Until aged 40 years or older
After valve surgery	Lifelong	Until aged 40 years or older

#### 2.2.4.2 Manfaat kepatuhan terapi profilaksis sekunder

Laporan Zuhlke tahun 2014 dalam studi REMEDY menemukan bahwa pola lesi katup berbeda antar kelompok umur. Pada penderita PJR kelompok umur <10 tahun, mayoritas lesi katup terjadi pada satu katup (univalvular) yaitu katup mitral, sedangkan pada kelompok umur >10 tahun cenderung mengalami lesi katup multivalvular (terjadi pada katup mitral dan aorta) dengan persentase lebih tinggi dibandingkan dengan univalvular.<sup>37</sup>

Pasien dengan PJR ringan dan asimtomatik mendapatkan manfaat terbesar dari profilaksis sekunder karena, tanpa adanya kekambuhan DRA, mayoritas lesi katupnya tidak terdeteksi lagi dalam 5-10 tahun.<sup>11</sup>

Sebuah penelitian di Queensland Utara melaporkan bahwa 71% pasien dengan karditis subklinis mengalami kelainan katup dalam jangka panjang.

Resolusi lengkap karditis klinis ringan secara ekokardiografi didapatkan pada dua pertiga pasien dengan tingkat kepatuhan profilaksis sekunder yang tinggi dalam lima tahun.<sup>3</sup>

Penyakit jantung reumatik dapat terjadi dari serangan DRA pertama kali, tetapi lebih sering merupakan akibat kerusakan kumulatif katup selama bertahun-tahun akibat serangan DRA berulang. Profilaksis sekunder dengan penisilin mencegah reinfeksi Streptokokus grup A, sehingga membantu melindungi terhadap kekambuhan DRA dan berkembangnya kerusakan menjadi PJR.<sup>43</sup>

Sebuah penelitian di Turki pada pasien DRA anak-anak yang terdapat gejala *korea sydenham*, didapatkan riwayat karditis simtomatik pada 71% pasien dan karditis *silent* pada 28,9%. Sebagian besar pasien didapatkan MR ringan atau sedang. Enam puluh tiga kasus diikuti selama 1 hingga 10 tahun. Tingkat perbaikan valvulitis pada kasus dengan karditis *silent* (29,4%) tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan karditis simtomatik (18,5%). Sebagian besar pasien (88,8%) memiliki kepatuhan profilaksis sekunder yang baik.<sup>44</sup>

Di Kuwait, Majeed *et al.* melakukan *follow up* terhadap 126 anak-anak setelah episode DRA pertama mereka dan menunjukkan bahwa subjek dengan karditis ringan selama DRA lebih kecil kemungkinannya untuk berkembang menjadi PJR apabila diberikan profilaksis BPG reguler dibandingkan dengan profilaksis BPG yang tidak teratur. Di India, Sanyal *et al.* menunjukkan bahwa 15 dari 45 (33%) anak-anak dengan DRA dan karditis memiliki resolusi bising jantung setelah diberikan profilaksis sekunder BPG intramuskular selama 5 tahun.<sup>45</sup>

Profilaksis sekunder dapat mengurangi keparahan PJR dan berkaitan dengan regresi kelainan katup jantung pada sekitar 50-70% dari mereka dengan kepatuhan yang memadai selama satu dekade.<sup>14</sup>

Sebuah penelitian kohort retrospektif mengenai faktor risiko terhadap serangan berulang DRA dan PJR di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo

periode Januari 2005 - Desember 2009 menunjukkan bahwa frekuensi kejadian DRA dan PJR lebih tinggi pada kelompok dengan tingkat kepatuhan profilaksis sekunder yang rendah dibandingkan dengan tingkat kepatuhan yang tinggi.<sup>46</sup> Camara *et al.* di Brasil melakukan studi kohort terhadap 148 pasien yang dirawat di klinik demam reumatik di Rumah Sakit Universitas Prof. Edgard Santos dengan *follow up* minimal dua tahun. Kekambuhan demam reumatik terjadi pada 14,2% pasien. Terdapat perbedaan karakteristik pasien dengan dan tanpa kekambuhan, yaitu usia  $\leq 23$  tahun (82,3% vs 39,6%), tidak patuh terhadap terapi profilaksis sekunder (36,8% vs 15,5%), riwayat gagal jantung (38% vs 17%), adanya regurgitasi aorta pada ekokardiografi (71% vs 44%), dan dimensi diastolik ventrikel kiri ( $58,0 \pm 16,2$  vs  $51,6 \pm 8,6$  mm). Risiko relatif kekambuhan demam reumatik adalah usia  $\leq 23$  tahun (RR 5,6), tidak patuh terhadap profilaksis sekunder (RR 2,6), dan riwayat gagal jantung sebelumnya (RR 2,4). Ketiga parameter tersebut menunjukkan hubungan independen yang signifikan dengan kekambuhan demam reumatik.<sup>47</sup>

Sebuah studi kohort prospektif di Kampala, Uganda terhadap pasien berusia 5 - 60 tahun yang menderita PJR. Setiap 4 minggu diberikan profilaksis sekunder BPG dan dilakukan evaluasi selama 12 bulan. Ada 59 kematian dengan tingkat kematian dalam satu tahun sebesar 17,8%. Sebagian besar kematian terjadi dalam tiga bulan pertama sejak terdiagnosis PJR. Subjek yang rata-rata kepatuhan terhadap BPG  $< 80\%$  memiliki mortalitas yang lebih besar secara signifikan (31% vs 9%). Risiko kematian di antara mereka dengan kepatuhan penisilin yang buruk adalah 3,81 kali lebih tinggi daripada mereka yang kepatuhannya lebih baik.<sup>17</sup>

Studi oleh de Dassel *et al.* tahun 2018 di Australia menyebutkan beberapa faktor yang berkaitan dengan kepatuhan profilaksis sekunder. Jenis kelamin wanita, usia muda, kondisi penyakit yang lebih parah berkaitan dengan kepatuhan pengobatan yang lebih tinggi. Risiko kekambuhan DRA tidak menurun sebelum mencapai minimal 40% dari total dosis telah diberikan. Mendapatkan dosis <80% berkaitan dengan peningkatan 4 kali lipat risiko kekambuhan DRA dan berkaitan juga dengan peningkatan risiko kematian. Di antara 1.610 orang yang diberikan profilaksis penisilin, peningkatan kepatuhan berkaitan dengan turunnya risiko kekambuhan DRA dan kematian sebagai berikut: untuk setiap 10% peningkatan kepatuhan, kemungkinan kekambuhan DRA berkurang 17% dan kemungkinan kematian berkurang sebesar 12%. Pada tingkat individu, kemungkinan kekambuhan DRA berkurang setelah 40% dosis diberikan dan terus menurun dengan setiap dosis tambahan.<sup>48</sup>

## 2.3 Peran ekokardiografi dalam diagnosis dan evaluasi PJR

### 2.3.1 Ekokardiografi sebagai penunjang diagnosis karditis

Sejak tahun 2001, WHO merekomendasikan penggunaan ekokardiografi sebagai metode skrining PJR di daerah dengan prevalensi tinggi. *World Health Organization* juga merekomendasikan penggunaan ekokardiografi pada penderita dengan diagnosis klinis DRA walaupun belum ada tanda klinis karditis. Sejak tahun 2005, sejumlah negara antara lain Australia, Kamboja, Fiji, India, Laos, Mali, Mozambik, Kaledonia Baru, Selandia Baru, Nikaragua, Pakistan, Samoa, Afrika Selatan, Tonga, dan Yaman telah memulai program skrining PJR skala besar berbasis ekokardiografi.<sup>4,12</sup>

Semua pasien yang dicurigai atau telah didiagnosis DRA harus menjalani pemeriksaan ekokardiografi sebagai metode konfirmasi diagnosis karditis reumatik.<sup>3</sup> Sebelum penggunaan ekokardiografi dikenal luas, diagnosis karditis reumatik bergantung pada bukti klinis valvulitis atau perikarditis. Penggunaan ekokardiografi untuk menegakkan karditis sebagai kriteria mayor diagnosis DRA harus memenuhi standar diagnostik ekokardiografi.<sup>14</sup>

Tabel 2.9 Perkembangan peran ekokardiografi dalam diagnosis DRA<sup>125</sup>

Year	Guidelines	Perform Echo in All Confirmed Cases of ARF Without Clinical Carditis?	Perform Echo in All Suspected Cases of ARF?	Use Echo to Confirm Carditis as Major Criterion in Absence of Murmur?
1992	Jones criteria 1992 <sup>2</sup>	No	No	No
2000	Jones Criteria Workshop <sup>3</sup>	No	No	No
2001	WHO guidelines <sup>49</sup>	Yes	No	No
2008	Indian Working Group <sup>50</sup>	Yes*	No	No
2008	New Zealand guidelines <sup>5</sup>	Yes†	Yes‡	Yes§
2012	Australian guidelines <sup>4</sup>	Yes	Yes¶	Yes#

Kriteria *World Heart Federation* (WHF) tahun 2012 untuk diagnosis ekokardiografi PJR bertujuan untuk membedakan antara PJR ringan dengan temuan normal pada ekokardiografi. Kriteria untuk membedakan regurgitasi fisiologis dengan regurgitasi patologis tersebut telah diuji pada studi besar kohort pada anak-anak.<sup>11</sup> Organisasi kardiologi di Selandia Baru pada tahun 2008 dan organisasi kardiologi di Australia pada tahun 2012 juga menerbitkan pedoman

diagnosis yang menggunakan ekokardiografi untuk semua kasus yang dicurigai DRA dan menjadikannya sebagai kriteria mayor karditis.<sup>12</sup>

**Tabel 2.10 Kriteria WHF untuk diagnosis ekokardiografi PJR<sup>11</sup>**

Kriteria Ekokardiografi untuk Usia ≤ 20 Tahun	
<b>Definite PJR (A, B, C, or D)</b>	<b>Borderline PJR (either A, B, or C)</b>
a. Patologis MR dan minimal ada 2 ciri morfologi PJR dari katup mitral	a. Minimal ada 2 ciri morfologi PJR dari katup mitral tanpa patologis MR atau MS
b. Rata-rata gradien MS ≥ 4 mmHg	b. Patologis MR
c. Patologis AR dan setidaknya 2 ciri morfologi PJR dari katup aorta	c. Patologis AR
d. Kelainan <i>borderline</i> dari katup aorta dan katup mitral	

Kriteria Ekokardiografi untuk Usia > 20 Tahun	
<b>Definite PJR (A, B, C, or D)</b>	<b>Borderline PJR (either A, B, or C)</b>
a. Patologis MR dan minimal ada dua ciri morfologi PJR dari katup mitral	a. Minimal ada 2 ciri morfologi PJR dari katup mitral tanpa patologis MR atau MS
b. Rata-rata gradien MR ≥ 4 mmHg	b. Patologis MR
c. Patologis AR dan minimal ada dua ciri morfologi PJR dari katup aorta, hanya pada pasien usia < 35 tahun	c. Patologis AR
d. Patologis AR dan minimal 2 ciri morfologi PJR dari katup mitral	

**Tabel 2.11 Kriteria WHF mengenai regurgitasi katup patologis reumatik<sup>11</sup>**

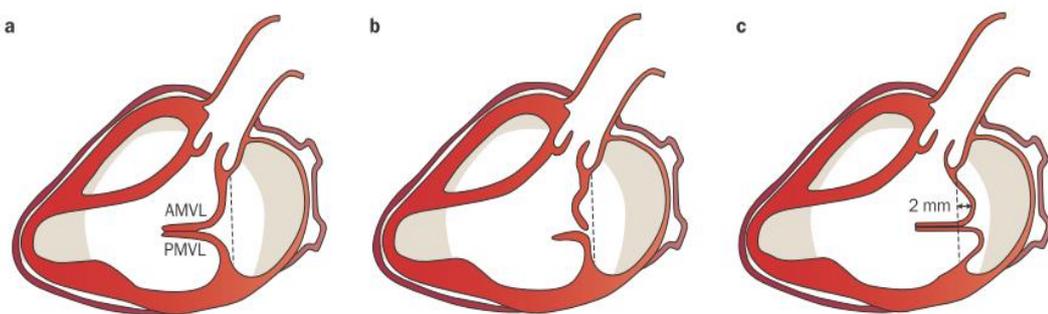
Kriteria Regurgitasi	
Mitral	Aorta
(empat kriteria ekokardiografi dopler semuanya harus terpenuhi)	(empat kriteria ekokardiografi dopler semuanya harus terpenuhi)
a. Terlihat dalam 2 tampilan	a. Terlihat dalam 2 tampilan
b. Minimal pada 1 tampilan, panjang jet ≥ 2 cm	b. Minimal pada 1 tampilan, panjang jet ≥ 1 cm
c. Kecepatan ≥ 3m/dtk untuk satu loop lengkap	c. Kecepatan ≥ 3m/dtk pada awal diastol
d. Jet pan-sistolik minimal dalam 1 loop	d. Jet pan-diastolik minimal dalam 1 loop

Tanda Morfologi PJR	
Mitral	Aorta
a. Penebalan AMVL ≥ 3 mm (pada usia tertentu)	a. Penebalan yang tidak beraturan atau fokal
b. Penebalan <i>chorda</i>	b. Defek koaptasi
c. <i>Leaflet motion</i> yang terbatas	c. <i>Leaflet motion</i> yang terbatas
d. Gerak ujung <i>leaflet</i> secara berlebihan selama sistol	d. <i>Prolapse</i>

Dalam sebuah studi di Mozambik dan Kamboja, didapatkan peningkatan diagnosis karditis reumatik 10 kali lipat dengan menggunakan ekokardiografi dibandingkan dengan pemeriksaan fisik.<sup>49,50</sup> Diagnosis DRA yang akurat sangat penting dalam menentukan strategi dan durasi profilaksis sekunder.

Dalam sebuah studi di India dengan menggunakan ekokardiografi, diagnosis karditis subklinis didapatkan pada 15,6% pasien tanpa adanya kriteria Jones yang positif, dengan nilai sensitivitas 81% dan spesifisitas 93%. Penelitian lain di India juga menunjukkan bahwa karditis hanya terdapat pada 86% pasien yang secara klinis (pemeriksaan fisik) diduga sebagai karditis.<sup>49</sup>



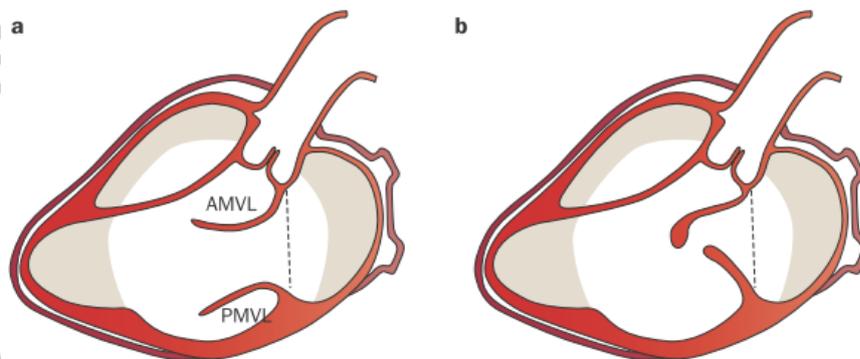
**Gambar 2.9** Bentuk penutupan katup mitral normal dan abnormal saat fase sistolik.<sup>11</sup>

(a) Penutupan katup mitral yang normal. (b) Katup mitral rematik dengan gambaran gerakan ujung daun katup yang berlebihan sehingga menyebabkan koaptasi abnormal dan regurgitasi katup mitral, disebut sebagai Flail katup mitral. (c) Prolaps katup mitral yang didefinisikan sebagai billowing >2 mm daun katup ke arah atrium kiri. Koaptasi pada prolaps katup mitral umumnya masih normal. AMVL = daun katup mitral anterior; MV = katup mitral; PMVL = daun katup mitral posterior.

Gambaran penting regurgitasi katup mitral (MR) pada usia muda adalah prolaps daun katup mitral anterior (lebih jarang pada posterior) akibat pemanjangan korda tendinae sehingga menimbulkan jet ke arah posterior. Pada kasus yang lebih parah, ruptur korda dapat menyebabkan *flail* daun katup mitral.

Dilatasi anulus mitral posterior juga merupakan temuan yang sering didapatkan meskipun tidak spesifik untuk PJR.<sup>3</sup>

Penebalan katup, penebalan korda tendinae dan *tethering* salah satu atau kedua daun katup dapat terjadi dan merupakan mekanisme utama regurgitasi mitral pada populasi dewasa. Kombinasi penebalan katup dan terbatasnya gerakan daun katup memunculkan gambaran khas seperti siku atau kaki anjing dari daun katup mitral anterior. Abnormalitas ini tampak jika terdapat stenosis katup mitral (MS) yang signifikan. Kalsifikasi daun katup dan anulus merupakan perubahan yang terjadi belakangan dan umumnya tidak didapatkan pada usia muda.<sup>3</sup>



**Gambar 2.10 Bentuk pembukaan katup mitral normal dan abnormal saat fase diastolik.**<sup>11</sup>

(a). Pembukaan katup mitral yang normal. (b) Katup mitral rematik dengan gambaran penebalan dan restriksi daun katup mitral anterior dan posterior. AMVL = daun katup mitral anterior; MV = katup mitral; PMVL = daun katup mitral posterior.

Valvulitis reumatik akut ditandai oleh dilatasi annulus dan perpanjangan korda, yang menyebabkan prolaps daun katup dan ruptur korda. Seiring waktu, lesi stenosis katup mitral PJR berkembang sebagai konsekuensi dari fusi komisura. Abnormalitas lain terkait reumatik yaitu fusi dan pemendekan korda, penebalan daun katup, dan retraksi terutama pada ujung katup sering

didapatkan. Faktor penting lain yang terjadi adalah meluasnya kalsifikasi daun katup. Kalsifikasi annulus mitral jarang terjadi.<sup>6</sup>

### 2.3.2 Penilaian derajat keparahan regurgitasi katup mitral dan katup aorta

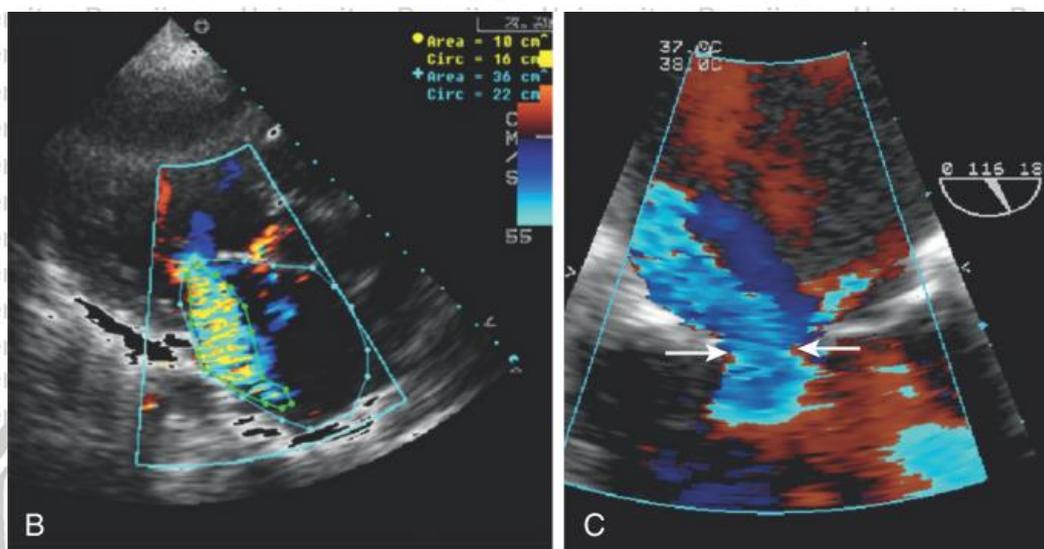
Selama beberapa tahun terakhir, metode *flow convergence* mulai banyak digunakan. Tampilan *apical four chamber* direkomendasikan untuk visualisasi optimal *proximal isovelocity surface area* (PISA). Radius PISA paling konstan pada pasien dengan MR reumatik. (Lancelotti *et al.*, 2010). Metode PISA yaitu dengan menilai *Effective Regurgitant Orifice Area* (EROA) dan fraksi regurgitan direkomendasikan sebagai metode kuantitatif yang akurat untuk menilai derajat keparahan MR.<sup>3,51</sup>

Metode PISA dapat digunakan pada kelainan regurgitasi mitral, trikuspid, dan aorta. Metode PISA memiliki keunggulan dibanding metode lain. Faktor instrumen dan hemodinamik tidak mempengaruhi hasil pengukuran menggunakan metode PISA. Faktor etiologi terjadinya regurgitasi atau adanya kelainan katup lain tidak mempengaruhi perhitungan EROA. Metode ini masih dapat digunakan pada jet regurgitasi yang eksentrik tanpa distorsi yang signifikan, meskipun akurasinya berkurang.<sup>51</sup>

Pengukuran area *colour flow* jet regurgitasi tidak direkomendasikan sebagai metode penilaian tingkat keparahan MR. Pencitraan *colour flow* hanya digunakan untuk mendiagnosis ada tidaknya MR. Diperlukan pendekatan yang lebih kuantitatif apabila terdapat lebih dari satu jet konsentrik kecil MR.<sup>51</sup>

Selain metode EROA dan fraksi regurgitan, pengukuran *vena contracta* juga direkomendasikan untuk mengukur keparahan MR. *Vena contracta* seringkali dapat dihitung pada jet regurgitasi yang eksentrik. Namun nilai *vena*

*contracta* intermediet (3-7 mm) perlu dilakukan konfirmasi dengan metode lain yang lebih kuantitatif. Apabila terdapat lebih dari satu jet, maka nilai masing-masing lebar vena *contracta* tidak perlu dijumlahkan.<sup>51</sup>



**Gambar 2.11 Metode evaluasi ekokardiografi dua dimensi pada regurgitasi katup mitral.<sup>52</sup>**

Contoh gambaran regurgitasi katup mitral pada ekokardiografi. Terlihat colour Doppler dan cara pengukuran dengan metode vena *contracta*. B. Area jet/area atrium kiri. C. Vena kontrakta

*Vena contracta* adalah area jet saat meninggalkan lubang regurgitasi. Dengan demikian hal tersebut mencerminkan luas area lubang regurgitasi.

Pengukuran dilakukan minimal dua atau tiga siklus dan diambil nilai rata-ratanya, serta direkomendasikan melihat lebih dari satu sudut pandang yang berbeda.

*Vena contracta* sebesar 3 mm mengindikasikan MR ringan, sedangkan vena *contracta*  $\geq 7$  mm mengindikasikan MR berat. Nilai intermediet tidak akurat untuk membedakan MR sedang dengan MR ringan atau berat, sehingga dibutuhkan penggunaan metode lain untuk konfirmasi derajat keparahan MR.<sup>51</sup>

**Tabel 2.12 Rekomendasi klasifikasi derajat keparahan regurgitasi katup mitral<sup>51</sup>**

Parameters	Mild	Moderate	Severe
<b>Qualitative</b>			
MV morphology	Normal/Abnormal	Normal/Abnormal	Flail leaflet/Ruptured PMs
Colour flow MR jet	Small, central	Intermediate	Very large central jet or eccentric jet adhering, swirling and reaching the posterior wall of the LA
Flow convergence zone <sup>a</sup>	No or small	Intermediate	Large
CW signal of MR jet	Faint/Parabolic	Dense/Parabolic	Dense/Triangular
<b>Semi-quantitative</b>			
VC width (mm)	<3	Intermediate	≥7 (>8 for biplane) <sup>b</sup>
Pulmonary vein flow	Systolic dominance	Systolic blunting	Systolic flow reversal <sup>c</sup>
Mitral inflow	A wave dominant <sup>d</sup>	Variable	E wave dominant (>1.5 cm/s) <sup>e</sup>
TVI mit /TVI Ao	<1	Intermediate	>1.4
<b>Quantitative</b>			
EROA (mm <sup>2</sup> )	<20	20–29; 30–39 <sup>f</sup>	≥40
R Vol (mL)	<30	30–44; 45–59 <sup>f</sup>	≥60
+ LV and LA size and the systolic pulmonary pressure <sup>g</sup>			

Temuan yang mendukung klasifikasi regurgitasi mitral yang berat antara lain kepadatan sinyal *continuous wave Doppler* dari jet MR, adanya hipertensi pulmonal, pola *pulsed Doppler tracing* dari aliran mitral, dan pola aliran vena pulmonal.<sup>52</sup>

Salah satu metode kualitatif untuk mengukur keparahan MR adalah kepadatan (intensitas) sinyal Doppler gelombang kontinu (CW) dari jet MR. Intensitas sinyal spektral CW jet MR mencerminkan jumlah sel darah merah dalam jet dan volume regurgitasi. Sinyal yang sangat padat, setidaknya sama dengan aliran antegrade, menunjukkan derajat MR sedang atau berat. Sinyal yang samar atau tidak lengkap menunjukkan tingkat MR yang ringan. Sinyal spektral CW MR kronis biasanya simetris dan parabola ("berbentuk kubah"). Kecepatan rendah ( $\leq 4$  m/detik) menunjukkan peningkatan tekanan atrium kiri dan / atau tekanan ventrikel kiri.<sup>52</sup>

Adanya reversal aliran sistolik di vena pulmonal menunjukkan adanya MR berat. Untuk mendapatkan aliran vena pulmonal, volume sampel harus

ditempatkan setidaknya 1 cm ke dalam vena paru kanan atas selama ekokardiografi. Aliran vena pulmonal dipengaruhi oleh faktor-faktor antara lain fibrilasi atrium, *compliance* atrium kiri, stenosis katup mitral, *preload* dan *afterload*, dan penggunaan ventilasi mekanik.<sup>52</sup>

Pembesaran ventrikel kiri dan atrium kiri hampir selalu menyertai MR kronis berat. Didapatkannya atrium kiri dan ventrikel kiri yang normal dapat menyingkirkan MR kronis berat. Selain itu, ukuran dimensi ventrikel kiri juga memiliki makna prognosis yang signifikan. Namun perlu diingat bahwa pembesaran atrium kiri dan ventrikel kiri dapat terjadi karena penyebab lain, dan tidak spesifik sebagai indikasi keparahan MR.<sup>52</sup>

Regurgitasi katup aorta reumatik ditandai dengan fusi komisura, kalsifikasi, dan penebalan bervariasi dari daun katup terutama pada ujung tepi daun katup. Pengetahuan tentang mekanisme yang bertanggung jawab untuk AR sangat penting. Beberapa klasifikasi fungsional dapat digunakan. Klasifikasi Carpentier yang diadaptasi untuk AR adalah yang paling umum. Tipe 1: dilatasi *aortic root* atau perforasi daun katup; Tipe II: prolaps satu atau lebih daun katup; dan tipe III: *restricted motion* sebagai akibat penyakit reumatik atau kalsifikasi signifikan.<sup>51</sup>

*View* parasternal lebih disarankan daripada *view* apikal karena resolusi aksial yang lebih baik. Area dan panjang *colour jet* berkorelasi lemah dengan derajat keparahan AR, dan banyak dipengaruhi oleh gradien tekanan diastolik aorta ke ventrikel kiri dan *compliance* ventrikel kiri. Area dan panjang jet sering terukur berlebihan pada *view* apikal sehingga tidak direkomendasikan.<sup>51</sup>

Jika memungkinkan, metode PISA sangat dianjurkan untuk mengukur tingkat keparahan AR. Metode PISA dapat digunakan pada jet konsentrik dan

eksentrik. Pada jet AR eksentrik, disarankan untuk menggunakan *view parasternal long axis* untuk mengevaluasi zona konvergensi aliran. Nilai EROA  $\geq 30 \text{ mm}^2$  atau R Vol  $\geq 60 \text{ mL}$  menunjukkan derajat AR berat.<sup>51</sup>

**Tabel 2.13 Rekomendasi klasifikasi derajat keparahan regurgitasi katup aorta<sup>51</sup>**

Parameters	Mild	Moderate	Severe
Qualitative			
Aortic valve morphology	Normal/Abnormal	Normal/Abnormal	Abnormal/flail/large coaptation defect
Colour flow AR jet width <sup>a</sup>	Small in central jets	Intermediate	Large in central jet, variable in eccentric jets
CW signal of AR jet	Incomplete/faint	Dense	Dense
Diastolic flow reversal in descending aorta	Brief, protodiastolic flow reversal	Intermediate	Holodiastolic flow reversal (end-diastolic velocity $> 20 \text{ cm/s}$ )
Semi-quantitative			
VC width (mm)	$< 3$	Intermediate	$> 6$
Pressure half-time (ms) <sup>b</sup>	$> 500$	Intermediate	$< 200$
Quantitative			
EROA (mm <sup>2</sup> )	$< 10$	10–19; 20–29 <sup>c</sup>	$\geq 30$
R Vol (mL)	$< 30$	30–44; 45–59 <sup>c</sup>	$\geq 60$
+LV size <sup>d</sup>			

AR dapat menyebabkan reversal aliran diastolik di aorta. Pembalikan aliran paling baik dicitrakan di aorta desenden bagian atas di *isthmus* aorta menggunakan *view suprasternal* dengan menggunakan *pulsed Doppler*. Pada derajat regurgitasi yang ringan, terdapat pembalikan aliran singkat yang terbatas pada awal diastolik. Ketika derajat regurgitasi meningkat, durasi dan kecepatan aliran pembalikan meningkat. Hal tersebut berubah menjadi berkelanjutan di seluruh fase diastolik pada kecepatan melebihi  $20 \text{ cm/s}$  pada AR berat (kecepatan akhir diastolik diukur pada gelombang puncak R). Direkomendasikan melakukan pengukuran reversal aliran diastolik di aorta desenden. Hasil positif merupakan parameter tambahan terkuat untuk menilai tingkat keparahan AR.<sup>51</sup>

### 2.3.3 Penilaian derajat keparahan stenosis katup mitral dan katup aorta

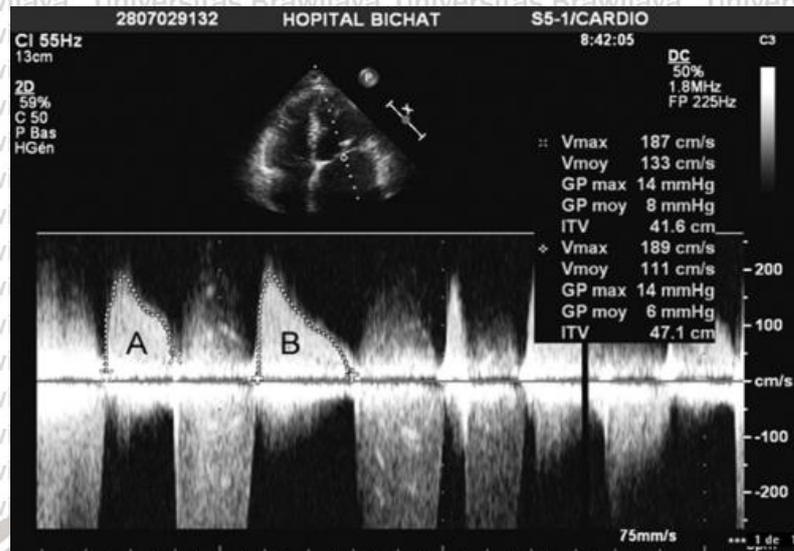
Mekanisme utama MS reumatik adalah fusi komisura. Lesi lainnya adalah pemendekan dan fusi korda tendinae serta penebalan katup. Seiring perjalanan penyakit akan muncul kalsifikasi yang menyebabkan terbatasnya gerakan katup.

Hal tersebut berbeda dengan MS degeneratif di mana lesi utamanya adalah kalsifikasi annulus.<sup>53</sup>

Evaluasi rutin keparahan MS harus mengintegrasikan nilai gradien rata-rata dan area katup menggunakan metode planimetri dan *pressure half-time* ( $T_{1/2}$ ). Apabila terjadi perbedaan, maka hasil pengukuran planimetri yang dipakai acuan, kecuali bila tampilan video ekokardiografinya tidak jelas. Penilaian luas area katup menggunakan *continuity equation* atau metode PISA tidak direkomendasikan sebagai metode rutin, tetapi dapat berguna pada pasien tertentu ketika pengukuran standar kurang meyakinkan.<sup>53</sup>

Estimasi gradien tekanan diastolik berasal dari kurva kecepatan aliran transmitral menggunakan persamaan Bernoulli yang disederhanakan yaitu:  $\Delta P = 4v^2$ . Gradien mitral maksimal dan rata-rata dihitung dengan cara menelusuri bentuk gelombang mitral diastolik Doppler pada tampilan layar. Gradien rata-rata adalah temuan hemodinamik yang lebih relevan. Gradien maksimal kurang dapat diandalkan karena berasal dari kecepatan puncak mitral, yang dipengaruhi oleh *compliance* atrium kiri dan fungsi diastolik ventrikel kiri.<sup>53</sup>

Gradien mitral bukan merupakan penanda terbaik derajat keparahan MS karena bergantung pada luas area katup mitral (MVA) serta sejumlah faktor lain yang mempengaruhi laju aliran transmitral, antara lain frekuensi detak jantung, curah jantung, dan keterkaitannya dengan MR.<sup>53</sup>



**Gambar 2.12 Pengukuran rata-rata gradien tekanan transmitral pada mitral stenosis<sup>53</sup>**

Cara menentukan rata-rata gradien mitral berdasarkan gambaran *Doppler mitral flow* saat fase diastolik pada pasien dengan mitral stenosis berat dengan irama fibrilasi atrium. Rata-rata gradien bervariasi sesuai lamanya fase diastolik, yaitu 8 mmHg saat durasinya pendek (A), dan 6 mmHg saat durasinya memanjang (B).



**Gambar 2.13 Pengukuran area katup mitral dengan metode planimetri.<sup>53</sup>**

Tampilan parasternal short-axis ekokardiografi transthorakal. (A) Mitral stenosis. Kedua komisura mengalami fusi. Luas area 1,17 cm<sup>2</sup>. (B) Terbukanya satu komisura pasca *balloon mitral commissurotomy*. Luas area adalah 1,82 cm<sup>2</sup>. (C) Terbukanya kedua komisura pasca *balloon mitral commissurotomy*.

Secara teoritis, metode planimetri dengan ekokardiografi 2D memiliki keunggulan karena dilakukan pengukuran langsung terhadap MVA dan tidak dipengaruhi kondisi aliran, *compliance* ruang-ruang jantung, atau lesi katup lain.

Dalam praktiknya, planimetri terbukti memiliki korelasi terbaik dengan area anatomi katup saat dilakukan eksplorasi langsung pada katup. Karena itu planimetri dianggap sebagai acuan penilaian MVA.<sup>53</sup>

$T_{1/2}$  diperoleh dengan menelusuri kemiringan gelombang-E pada tampilan spektral Doppler aliran transmitral. Penurunan kecepatan aliran darah diastolik transmitral berbanding terbalik dengan luas area katup ( $\text{cm}^2$ ), dan MVA dihitung menggunakan rumus empiris:  $\text{MVA} = 220 / T_{1/2}$ . Direkomendasikan untuk mengukur kemiringan deselerasi di pertengahan diastol daripada kemiringan di awal deselerasi.<sup>53</sup>

**Tabel 2.14 Rekomendasi klasifikasi derajat keparahan stenosis katup mitral<sup>53</sup>**

	Mild	Moderate	Severe
<b>Specific findings</b>			
Valve area ( $\text{cm}^2$ )	>1.5	1.0-1.5	<1.0
<b>Supportive findings</b>			
Mean gradient (mmHg) <sup>a</sup>	<5	5-10	>10
Pulmonary artery pressure (mmHg)	<30	30-50	>50

Adanya MR tidak mengubah validitas pengukuran MS, kecuali pada metode *continuity equation*. Kelainan katup lainnya sering berkaitan dengan MS reumatik. Derajat keparahan AS sering terukur lebih rendah karena penurunan volume sekuncup akibat MS akan menurunkan gradien tekanan aorta, sehingga diperlukan pengukuran AVA planimetri. Apabila terdapat AR berat, maka metode  $T_{1/2}$  untuk penilaian MS tidak valid.<sup>53</sup>

Parameter hemodinamik primer yang direkomendasikan untuk evaluasi klinis keparahan AS adalah: kecepatan jet AS, gradien rata-rata transaortik, dan area katup berdasarkan *continuity equation*.<sup>53</sup>

Kecepatan sistolik *antegrade* melintasi katup aorta yang menyempit, atau kecepatan jet aorta, diukur menggunakan gelombang kontinu (CW) Doppler.

Perbedaan tekanan antara ventrikel kiri dan aorta saat sistol, atau gradien

tekanan aorta transvalvular, adalah salah satu metode pengukuran standar dari keparahan stenosis katup aorta. Gradien tekanan puncak yang diperoleh dari perhitungan kecepatan puncak tidak memberikan informasi tambahan. Namun, perhitungan gradien tekanan rata-rata melintasi katup yang terjadi pada seluruh fase sistolik memiliki keunggulan.<sup>53</sup>

Keparahan stenosis katup aorta paling baik digambarkan oleh ukuran numerik kecepatan maksimum, gradien rata-rata, dan luas area katup. Dalam praktek klinis, kadang-kadang didapatkan perbedaan keparahan stenosis yang jelas menggunakan metode kecepatan maksimum (dan gradien rata-rata) dibandingkan dengan luas area katup yang dihitung secara planimetri.<sup>53</sup>

**Tabel 2.15 Rekomendasi klasifikasi derajat keparahan stenosis katup aorta<sup>53</sup>**

	Aortic sclerosis	Mild	Moderate	Severe
Peak velocity (m/s)	≤2.5 m/s	2.6–2.9	3.0–4.0	≥4.0
Mean gradient (mmHg)	–	<20	20–40	≥40
AVA (cm <sup>2</sup> )	–	> 1.5	1.0–1.5	<1.0
Indexed AVA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	–	>0.85	0.60–0.85	<0.6
Velocity ratio	–	> 0.50	0.25–0.50	<0.25

Planimetri merupakan metode alternatif ketika perkiraan kecepatan aliran Doppler tidak dapat diandalkan. Namun, planimetri umumnya tidak akurat ketika kalsifikasi katup menyebabkan munculnya bayangan atau reverberasi yang membatasi identifikasi ukuran lubang katup.<sup>53</sup>

### 2.3.4 Progresivitas lesi katup jantung

Studi histopatologi menunjukkan bahwa katup mitral secara universal selalu terlibat, sedangkan penyakit katup aorta terisolasi hanya terjadi pada

sekitar 2% pasien PJR. Pada penyakit tahap lanjut, katup trikuspid dan katup pulmonal dapat terpengaruh. Pasien berusia kurang dari 10 tahun sebagian besar memiliki kelainan regurgitasi mitral terisolasi. Pada usia dekade kedua, PJR ditandai oleh kelainan katup mitral campuran. Pada usia dekade ketiga, stenosis mitral yang mendominasi. Kelainan katup aorta meningkat dengan bertambahnya usia. Di beberapa daerah di sub-Sahara Afrika dan India, stenosis mitral murni sering terjadi pada usia lebih dini.<sup>6</sup>

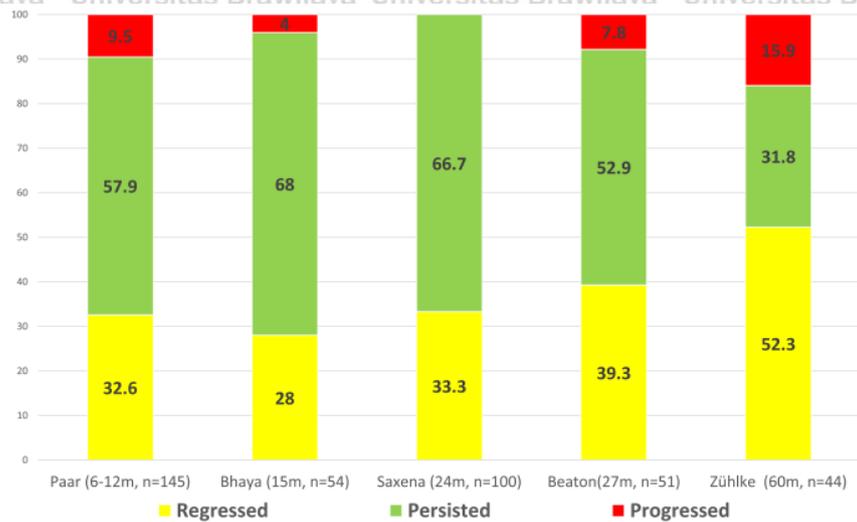
Stenosis katup mitral adalah lesi PJR reumatik yang prototipikal. Perkembangan lesi biasanya lambat dengan rata-rata berkurangnya luas area katup mitral 0,01 cm<sup>2</sup> per tahun, tetapi sangat bervariasi antar populasi dan individu. Lebih dari sepertiga pasien tidak menunjukkan penurunan luas area katup selama beberapa tahun, sedangkan pasien lain mengalami penurunan hingga 0,3 cm<sup>2</sup> per tahun. Gejala umumnya tidak muncul sampai luas area katup berkurang menjadi  $\leq 1,5$  cm<sup>2</sup>. Namun faktor-faktor lain misalnya sinus takikardia, takikardia supraventrikular, fibrilasi atrium, kehamilan, lesi katup multipel, hipertensi arteri pulmonal, dan anemia dapat menyebabkan munculnya gejala lebih dini dan menyebabkan gejala yang tidak proporsional dengan luas area katup.<sup>6</sup>

Studi oleh Saxena *et al.* di India menunjukkan bahwa PJR subklinis tetap stabil secara klinis dan secara ekokardiografis dalam 2 tahun masa tindak lanjut.

Perubahan katup pada karditis subklinis terjadi hanya 4% dalam 2 tahun, dan regurgitasi mitral mengalami regresi pada 28% pasien anak-anak dalam penelitian tersebut.<sup>50</sup>

Terdapat setidaknya tiga studi observasi yang melaporkan data observasi tindak lanjut selama 6-24 bulan pada pasien PJR subklinis. Regresi lesi

morfologis dan / atau berkurangnya derajat regurgitasi katup ditemukan pada 28-33% anak-anak selama masa tindak lanjut. Pada sebagian besar anak-anak, lesi katup tetap stabil (47-68%) dan progresivitas didapatkan pada sebagian kecil pasien ( $\leq 8\%$ ).<sup>54</sup>



**Gambar 2.14 Perbandingan perjalanan alamiah kelainan katup pada pasien PJR laten.**<sup>21</sup>

Perbandingan hasil beberapa studi yang menilai perkembangan lesi katup jantung menggunakan ekokardiografi serial pada pasien PJR subklinis dengan masa observasi tindak lanjut antara 6 bulan hingga 60 bulan.

Studi-studi lain mengenai perjalanan alamiah PJR subklinis yang dinilai menggunakan ekokardiografi menemukan adanya perbaikan lesi katup pada 28-39% kasus, dan didapatkan gambaran persisten atau perburukan lesi katup pada 53-68% kasus pada masa tindak lanjut antara 6 hingga 30 bulan.<sup>21</sup>

Studi ekokardiografi pasien PJR yang ada sejauh ini umumnya mempelajari prognosis dan perkembangan pasien dengan karditis subklinis atau PJR subklinis. Masih terdapat keterbatasan literatur mengenai evaluasi ekokardiografi serial yang menilai perubahan katup jantung yang didiagnosis DRA atau PJR dan mendapatkan pengobatan profilaksis sekunder penisilin.<sup>16</sup>

Penelitian lain oleh Rizvi *et al.* mengenai prognosis pasien PJR yang diobservasi dalam interval 12 tahun. Kematian keseluruhan adalah 23%. Rasio pria terhadap wanita adalah 1:1,62. Usia berkisar antara 20–80 tahun dengan rata-rata 43 tahun. Lima pasien (24%) terjadi kelainan regurgitasi aorta (AR) baru dan 38% terdapat peningkatan derajat keparahan lesi pada ekokardiografi (tidak ada yang menggunakan profilaksis sekunder). Regresi lesi ringan tercatat pada enam pasien (semuanya mendapat profilaksis sekunder).<sup>15</sup>

Haran *et al.* mempelajari pengaruh profilaksis sekunder penisilin terhadap perubahan katup jantung pada pasien DRA atau PJR di distrik Townsville Health, Australia antara tahun 2010 hingga Oktober 2013. Masa tindak lanjut rata-rata adalah 27 bulan. Studi tersebut mendapatkan hasil bahwa perbaikan katup melalui pemeriksaan ekokardiografi serial hanya didapatkan pada pasien yang patuh terhadap pengobatan profilaksis sekunder penisilin. Tujuh puluh persen pasien menerima >75% dosis profilaksis penisilin sekunder. Studi ini (n=23) menunjukkan bahwa kepatuhan terhadap profilaksis sekunder penisilin menunjukkan adanya regresi lesi katup jantung dari waktu ke waktu pada pasien PJR.<sup>15</sup>



Penyakit jantung reumatik dan demam reumatik akut merupakan penyakit yang disebabkan oleh respon imunologis yang terjadi setelah infeksi Streptokokus  $\beta$  hemolitikus grup A (SBHGA). Sudah diketahui secara luas bahwa Streptokokus  $\beta$  hemolitikus grup A adalah agen tunggal penyebab DRA.<sup>2</sup>

Antigen SBHGA mempunyai struktur dan sifat yang mirip dengan jaringan pejamu, antara lain protein M yang merupakan antigen utama SBHGA yang mempunyai struktur mirip (homolog) dengan miosin jantung dan polisakarida SBHGA dengan glikoprotein katup jantung yang sama-sama mengandung N-acetyl- $\beta$ -D-glucosamine. Kemiripan struktur ini menyebabkan terjadinya reaksi silang antara SBHGA dengan jaringan katup jantung.<sup>25</sup>

N-acetyl- $\beta$ -D-glucosamine merupakan suatu karbohidrat streptokokus yang mengaktifkan komplemen jalur lektin. Aktivasi komplemen yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan jaringan dan disfungsi endotel. Terjadi peningkatan sitokin pro inflamasi TNF- $\alpha$  dan terjadi penurunan sitokin regulator anti inflamasi IL-4.<sup>5</sup>

Selain karbohidrat, beberapa peptida dihasilkan Streptokokus dan disajikan dalam kombinasi dengan molekul HLA ke sel T CD4+, kemudian mengaktifkan respon imun. Sel T perifer dan antibodi pasien PJR mengenali peptida berasal dari protein M5 setelah terjadinya infeksi. Selama proses inflamasi, antibodi anti S.pyogenes dan sitokin inflamasi mendukung migrasi sel T primer ke jaringan jantung. Sel-sel T dalam jantung mengenali protein manusia, seperti miosin, vimentin, laminin dan protein jaringan jantung lainnya sebagai antigen sehingga menginduksi serangan terhadap miokard dan katup jantung yang dimediasi sel T.<sup>55</sup>

Pada individu dengan predisposisi genetik, reaksi inflamasi diperburuk sehingga menyebabkan produksi sitokin berlebih oleh monosit dan makrofag yang memicu aktivasi limfosit T dan limfosit B. Respon imun Th1 akan berlanjut dengan memicu respon granulomatous pada katup jantung (memicu perkembangan auto-antibodi terhadap komponen katup), menimbulkan inflamasi dan luka parut tambahan. Ketika terjadi kerusakan dan inflamasi jaringan jantung, peradangan memicu produksi dari beberapa reaktan fase akut yang penting dalam terjadinya PJR.<sup>29</sup>

Peran inflamasi dan stress oksidatif pada PJR melibatkan banyak komponen antara lain carboxy-terminal propeptide of type I procollagen (PICP) dan Procollagen type III N-terminal peptide (PIIINP), Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1) dan Tissue Inhibitors Of Metalloproteinase-1 (TIMP-1), N-Terminal Pro Brain Natriurenc Peptide (NT-Pro BNP), serta Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dan Interleukin-4 (IL-4).<sup>58</sup>

Fibrillar collagen (tipe I dan III) adalah komponen utama dari ekstraselular matriks (ECM) miokard. Fibrillar collagen disintesis dan disekresikan oleh fibroblas sebagai prekursor prokolagen. Selama proses maturasi, amino (N) terminal dan carboxy (C) terminal propeptides dibelah untuk menghasilkan monomer triple heliks. PICP dilepaskan ke dalam aliran darah selama sintesis kolagen tipe I. Oleh karena itu, PICP dianggap sebagai penanda sintesis kolagen tipe I. Demikian pula Procollagen type III N-terminal peptide (PIIINP) dilepaskan ke dalam sirkulasi selama sintesis kolagen tipe III. Fibrillar collagen adalah substrat untuk matrix metalloproteinases (MMPs), famili endogen dari enzim zinc-dependent yang bertanggung jawab untuk remodeling matriks ekstraseluler dengan kerusakan jaringan di bawah berbagai kondisi patofisiologis. Matrix metalloproteinase-1

(MMP-1) memiliki afinitas tertinggi untuk fibrilar collagen. MMP-1 terutama disekresikan oleh fibroblas dan mampu memulai kolagenolisis tipe I. Bentuk aktif MMP-1 dapat diatur dari interaksinya dengan tissue inhibitors of metalloproteinase-1 (TIMP-1) yang juga diekspresikan dalam fibroblas.<sup>58</sup>

Sitokin baik proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-2 (IL-2), interleukin 17 (IL-17) tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), dan interferon- $\gamma$  (INF $\gamma$ ) maupun antiinflamasi seperti interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) berperan dalam mekanisme valvulitis pada pasien PJR. Sitokin anti inflamasi dapat memicu sitokin proinflamasi di mana IL-4 sebagai sitokin anti inflamasi mempunyai pengaruh positif dan memicu peningkatan produksi TNF- $\alpha$  sebagai sitokin proinflamasi dalam serum darah penderita valvulitis reumatik dewasa, walaupun secara teori IL-4 berperan menghambat peningkatan TNF- $\alpha$ .<sup>26</sup>

Benzathin penisilin-G bila diberikan secara intramuskular, kadarnya akan bertahan selama berminggu-minggu. Ketika BPG bertemu bakteri Gram positif seperti SBHGA, obat tersebut berikatan dengan reseptor (protein pengikat penisilin) dan menghambat perakitan dinding peptidoglikan bakteri. Hilangnya struktur dinding sel menyebabkan sel bakteri lisis. Kemampuan BPG sebagai antibiotik bakterisidal dan kadarnya yang bertahan lama dalam serum membuatnya efektif dalam mencegah infeksi berulang SBHGA, sehingga mencegah kekambuhan DRA dan mencegah berkembangnya kerusakan katup menjadi PJR. Insiden infeksi Streptokokus grup A dan angka kekambuhan DRA secara signifikan lebih rendah setelah injeksi BPG intramuskular.<sup>2340</sup>

### 3.2. Hipotesis penelitian

1. Terdapat perbedaan keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta antara pasien PJR anak yang patuh dan tidak patuh terhadap pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G.
2. Terdapat perbedaan skor Wilkins antara pasien PJR anak yang patuh dan tidak patuh terhadap pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G.
3. Terdapat perbedaan kekambuhan demam reumatik akut antara pasien PJR anak yang patuh dan tidak patuh terhadap pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G.
4. Terdapat perbedaan keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta pada pasien PJR anak yang terdapat perbedaan skor Wilkins.
5. Terdapat perbedaan keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta pada pasien PJR anak yang mengalami kekambuhan dan tidak mengalami kekambuhan demam reumatik akut.

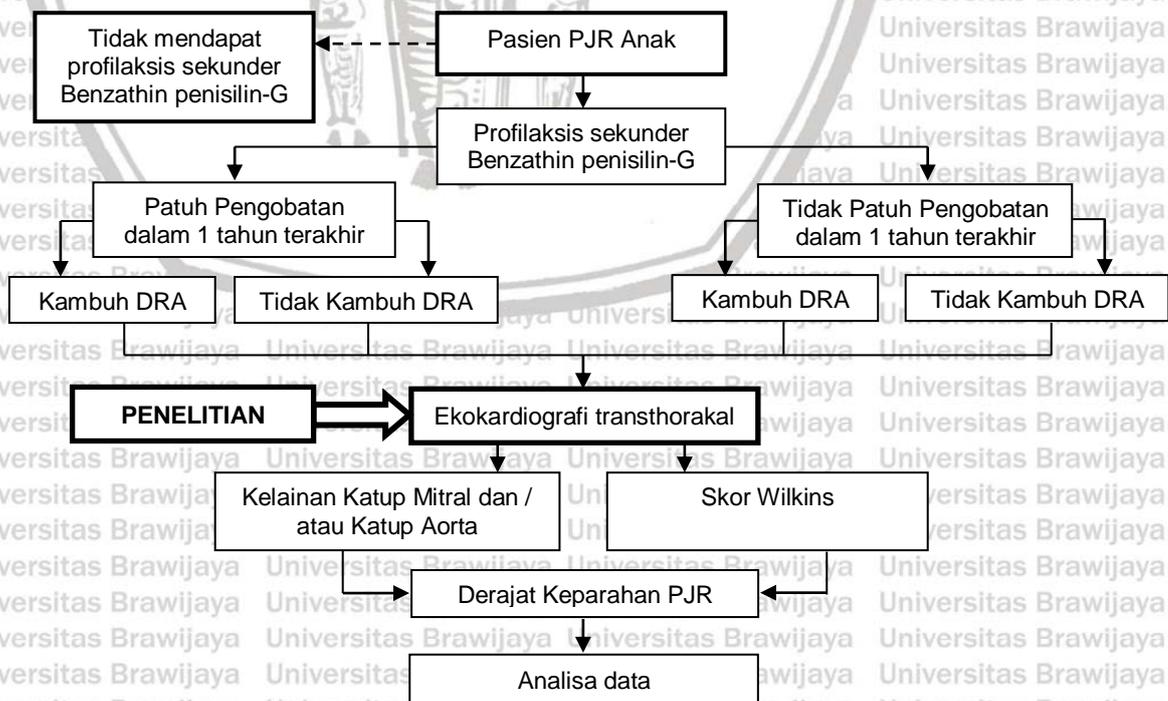
BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan bagian dari pohon penelitian yang berjudul “Peran Biomarker Inflamasi dan Remodeling Serta Pengaruh Pemberian Terapi ACE Inhibitor Oral dan Profilaksis Sekunder Menggunakan Injeksi Benzathin Penisilin-G Intra Muskular Terhadap Derajat Keparahan Regurgitasi Katup Mitral dan Katup Aorta Pada Penyakit Jantung Reumatik (PJR) Anak”.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan metode pengambilan data ekokardiografi secara *cross sectional* untuk mengetahui hubungan antara derajat keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta secara ekokardiografi transthorakal dengan kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G pada pasien PJR anak.



Gambar 4.1 Rancangan Penelitian

#### 4.2 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum dr. Saiful Anwar Malang.

Pengambilan sampel penelitian ini yaitu berupa pemeriksaan ekokardiografi transthorakal dilakukan satu kali untuk tiap subjek penelitian dan dilaksanakan mulai bulan November 2018 sampai bulan Juni 2019.

#### 4.3 Populasi dan sampel penelitian

##### 4.3.1 Populasi

Populasi target penelitian ini adalah semua pasien anak yang didiagnosis PJR. Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien anak yang didiagnosis PJR dan menjalani pengobatan rawat jalan di Poliklinik Kardiologi Anak RS dr. Saiful Anwar Malang selama periode penelitian.

##### 4.3.2 Sampel

Sampel penelitian ini adalah pasien anak yang didiagnosis PJR dan menjalani rawat jalan di Poliklinik Kardiologi Anak RS dr. Saiful Anwar Malang, baik rawat jalan rutin maupun yang dikirim dari RS lain ke RS dr. Saiful Anwar Malang, dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama periode penelitian.

Semua subjek penelitian melalui orang tua / walinya telah memberikan persetujuan untuk ikut serta dalam penelitian.

#### 4.4 Perhitungan besar sampel penelitian

Penelitian ini menggunakan *purposive sampling*, peneliti memilih pasien berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dengan perhitungan jumlah sampel sebagai berikut :

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

$$n = \frac{1.96^2 \cdot 0.1 \cdot (1 - 0.1)}{0.1^2}$$

$$N = 34$$

Keterangan:

Z $\alpha$  = Tingkat kemaknaan yang ditetapkan

D = Tingkat ketepatan absolut yang dikehendaki

P = Proporsi penyakit yang akan dicari

#### 4.5 Kriteria inklusi dan eksklusi penelitian

##### 4.5.1 Kriteria inklusi

- 1) Pasien yang didiagnosis PJR.
- 2) Berusia kurang dari 18 tahun.
- 3) Pasien mendapat pengobatan profilaksis sekunder injeksi Benzathin penisilin G intramuskular 1 tahun terakhir.
- 4) Orang tua / wali pasien menyetujui pasien ikut serta dalam penelitian.

##### 4.5.2 Kriteria eksklusi

Sampel yang dieksklusi dalam penelitian ini adalah :

- 1) Sedang mengalami kekambuhan demam reumatik akut.
- 2) Pasien dengan kelainan jantung kongenital.
- 3) Tidak didapatkan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta saat dilakukan pemeriksaan ekokardiografi transthorakal.

- 4) Memiliki riwayat endokarditis infeksi atau didapatkan salah satu kriteria mayor endokarditis infeksi pada katup mitral dan / atau katup aorta saat pemeriksaan ekokardiografi transthorakal.
- 5) Terdapat tanda kongestif atau dehidrasi.
- 6) Pasien yang pernah dilakukan operasi katup jantung.
- 7) Data pengobatan profilaksis sekunder tidak lengkap.

#### 4.6 Variabel penelitian

##### 4.6.1 Variabel bebas

Dalam penelitian ini, variabel bebas yang digunakan adalah kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G dalam satu tahun terakhir, skor Wilkins, dan kekambuhan demam reumatik akut.

##### 4.6.2 Variabel tergantung

Dalam penelitian ini, variabel tergantung yang diamati adalah derajat keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta.

#### 4.7 Definisi operasional variabel

##### Penyakit jantung reumatik

- Yaitu kelainan katup mitral dan / atau katup aorta yang didapatkan melalui pemeriksaan ekokardiografi transthorakal yang memenuhi kriteria *definite* PJR berdasarkan pedoman *World Heart Federation (WHF)* tahun 2012.
- Kriteria *definite* PJR yang dimaksud adalah:
  - 1) Didapatkan gambaran MR patologis dan minimal 2 kelainan morfologi PJR pada katup mitral

2) Didapatkan gambaran AR patologis dan minimal 2 kelainan morfologi

PJR pada katup aorta

3) Didapatkan MS dengan rata-rata gradien tekanan  $\geq 4$  mmHg

- Kriteria MR patologis yang dimaksud adalah:

- 1) Terlihat dari 2 *view* yang berbeda

- 2) Didapatkan panjang jet  $\geq 2$  cm minimal pada satu *view*

- 3) Didapatkan  $V_{max} \geq 3$  m/s pada satu *envelope* CW Doppler

- 4) Jet pansistolik minimal pada satu *envelope* CW Doppler

- Kriteria AR patologis yang dimaksud adalah:

- 1) Terlihat dari 2 *view* yang berbeda

- 2) Didapatkan panjang jet  $\geq 1$  cm minimal pada satu *view*

- 3) Didapatkan  $V_{max} \geq 3$  m/s pada awal fase diastolik

- 4) Jet pandiastolik pada minimal satu *envelope*

- Kelainan morfologi PJR katup mitral yang dimaksud adalah:

- 1) Penebalan katup AML  $\geq 3$  mm

- 2) Penebalan korda tendinae

- 3) Restriksi gerakan katup (*restricted leaflet motion*)

- 4) Gerakan ujung katup yang berlebihan (*excessive leaflet tip motion*) saat fase sistolik

- Kelainan morfologi PJR katup aorta yang dimaksud adalah:

- 1) Penebalan fokal atau ireguler pada katup

- 2) Defek koaptasi

- 3) Restriksi gerakan katup (*restricted leaflet motion*)

- 4) Prolaps katup

### Demam reumatik akut

- Yaitu sindroma klinis penyakit akibat infeksi kuman Streptokokus  $\beta$  hemolitikus grup A (SBHGA) yang memenuhi revisi kriteria Jones sesuai pedoman WHO tahun 2001, yaitu didapatkannya minimal 2 gejala mayor, atau 1 gejala mayor yang disertai 2 gejala minor, yang didukung oleh bukti infeksi Streptokokus  $\beta$  hemolitikus grup A berupa peningkatan titer ASTO.
- Yang termasuk gejala mayor adalah poliartritis, karditis, *khorea*, nodul subkutan, dan eritema marginatum. Yang termasuk gejala minor adalah demam, poliartralgia, leukositosis, atau peningkatan laju endap darah.

### Kekambuhan demam reumatik akut

- Munculnya tanda demam reumatik akut setelah pasien didiagnosis PJR dan memenuhi revisi kriteria Jones sesuai pedoman WHO tahun 2001, yaitu didapatkan minimal 2 gejala mayor, atau 1 gejala mayor yang disertai 2 gejala minor, yang didukung bukti adanya infeksi Streptokokus  $\beta$  hemolitikus grup A berupa peningkatan titer ASTO.
- Kekambuhan demam reumatik akut dihitung dalam satu tahun terakhir dan sejak awal pengobatan berdasarkan catatan rekam medik rawat jalan serta ingatan pasien dan keluarga mengenai kekambuhan demam reumatik akut pasien. Data kekambuhan demam reumatik akut merupakan data ordinal.

### Derajat keparahan regurgitasi katup mitral

Derajat keparahan regurgitasi katup mitral yang ditentukan melalui pemeriksaan ekokardiografi transthorakal. Derajat keparahan dibagi menjadi 3 yaitu ringan, sedang, dan berat menggunakan metode kuantitatif dan semi

kuantitatif berdasarkan *European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation (mitral and tricuspid regurgitation) 2010*, yaitu berdasarkan nilai *Effective Regurgitant Orifice Area (EROA)*, volume regurgitan (RVol), dan *vena contracta*. Apabila didapatkan mitral regurgitasi derajat berat, maka dilakukan pemeriksaan tambahan sebagai konfirmasi yaitu didapatkannya *Reverse Systolic Pulmonary Flow* pada vena pulmonalis. Derajat keparahan merupakan data ordinal.

Keparahan katup mitral	Ringan	Sedang	Berat
EROA (mm <sup>2</sup> )	<20	20-39	≥40
Volume regurgitan (ml)	<30	30-59	≥60
Vena Contracta (mm)	<3	3-6	≥7

#### Derajat keparahan regurgitasi katup aorta

Derajat keparahan regurgitasi katup aorta yang ditentukan melalui pemeriksaan ekokardiografi transthorakal. Derajat keparahan dibagi menjadi 3 yaitu ringan, sedang, dan berat menggunakan metode kuantitatif dan semi kuantitatif berdasarkan *European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation (aorta and pulmonal regurgitation) 2010*, yaitu berdasarkan nilai *Effective Regurgitant Orifice Area (EROA)*, volume regurgitan (RVol), dan *Pressure Half Time (PHT)*. Apabila didapatkan regurgitasi aorta derajat berat, maka dilakukan pemeriksaan tambahan sebagai konfirmasi yaitu didapatkannya *Diastolic Flow Reversal* pada aorta desenden. Derajat keparahan merupakan data ordinal.

Keparahan katup aorta	Ringan	Sedang	Berat
EROA (mm <sup>2</sup> )	<10	10-29	≥30
Volume regurgitan (ml)	<30	30-59	≥60
PHT	>500	200-500	<200

**Derajat keparahan stenosis katup mitral**

Derajat keparahan stenosis katup mitral yang ditentukan melalui pemeriksaan ekokardiografi transthorakal. Derajat keparahan dibagi menjadi 3 yaitu ringan, sedang, dan berat berdasarkan kriteria *European Association of Echocardiography and the American Society of Echocardiography Recommendations for Clinical Practice: Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis 2008*. Penilaian menggunakan metode *Mitral Valve Area (MVA) Planimetry, MVA by pressure half-time*, dan rata-rata gradien tekanan transmitral.

Metode	Ringan	Sedang	Berat
<i>Mitral Valve Area (cm<sup>2</sup>)</i>	>1,5	1,0 – 1,5	<1,0
Rata-rata gradien (mmHg)	<5	5 - 10	>10

**Derajat keparahan stenosis katup aorta**

Derajat keparahan stenosis katup aorta yang ditentukan melalui pemeriksaan ekokardiografi transthorakal. Derajat keparahan dibagi menjadi 3 yaitu ringan, sedang, dan berat berdasarkan kriteria *European Association of Echocardiography and the American Society of Echocardiography Recommendations for Clinical Practice: Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis 2008*. Penilaian menggunakan metode *Aortic Valve Area (AVA) Planimetry, AS peak jet velocity*, dan rata-rata gradien tekanan transvalvular.

Metode	Aorta Sklerosis	Ringan	Sedang	Berat
Peak Velocity (m/detik)	≤2,5	2,6 - 2,9	3,0 – 4,0	>4,0
Rata-rata gradien (mmHg)	-	<20	20 - 40	>40
AVA Planimetry (cm <sup>2</sup> )	-	>1,5	1,0 - 1,5	<1,0

### Derajat keparahan penyakit jantung reumatik

Derajat keparahan penyakit jantung reumatik dibagi berdasarkan kriteria berikut ini:

Derajat	Kriteria
<b>PJR ringan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adanya regurgitasi katup mitral derajat ringan atau regurgitasi katup aorta derajat ringan dari pemeriksaan ekokardiografi transthorakal.</li> </ul>
<b>PJR sedang</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adanya regurgitasi katup mitral derajat ringan bersamaan dengan regurgitasi katup aorta derajat ringan dari pemeriksaan ekokardiografi transthorakal.</li> <li>Adanya regurgitasi katup mitral derajat sedang dan / atau regurgitasi katup aorta derajat sedang dari pemeriksaan ekokardiografi</li> <li>Adanya stenosis katup mitral derajat ringan hingga sedang dan / atau stenosis katup aorta derajat ringan hingga sedang dari pemeriksaan ekokardiografi transthorakal.</li> </ul>
<b>PJR berat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adanya regurgitasi katup mitral derajat berat dan / atau regurgitasi katup aorta derajat berat dari pemeriksaan ekokardiografi transthorakal.</li> <li>Adanya stenosis katup mitral derajat berat dan / atau stenosis katup aorta derajat berat dari pemeriksaan ekokardiografi transthorakal.</li> </ul>

Apabila ditemukan kelainan stenosis dan regurgitasi pada katup yang sama secara bersamaan, maka penentuan derajat keparahan PJR dinilai berdasarkan

derajat terberat antara stenosis atau regurgitasi pada katup tersebut. Penilaian derajat keparahan PJR ini berpedoman pada *The Australian Guideline for Prevention, Diagnosis and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease* tahun 2012.

#### **Kelainan katup trikuspid**

Kelainan katup trikuspid yang didapatkan melalui pemeriksaan ekokardiografi transthorakal dengan metode *vena contracta* (VC) dan diklasifikasikan sebagai berikut:

Metode	Ringan	Sedang	Berat
<i>Vena contracta</i> (mm)	<3	3 - 6	≥7

#### **Kelainan katup pulmonal**

Kelainan katup pulmonal yang didapatkan melalui pemeriksaan ekokardiografi transthorakal dengan metode pengukuran *vena contracta* (VC) dan diklasifikasikan sebagai berikut:

Metode	Ringan	Sedang	Berat
<i>Vena contracta</i> (mm)	<3	3 - 6	≥7

#### **Endokarditis infeksi**

Didapatkan bukti keterangan diagnosis endokarditis infeksi berdasarkan rekam medik atau catatan pengobatan, atau ditemukannya salah satu dari kriteria mayor ekokardiografi yaitu vegetasi, abses atau pseudoaneurisma pada katup jantung.

Temuan Ekokardiografi	Deskripsi kelainan ekokardiografi
Vegetasi	Massa intra kardiak <i>oscillating</i> atau <i>non-oscillating</i> pada katup atau struktur endokardial yang lain, atau pada bahan implan intra kardiak
Abses	Penebalan area perivalvular non homogen dengan gambaran <i>echolucent</i> atau <i>echodense</i>
Pseudoaneurisma	Area perivalvular <i>echo-free</i> yang pulsatil, dengan tampak aliran <i>echo Doppler</i>

### Profilaksis sekunder

Pengobatan antibiotik rutin menggunakan injeksi Benzathin Penisilin-G intramuskular dalam jangka panjang pada pasien yang didiagnosis PJR dengan interval pemberian suntikan antara 21-28 hari sesuai derajat keparahan PJR berdasarkan pedoman WHO tahun 2001.

### Kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder

Kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder dinilai menggunakan rumus:

$$\frac{\text{(Jumlah hari pengobatan - Jumlah hari terlambat dari jadwal suntikan)}}{\text{Jumlah hari pengobatan}} \times 100\%$$

- Patuh : Bila didapatkan angka  $\geq 80\%$  atau  $\geq 90\%$ .
- Tidak patuh : Bila didapatkan angka  $< 80\%$  atau  $< 90\%$ .

Kepatuhan pengobatan dinilai sejak tanggal pertama kali diberikan pengobatan profilaksis sekunder suntikan Benzathin Penisilin-G intramuskular hingga dilakukan pemeriksaan ekokardiografi transthorakal oleh tim peneliti. Suntikan diberikan dengan interval 21-28 hari sesuai derajat keparahan PJR berdasarkan pedoman WHO 2001.

### Status gizi

Status gizi ditentukan berdasarkan nilai standar deviasi (SD) indeks massa tubuh sesuai usia (IMT/U) dengan menggunakan tabel Standar Antropometri Status Gizi Anak usia 5-18 tahun sesuai Keputusan Menteri Kesehatan RI tahun 2010 tentang Standar Antropometri Penilaian Status Gizi Anak. Status gizi dalam penelitian ini merupakan data ordinal dan dibagi menjadi

5 kelompok yaitu:

- 1) Sangat kurus :  $< -3$  SD
- 2) Kurus :  $-3$  SD s.d  $< -2$  SD
- 3) Normal :  $-2$  SD s.d  $1$  SD
- 4) Gemuk :  $> 1$  SD s.d  $2$  SD
- 5) Sangat gemuk :  $> 2$  SD

### Lama pengobatan profilaksis sekunder

- Lama pengobatan dihitung berdasarkan jumlah bulan sejak pertama kali mendapat pengobatan profilaksis sekunder suntikan Benzathin penisilin-G intramuskular hingga dilakukan pemeriksaan ekokardiografi transthorakal oleh tim peneliti.
- Data mengenai lama pengobatan didapatkan dari data rekam medis rawat jalan atau buku catatan pengobatan yang dibawa pasien. Data pengobatan disebut tidak lengkap apabila tanggal pemberian injeksi Benzathin penisilin-G tidak tertulis secara lengkap selama satu tahun terakhir sebelum dilakukan pemeriksaan ekokardiografi transthorakal.

### Terapi penghambat *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)*

Terapi menggunakan salah satu obat golongan penghambat ACE sesuai rekomendasi dosis terapeutik untuk anak selama 6 bulan terakhir sebelum dilakukan pemeriksaan ekokardiografi transthorakal.

#### Skor Wilkins

Skor Wilkins dinilai berdasarkan empat parameter yaitu penebalan katup, mobilitas katup, penebalan subvalvular, dan kalsifikasi katup. Masing-masing parameter memiliki nilai antara 0-4. Skor Wilkins dihitung dengan menjumlahkan nilai dari keempat parameter tersebut, sehingga menghasilkan skor akhir antara 0-16. Skor Wilkins dihitung dengan dua macam cara yaitu sebagai data numerik berdasarkan total skor Wilkins dan data kategorikal yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok remodeling / inflamasi ringan (total skor Wilkins <5) dan kelompok remodeling / inflamasi berat (total skor Wilkins ≥5).

SKOR	MOBILITAS	PENEBALAN VALVULAR	KALSIFIKASI	PENEBALAN SUBVALVULAR
1	Mobilitas katup masih sangat baik dengan restriksi hanya di leaflet tip	Penebalan katup hampir normal (4-5 mm)	Hanya ada satu area yang didapatkan peningkatan <i>echo brightness</i>	Penebalan minimal tepat di bawah katup
2	Mobilitas bagian mid dan basal katup masih baik	Bagian mid katup normal, penebalan tepi katup 5-8 mm	<i>Scattered area of brightness</i> terutama di tepi katup	Penebalan struktur korda meluas hingga 1/3 panjang korda
3	Katup masih bergerak dengan baik saat diastolik, terutama di basal	Penebalan meluas ke seluruh katup (5-8 mm)	<i>Brightness</i> meluas ke bagian mid katup	Penebalan meluas hingga 1/3 distal dari korda
4	Gerakan katup minimal atau tidak terlihat saat diastolik	Penebalan nyata di seluruh katup (>8-10 mm)	<i>Extensive brightness</i> pada hampir seluruh jaringan katup	Penebalan ekstensif dan pemendekan seluruh struktur korda ke distal hingga otot papillaris

#### 4.8 Instrumen penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan dalam penelitian ini antara lain:

- 1) Data rekam medis pasien rawat jalan.
- 2) Buku catatan pengobatan injeksi Benzathin penisilin-G intramuskular.
- 3) Kuesioner mengenai data dasar pasien, riwayat pengobatan, riwayat penyakit, dan riwayat kekambuhan demam reumatik akut melalui metode wawancara langsung.
- 4) Data hasil pemeriksaan ekokardiografi transthorakal.

#### 4.9 Prosedur penelitian

Pasien dan orang tua / wali diberikan penjelasan dan informed consent penelitian. Pasien dilakukan anamnesa untuk menggali riwayat penyakit dan riwayat pengobatannya. Kemudian dilakukan pemeriksaan tinggi badan dan berat badan, serta dilakukan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan fisik terutama menilai ada tidaknya tanda reaktivasi demam reumatik akut, tanda dehidrasi, dan kongestif.

Kelainan katup jantung dinilai menggunakan ekokardiografi transthorakal di ruang ekokardiografi di bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUD dr. Saiful Anwar Malang menggunakan alat ekokardiografi merk General Electric tipe Vivid Q. Pemeriksaan ekokardiografi dilakukan untuk menilai ada tidaknya kelainan katup mitral dan / atau katup aorta beserta derajat keparahannya. Selain data mengenai katup mitral dan katup aorta, juga dinilai fungsi dan diameter ventrikel kiri, ukuran ruang atrium kiri, kelainan katup trikuspid dan katup pulmonal, ada tidaknya kelainan kongenital (posisi aorta dan IVC, IVC masuk ke atrium kanan, atrium kanan terletak di kanan dari atrium kiri, AV-VA concordance, arteri

pulmonalis konfluens, muara vena pulmonalis, septum interventrikularis dan septum interatrial, PDA), diameter IVC, ada tidaknya vegetasi atau abses atau pseudoaneurisma, dan skor Wilkins. Pemeriksaan ekokardiografi dilakukan oleh dua orang PPDS Jantung dan Pembuluh Darah dengan supervisi seorang dokter spesialis anak dari divisi kardiologi anak yang berpengalaman dalam menangani kasus penyakit jantung reumatik anak.

#### 4.10 Analisis data

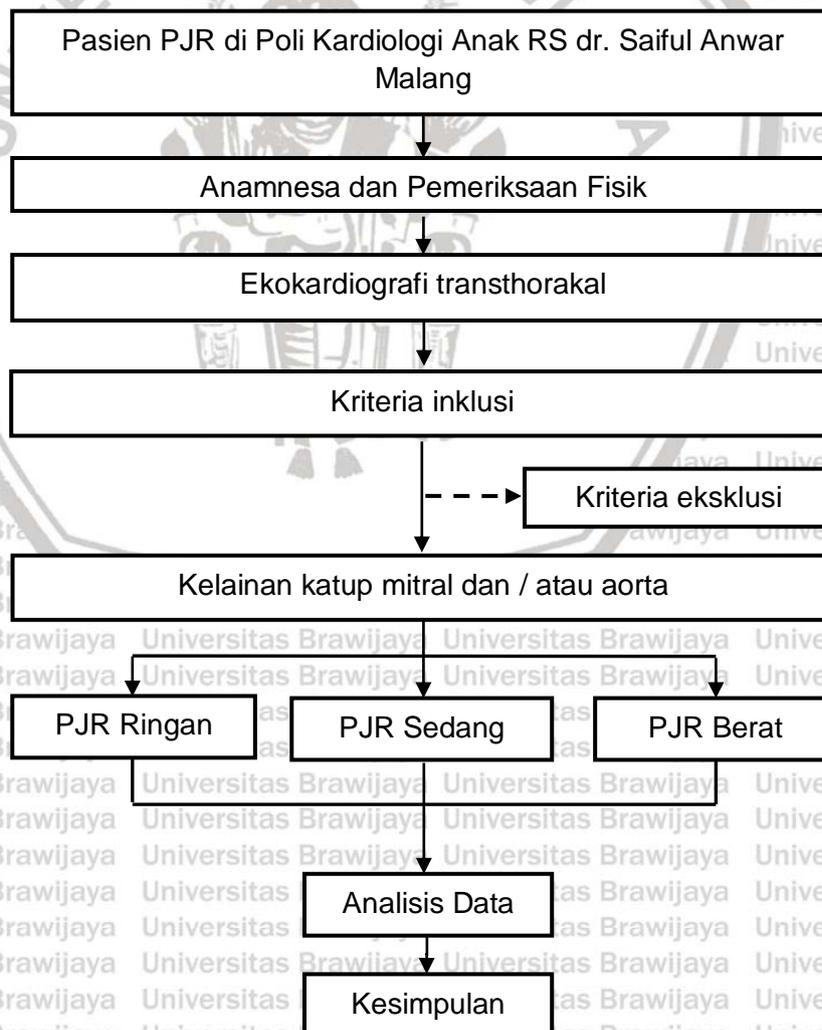
Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan software SPSS 22 untuk mengetahui hubungan antara derajat keparahan katup mitral dan / atau katup aorta dengan kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder Benzathin penisilin-G pada pasien PJR anak:

1. Analisis univariat yaitu statistik deskriptif untuk mengetahui karakteristik dasar sampel yang dimiliki. Analisis univariat pada penelitian ini berupa proporsi, nilai rerata, dan simpangan baku untuk menilai karakteristik dasar dari subjek penelitian. Karakteristik dasar penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, berat badan, status gizi, derajat keparahan PJR, kekambuhan demam reumatik akut satu tahun, kekambuhan demam reumatik akut total, skor Wilkins.
2. Analisis bivariat pada subjek penelitian ini menggunakan uji independent t-test untuk mengetahui perbedaan rerata antara kelompok pasien yang tidak patuh dan kelompok pasien yang patuh terhadap pengobatan. Bila uji normalitas didapatkan distribusi data normal akan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov, sedangkan bila distribusi data tidak normal menggunakan uji Mann-Whitney. Uji independent t-test dianggap bermakna

bila didapatkan  $p < 0,05$ . Perbedaan karakteristik yang dinilai meliputi perbedaan jenis kelamin, rerata usia, kekambuhan DRA satu tahun, kekambuhan DRA total, status gizi, skor Wilkins, dan rerata lama pengobatan.

3. Untuk mengetahui uji beda terhadap proporsi komorbiditas pada subjek penelitian ini menggunakan uji chi-square, bila syarat uji chi-square tidak terpenuhi digunakan uji *fisher-exact test*. Uji chi-square dianggap bermakna bila  $p < 0,05$ .

#### 4.11 Alur penelitian



Gambar 4.2 Alur Penelitian

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik subjek penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan pengambilan sampel ekokardiografi secara *cross sectional* untuk mengetahui hubungan antara derajat keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta dengan kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G pada pasien PJR anak.

Didapatkan sampel penelitian sebanyak 47 pasien anak yang didiagnosis PJR yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Adapun baseline sampel penelitian yang diamati antara lain jenis kelamin, usia, usia terdiagnosis PJR, berat badan, status gizi, lama terapi profilaksis sekunder, terapi penghambat ACE, kambuh DRA 1 tahun, kambuh DRA total dan skor Wilkins akan disajikan dalam tabel berikut:

**Tabel 5.1 Karakteristik Baseline Pasien PJR di Poliklinik Kardiologi Anak RSSA Malang**

Karakteristik pasien	Jumlah (n=47)
Jenis kelamin	
Laki-laki	24 (51,1%)
Perempuan	23 (48,9%)
Usia (tahun) (mean ± sd)	
PJR ringan	11,74 ± 3,44
PJR sedang	12,43 ± 2,10
PJR berat	12,50 ± 1,72
Usia terdiagnosis PJR (tahun) (mean ± sd)	
PJR ringan	9,04 ± 3,80
PJR sedang	9,71 ± 2,19
PJR berat	9,40 ± 2,46

BB (mean ± sd)	
PJR ringan	36,17 ± 11,75
PJR sedang	33,38 ± 17,94
PJR berat	32,70 ± 7,60
Lama Terapi (mean ± sd)	
PJR ringan	33,56 ± 19,56
PJR sedang	33,21 ± 16,28
PJR berat	34,90 ± 21,75
ACE Inhibitor	
Tidak	35 (74,5%)
Ya	12 (25,5%)
Kambuh DRA 1 tahun	
Tidak pernah	43 (91,5%)
1 kali	4 (8,5%)
Kambuh DRA total	
Tidak pernah	37 (78,7%)
1 kali	10 (21,3%)
Status Gizi	
Kurus	13 (27,7%)
Normal	26 (55,3%)
Gemuk	8 (17%)
Skor Wilkin	
PJR ringan	0 ± 0
PJR sedang	1,07 ± 1,21
PJR berat	3,1 ± 1,20
Wilkin Kategorik	
Remodeling/Inflamasi ringan	46 (97,9%)
Remodeling/Inflamasi berat	1 (2,1%)

Berdasarkan tabel 5.1 didapatkan informasi bahwa sampel pada penelitian ini hampir seimbang antara pasien laki-laki dan perempuan, dengan usia sekitar 11-12 tahun pada ketiga derajat PJR. Saat terdiagnosis PJR, rata-rata usia pasien pada ketiga derajat sekitar 9 tahun dengan rata-rata berat badan pasien paling tinggi 36 kg pada kelompok PJR ringan. Status gizi pasien sebagian besar tergolong normal (55,3%). Pasien yang diberikan terapi penghambat ACE hanya 25,5%, sedangkan rata-rata lama pengobatan profilaksis sekunder antara 33-34 bulan pada semua derajat PJR. Terjadi

kekambuhan DRA total sebanyak 21,3% dengan skor Wilkins paling tinggi pada pasien PJR berat.

### 5.2 Uji komparasi hubungan kepatuhan pengobatan dengan derajat keparahan PJR

Untuk tujuan utama penelitian ini yaitu mengetahui hubungan kepatuhan pengobatan dengan derajat keparahan PJR diperoleh hasil sebagai berikut:

**Tabel 5.2 Hubungan Kepatuhan dengan Derajat Keparahan PJR**

Kepatuhan	Derajat Keparahan PJR			Total	Nilai p
	Ringan	Sedang	Berat		
Patuh	18 (66,7%)	5 (18,5%)	4 (14,8%)	27 (100%)	0,016*
Tidak Patuh	5 (25%)	9 (45%)	6 (30%)	20 (100%)	

Kepatuhan pengobatan menggunakan *cut off* 90% di mana dari hasil tabulasi silang diperoleh hasil bahwa pasien yang patuh dalam pengobatan profilaksis sekunder dalam satu tahun terakhir lebih banyak mengalami PJR ringan (66,7%), sedangkan pasien yang tidak patuh lebih banyak mengalami PJR sedang (45%) dan berat (30%). Nilai p yang diperoleh sebesar 0,016 menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kepatuhan pengobatan dengan derajat keparahan PJR.

### 5.3 Hubungan baseline karakteristik sampel dengan kepatuhan

Untuk memastikan bahwa tidak ada variabel pengganggu dalam analisis ini maka akan dilakukan uji hubungan terhadap semua karakteristik baseline dengan kepatuhan, dengan hasil sebagai berikut:

**Tabel 5.3 Hubungan Karakteristik Demografi dengan Kepatuhan Pengobatan**

Variabel		Kepatuhan Pengobatan		Total	Nilai p
		Patuh	Tidak		
Jenis Kelamin	Perempuan	14 (58,3%)	10 (41,7%)	24 (100%)	1,000
	Laki-Laki	13 (56,5%)	10 (43,5%)	23 (100%)	
Kambuh DRA 1 tahun	Tidak Pernah 1 Kali	27 (60%)	18 (40%)	45 (100%)	0,176
		0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)	
Kambuh DRA total	Tidak Pernah 1 Kali	24 (63,2%)	14 (36,8%)	38 (100%)	0,142
		3 (33,3%)	6 (66,7%)	9 (100%)	
Status Gizi	Kurus	6 (46,2%)	7 (53,8%)	13 (100%)	0,631
	Normal	16 (14,9%)	10 (38,5%)	26 (100%)	
	Gemuk	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (100%)	
Skor Wilkins		0,63±1,27	1,45±1,61		0,042*
Wilkins Kategorik	Remodeling ringan	27 (58,7%)	19 (41,3%)	46 (100%)	0,426
	Remodeling berat	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	
Ace Inhibitor	Tidak	20 (57,1%)	15 (42,9%)	35 (100%)	1,000
	Ya	7 (58,3%)	5 (41,7%)	12 (100%)	
Lama Terapi		33,8±21,05	33,6±15,61		0,477
Umur		9,22±3,36	9,45±2,76		0,806

Dari tabel 5.3 diatas ditemukan 1 variabel yang signifikan terhadap kepatuhan yaitu skor Wilkins dengan nilai p = 0,042. Namun untuk kategorik Wilkins masih belum menunjukkan adanya hasil yang signifikan.

Skor Wilkins juga dilakukan pengujian hubungan terhadap status gizi dengan hasil sebagai berikut:

**Tabel 5.4 Hubungan Status Gizi dengan Skor Wilkins**

Status Gizi	Skor Wilkins (mean)	Nilai p
Kurang	1,23	0,507
Normal	0,96	
Gemuk	0,62	

Dari hasil uji hubungan diperoleh rata-rata skor Wilkins pada ketiga kategorik status gizi tidak terlalu jauh sehingga hasil uji bivariat menghasilkan p = 0,507 yang artinya tidak ada hubungan status gizi dengan skor Wilkins.

### 5.4 Hubungan baseline karakteristik sampel dengan keparahan PJR

Untuk mengetahui adakah hubungan antara karakteristik demografi dengan keparahan PJR, maka dilakukan analisis bivariat dengan ringkasan hasil sebagai berikut:

**Tabel 5.5 Hubungan Karakteristik Demografi dengan Keparahannya PJR**

Variabel		Keparahan PJR			Total	Nilai p
		Ringan	Sedang	Berat		
Jenis Kelamin	Perempuan	11 (45,8%)	6 (25%)	7 (29,2%)	24 (100%)	0,336
	Laki-Laki	12 (52,2%)	8 (34,8%)	3 (13%)	23 (100%)	
Kambuh DRA 1 tahun	Tidak Pernah	22 (51,2%)	12 (27,9%)	9 (20,9%)	43 (100%)	0,419
	1 Kali	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	4 (100%)	
Kambuh DRA total	Tidak Pernah	22 (59,5%)	10 (27%)	5 (13,5%)	37 (100%)	0,003**
	1 Kali	1 (10%)	4 (30%)	5 (50%)	10 (100%)	
Status Gizi	Kurus	3 (23,1%)	7 (53,8%)	3 (23,1%)	13 (100%)	0,176
	Normal	15 (57,7%)	4 (15,4%)	7 (26,9%)	26 (100%)	
	Gemuk	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0 (0%)	8 (100%)	
Skor Wilkin		0 ± 0	1,07 ± 1,21	3,1 ± 1,20		0,000**
Wilkin Kategorik	Remodeling ringan	23 (50%)	14 (30,4%)	9 (19,6%)	46 (100%)	0,157
	Remodeling ringan	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	
Ace Inhibitor	Tidak	20 (57,1%)	8 (22,9%)	7 (20%)	35 (100%)	0,121
	Ya	3 (25%)	6 (50%)	3 (25%)	12 (100%)	
Lama Terapi		33,56±19,5	33,21±16,2	34,90±21,7		0,985
Umur		9,04 ± 3,80	9,71 ± 2,19	9,40 ± 2,46		0,818

Dari tabel 5.4 diatas dapat diketahui bahwa dari semua karakteristik responden, hanya terdapat 2 variabel yang signifikan yaitu kambuh DRA 1 tahun dan juga skor wilkin. Oleh karena itu kedua variabel ini akan dilanjutkan dengan analisis multivariat.

### 5.5 Uji Multivariat

Telah disampaikan sebelumnya bahwa variabel yang signifikan secara bivariat terhadap derajat keparahan PJR selanjutnya akan diteruskan pada analisis multivariat. Dalam penelitian ini digunakan analisis regresi logistik dengan 2 kategori derajat yaitu ringan serta sedang-berat. Adapun variabel yang masuk analisis adalah kepatuhan, kekambuhan DRA total dan skor Wilkins.

**Tabel 5.6 Hasil Uji Regresi Logistik  
Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>								
Kepatuhan90(1)	1.910	1.067	3.202	1	.074	6.750	.834	54.663
Kambuhtotal(1)	.288	1.607	.032	1	.858	1.333	.057	31.121
WilkinSkor	19.840	4006.255	.000	1	.996	413289521.710	.000	.
Constant	-2.197	.745	8.690	1	.003	.111		
Step 2 <sup>a</sup>								
Kepatuhan90(1)	1.974	1.003	3.875	1	.049	7.200	1.009	51.392
WilkinSkor	19.961	4064.913	.000	1	.996	466789367.757	.000	.
Constant	-2.197	.745	8.690	1	.003	.111		

a. Variable(s) entered on step 1: Kepatuhan 90, Kambuh total, WilkinSkor.

Dari hasil uji regresi logistik dengan metode *backward* diperoleh hasil bahwa hanya variabel kepatuhan yang memiliki pengaruh paling kuat terhadap keparahan PJR dengan  $p = 0,049$ . Besarnya OR yang diperoleh adalah 7,20 memiliki makna bahwa kemungkinan pasien untuk mengalami keparahan PJR yang lebih berat ketika tidak patuh dalam pengobatan sebesar 7,2 kali lipat dibandingkan pasien yang patuh.

## BAB VI

## PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan dengan mengambil sampel dari pasien PJR yang rawat jalan di Poli Kardiologi Anak RS dr. Saiful Anwar Malang, baik pasien yang berobat secara rutin maupun yang dikirim dari RS lain untuk dilakukan pemeriksaan di RS dr. Saiful Anwar Malang. Jumlah total sampel adalah 69 pasien anak dengan penyakit jantung reumatik. Dari total 69 subjek tersebut, dilakukan eksklusi terhadap 22 pasien yaitu 2 pasien yang menggunakan profilaksis sekunder berupa antibiotik oral, 2 pasien yang data pengobatannya tidak lengkap, serta 18 pasien yang tidak didapatkan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta saat dilakukan pemeriksaan ekokardiografi transthorakal. Total jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan dilakukan analisis data sebanyak 47 pasien.

Berdasarkan jenis kelamin, didapatkan jenis kelamin perempuan sebanyak 24 pasien (51,1%) dan laki-laki sebanyak 23 pasien (48,9%). Proporsi PJR berdasarkan jenis kelamin ini sedikit berbeda dengan proporsi yang dikemukakan Lawrence *et al.* berdasarkan data registri di Australia tahun 1997-2010 yang menunjukkan bahwa jenis kelamin perempuan terdapat 65,8 - 71,1%.<sup>66</sup> Meskipun terdapat perbedaan dalam angka, namun menunjukkan kesamaan yaitu didapatkan jenis kelamin perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki.

Berdasarkan usia, didapatkan rentang usia pasien antara 5-17 tahun dengan rata-rata usia 12,1 tahun. Data dari WHO menyebutkan bahwa insiden

infeksi Streptokokus grup A terbanyak didapatkan pada usia 5-15 tahun.<sup>4</sup>

Sedangkan data di *Northern Territory* Australia menyebutkan bahwa insiden DRA tertinggi didapatkan pada usia 5-14 tahun dengan angka median 12 tahun.<sup>66</sup>

Data usia pasien pada penelitian ini menunjukkan kemiripan dengan data pasien secara global, yaitu bahwa risiko tertinggi terkena infeksi Streptokokus grup A dan akhirnya berkembang menjadi DRA dan PJR adalah pada usia 5-15 tahun.

Berdasarkan data penelitian ini, pasien yang termasuk kategori PJR ringan sebanyak 23 pasien (48,9%), PJR sedang sebanyak 14 pasien (29,8%), dan PJR berat sebanyak 10 pasien (21,3%). Berdasarkan temuan keparahan tiap katup, kelainan pada katup mitral didapatkan MR ringan sebanyak 25 pasien (53,2%), MR sedang sebanyak 11 pasien (23,4%), MR berat 10 pasien (21,3%), dan tidak ada satupun pasien yang terdapat stenosis pada katup mitral. Sedangkan pada katup aorta didapatkan kelainan AR ringan sebanyak 6 pasien (12,8%), AR sedang sebanyak 8 pasien (17,0%), dan tidak didapatkan satupun pasien yang ditemukan AR berat ataupun stenosis pada katup aorta. Pasien yang terdapat kelainan pada katup mitral bersamaan dengan katup aorta sebanyak 13 pasien (27,7%).

Penelitian lain yang menilai derajat keparahan katup menggunakan ekokardiografi transthorakal umumnya tidak mengklasifikasikan keparahan katup tersebut ke dalam klasifikasi keparahan PJR sesuai pedoman baku.<sup>16,36,38,45,60</sup>

Berdasarkan *AHA Scientific Statement - Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis* tahun 2009, kriteria keparahan PJR dibagi berdasarkan ada tidaknya manifestasi karditis dan kelainan katup jantung yang persisten.<sup>67</sup> Pedoman tersebut tidak membedakan lokasi kelainan katup dan hanya menitikberatkan pada ada tidaknya kelainan

katup. Namun pada pedoman lain yang lebih baru yaitu *The Australian Guideline for Prevention, Diagnosis and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease* tahun 2012 menyebutkan kriteria keparahan PJR yang berbeda. Secara ekokardiografi, pedoman Australia 2012 menekankan mengenai pentingnya membedakan lokasi katup yang terkena beserta derajat berat ringannya setiap katup tersebut, baik kelainannya berupa regurgitasi maupun stenosis, dan membagi derajat keparahan menjadi empat yaitu tanpa karditis, PJR ringan, PJR sedang, dan PJR berat.<sup>3</sup> Klasifikasi tersebut untuk menentukan durasi pengobatan profilaksis sekunder tiap pasien.

Klasifikasi derajat keparahan PJR pada penelitian ini menggunakan dasar pedoman Australia tahun 2012 yang oleh Kumar *et al.* disebutkan memiliki sensitivitas lebih tinggi dalam diagnosis DRA pada populasi risiko tinggi dibandingkan pedoman AHA (bahkan termasuk kriteria revisi Jones pada pedoman AHA tahun 2015) dan pedoman WHO tahun 2004.<sup>68</sup> Indonesia yang merupakan negara endemis PJR<sup>18</sup> lebih sesuai apabila menggunakan pedoman Australia tahun 2012.

### **6.1 Kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder**

Dari total 69 pasien, terdapat 27 pasien (57,4%) yang memiliki kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder dalam satu tahun terakhir  $\geq 90\%$  dan 20 pasien (42,6%) yang angka kepatuhannya  $< 90\%$ . Bila menggunakan *cut-off* angka kepatuhan 80%, didapatkan jumlah pasien yang patuh sebanyak 40 pasien (85,1%) dan tidak patuh sebanyak 7 pasien (14,9%).

Angka kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder sangat bervariasi di berbagai studi. Gasse *et al.* di Lifou Caledonia mendapatkan angka kepatuhan

sebesar 54% dengan *cut off* kepatuhan 80%.<sup>70</sup> Dengan *cut-off* kepatuhan yang sama, Mehta *et al.* berdasarkan data registri di India mendapatkan angka kepatuhan 91,9% dengan rata2 kepatuhan mencapai 93,6%.<sup>70</sup> Rahmawaty dkk mendapatkan tingkat kepatuhan sebesar 58,7%, namun tidak secara jelas menyebutkan nilai *cut off* angka kepatuhan yang digunakan.<sup>46</sup> Culliford-Semmens *et al.* mendapatkan jumlah kepatuhan sebesar 68,4% di Selandia Baru. Yang menarik dari studi Culliford-Semmens *et al.* adalah terdapatnya tren penurunan kepatuhan terhadap profilaksis sekunder dengan bertambahnya tahun pengobatan setiap pasien, yaitu pada tahun pertama mencapai angka rata-rata kepatuhan 90% dengan median 100%, dan menurun menjadi 78% (rata-rata) dan 85% (median) pada tahun keempat, serta menurun lagi menjadi 66% (rata-rata) dan 88% (median) pada tahun kedelapan pengobatan.<sup>13</sup> Sedangkan studi yang menggunakan *cut off* kepatuhan lebih tinggi yaitu 90% ditunjukkan oleh Camara *et al.* di Brazil yang mendapatkan jumlah kepatuhan 71,9%.

Pada uji bivariat antara kepatuhan pengobatan satu tahun terakhir (menggunakan *cut off* 90%) dengan derajat keparahan PJR didapatkan adanya hubungan signifikan ( $p = 0,016$ ). Sedangkan apabila menggunakan *cut off* kepatuhan 80%, tidak didapatkan hubungan signifikan ( $p = 0,149$ ) antara kepatuhan dalam satu tahun terakhir dengan derajat keparahan PJR. Artinya bahwa seseorang yang kepatuhannya  $\geq 90\%$  akan lebih besar kemungkinannya untuk mengalami PJR dengan derajat lebih ringan.

Berbeda dengan studi-studi sebelumnya yang terlihat perbedaan keparahan katup secara bermakna dengan menggunakan *cut off* kepatuhan  $\geq 80\%$ , pada penelitian ini membutuhkan kepatuhan yang lebih tinggi untuk mencapai hal tersebut. Sehingga pasien PJR di Indonesia memerlukan

pengawasan kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder yang lebih baik agar terhindar dari keparahan katup yang lebih berat.

Berdasarkan data kepatuhan pengobatan yang menggunakan *cut off* 90% diperoleh hasil bahwa pasien yang patuh terhadap pengobatan profilaksis sekunder dalam satu tahun terakhir lebih banyak mengalami PJR ringan (66,7%), sedangkan pasien yang tidak patuh lebih banyak mengalami PJR sedang (45%) dan berat (30%). Hal ini sesuai dengan berbagai studi pustaka yang menyebutkan bahwa pemberian profilaksis sekunder secara rutin yang diikuti kepatuhan terhadap pengobatan berkaitan erat dengan rendahnya derajat keparahan. Sanyal *et al.* di India menyebutkan bahwa 33% anak-anak dengan DRA dan karditis memiliki resolusi bising jantung setelah 5 tahun profilaksis sekunder BPG.<sup>54</sup> Atotoa-Carr *et al.* juga menyebutkan bahwa pemberian profilaksis sekunder dapat mengurangi keparahan PJR dan berhubungan dengan regresi kelainan katup jantung pada sekitar 50-70% pasien dengan kepatuhan yang baik selama satu dekade.<sup>14</sup>

Namun studi ini hanya menilai kepatuhan profilaksis sekunder dalam satu tahun terakhir sehingga hubungannya terhadap derajat keparahan PJR masih mungkin dipengaruhi oleh kepatuhan sejak awal pengobatan. Dibutuhkan studi lain dengan masa observasi lebih panjang agar didapatkan gambaran lebih komprehensif mengenai hubungan kepatuhan profilaksis sekunder dengan derajat keparahan PJR.

## 6.2 Kekambuhan demam reumatik akut

Berdasarkan uji bivariat antara kekambuhan DRA dalam satu tahun terakhir dengan derajat keparahan PJR, tidak didapatkan hubungan signifikan ( $p$

= 0,419). Namun analisis bivariat lebih lanjut antara kekambuhan DRA sejak awal terapi profilaksis sekunder dengan derajat keparahan PJR didapatkan hubungan signifikan ( $p = 0,003$ ). Hal tersebut dapat dijelaskan karena pada penelitian ini didapatkan angka kekambuhan DRA dalam satu tahun yang sangat rendah yaitu hanya terjadi pada 4 pasien (8,5%). Sedangkan angka kekambuhan total DRA sejak awal terapi terdapat pada 10 pasien (21,3%).

Camara *et al.* menyebutkan bahwa insiden kekambuhan DRA umumnya dilaporkan antara 15-34%.<sup>47</sup> Pada penelitian ini didapatkan angka kekambuhan DRA dalam satu tahun yang lebih rendah dibandingkan studi lainnya. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh jumlah sampel yang terlalu sedikit sehingga jumlah kekambuhan tidak menggambarkan besaran angka kejadian yang sesungguhnya. Sementara kekambuhan total DRA yang dinilai berdasarkan kekambuhan sejak awal diberikan terapi profilaksis sekunder menunjukkan kesamaan dengan studi lain dan menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap derajat keparahan PJR.

Namun instrumen yang digunakan sebagai metode penilaian kekambuhan DRA pada sebagian pasien penelitian ini berdasarkan pada ingatan pasien dan keluarganya yang berpotensi risiko terjadinya bias *memory recalling*. Data rekam medis rawat jalan di poli tidak selalu mencatat adanya kekambuhan, karena saat pasien mengalami kekambuhan DRA, pasien umumnya rawat inap melalui IGD yang menyebabkan tidak tercatat dalam rekam medis poli. *Memory recalling* digunakan untuk mencatat kekambuhan yang terjadi di luar pengobatan rawat jalan. Dan penggunaan metode *memory recalling* untuk mengingat kejadian dalam waktu yang lama akan berisiko munculnya data kekambuhan yang kurang tepat. Namun data ini dapat menjadi gambaran bahwa kemungkinan

besar terdapat hubungan kekambuhan DRA dengan derajat keparahan yang memerlukan pembuktian lebih lanjut pada studi dengan sampel yang lebih besar.

Pada analisis bivariat lain yang menghubungkan antara kekambuhan DRA satu tahun terakhir dengan kepatuhan pengobatan dalam satu tahun terakhir tidak didapatkan hubungan yang signifikan ( $p = 0,176$ ). Begitu juga dengan kekambuhan DRA total tidak didapatkan hubungan signifikan ( $p = 0,142$ ) terhadap kepatuhan pengobatan profilaksis dalam satu tahun terakhir.

### 6.3 Skor Wilkins

Pada uji bivariat antara skor Wilkins dengan derajat keparahan PJR terdapat hubungan signifikan ( $p = 0,000$ ). Skor Wilkins dihitung secara numerik berdasarkan total skor dari keempat parameter. Namun dicoba lebih lanjut analisa menggunakan metode lain dalam uji bivariat, yaitu menganalisa skor Wilkins menjadi 2 kelompok yaitu skor  $\geq 5$  (remodeling/inflamasi berat) dan skor  $< 5$  (remodeling/inflamasi ringan), tidak terdapat hubungan signifikan ( $p=0,157$ ) terhadap derajat keparahan PJR. Hal ini disebabkan jumlah pasien di kelompok remodeling/inflamasi berat yang hanya 1 pasien sehingga sulit dilakukan pembuktian secara uji statistik.

Pada penelitian ini didapatkan kelainan pada katup mitral berupa MR ringan sebanyak 25 pasien (53,2%), MR sedang sebanyak 11 pasien (23,4%), MR berat 10 pasien (21,3%). Jumlah pasien dengan regurgitasi katup mitral pada penelitian ini merupakan yang terbanyak, baik yang hanya mengenai katup mitral saja (70,2%) maupun yang terjadi bersamaan dengan katup aorta (27,7%). Pada studi oleh Mehta *et al.* didapatkan bahwa kelainan regurgitasi katup mitral merupakan kelainan katup yang terbanyak (48.7%) pada PJR.<sup>69</sup> Carapetis *et al.*

menyebutkan bahwa penebalan katup, penebalan khorda tendinae, dan *tethering* pada salah satu atau kedua katup dapat terjadi, bahkan pada kelainan katup yang ringan, dan hal tersebut merupakan mekanisme yang paling sering menyebabkan MR pada kasus PJR.<sup>3</sup>

Secara teoritis, dengan cukup tingginya jumlah kelainan katup mitral, maka seharusnya terdapat hubungan signifikan. Hal ini terbukti pada pengujian bivariat skor Wilkins menggunakan data numerik terhadap derajat keparahan PJR. Hubungan tidak signifikan pada pengujian bivariat skor Wilkins menggunakan kategorik 2 kelompok lebih disebabkan karena rendahnya jumlah pasien yang tergolong remodeling/inflamasi berat. Hal ini tidak mengherankan karena penelitian ini yang menjadi subjek adalah pasien anak sehingga proses inflamasi dan remodeling kronis pada katup jantung belum terlihat se jelas dan seberat pada pasien PJR dewasa. Karena skor Wilkins pada awalnya memang tidak dibuat untuk menilai derajat keparahan katup mitral PJR khusus pada anak, namun untuk memperkirakan outcome pada pasien mitral stenosis yang akan dilakukan tindakan *Balloon Mitral Valvuloplasty* (BMV).<sup>65</sup>

Pada uji bivariat lainnya antara skor Wilkins dengan kepatuhan profilaksis sekunder dalam satu tahun terakhir menunjukkan adanya hubungan signifikan ( $p = 0,042$ ). Sementara uji bivariat skor Wilkins menggunakan data kategorikal (dibagi 2 kelompok yaitu remodeling/inflamasi ringan dan remodeling/inflamasi berat) tidak menunjukkan hubungan signifikan ( $p = 0,426$ ).

Aloui *et al.* menyebutkan bahwa keparahan derajat penebalan katup dan kalsifikasi yang dinilai secara ekokardiografi menggunakan skor Wilkins berhubungan dengan tingginya kadar *Matrix metalloproteinase-3* (MMP-3). Dan tingginya kadar MMP-3, yang merupakan penanda remodeling, juga berkorelasi

positif dengan beratnya proses inflamasi.<sup>64</sup> Profilaksis sekunder terbukti menurunkan risiko infeksi berulang Streptokokus grup A sehingga mencegah terjadinya proses inflamasi pada katup jantung. Dengan demikian, kepatuhan profilaksis sekunder akan berhubungan dengan rendahnya proses inflamasi dan remodeling katup jantung sehingga berhubungan dengan rendahnya skor Wilkins.

#### 6.4 Terapi penghambat ACE

Pada uji bivariat antara penggunaan terapi penghambat ACE dengan derajat keparahan PJR tidak terdapat hubungan signifikan ( $p = 0,121$ ).

Studi akhir-akhir ini menunjukkan bahwa reseptor *angiotensin-converting enzyme* (ACE) dan reseptor angiotensin-II terdapat pada area dengan *turnover* kolagen yang tinggi di jantung, termasuk jaringan katup jantung sehingga memberi petunjuk bahwa penghambatan terhadap ACE kemungkinan berpengaruh pada sintesis dan degradasi kolagen pada area tersebut.<sup>72</sup>

Pada penelitian ini justru terlihat bahwa pada 12 pasien di kelompok yang menggunakan penghambat ACE, obat ini justru lebih banyak terdapat pada kelompok pasien PJR sedang (50%) dan PJR berat (25%), sehingga seolah-olah muncul kecurigaan bahwa pemberian obat penghambat ACE berhubungan dengan keparahan PJR yang lebih berat. Namun sebenarnya hal itu terjadi karena obat penghambat ACE umumnya hanya diberikan bila didapatkan tanda klinis gagal jantung yang sebagian besar terdapat pada pasien dengan kelainan katup derajat sedang atau berat. Dalam hal ini, obat penghambat ACE dapat menjadi *confounding factor by medical indication*. Namun karena tidak didapatkan hubungan signifikan antara obat penghambat ACE dengan derajat

keparahan PJR, maka obat penghambat ACE bukan merupakan *confounding factor*.

Berdasarkan penelitian ini, obat penghambat ACE tidak terbukti memiliki hubungan dengan derajat keparahan PJR. Namun hubungan itu masih mungkin terlihat apabila dilakukan studi khusus mengenai obat penghambat ACE pada pasien PJR dengan desain penelitian yang lebih spesifik.

### 6.5 Uji multivariat

Dalam penelitian ini digunakan analisis regresi logistik dengan variabel yang dimasukkan ke dalam analisis adalah kepatuhan, kekambuhan DRA total dan skor Wilkins. Dari hasil uji regresi logistik diperoleh hasil bahwa hanya variabel kepatuhan saja yang memiliki pengaruh paling kuat terhadap derajat keparahan PJR dengan  $p = 0,049$ . Besarnya OR yang diperoleh adalah 7,20 yang memiliki makna bahwa kemungkinan pasien untuk mengalami derajat PJR yang makin parah ketika tidak patuh dalam pengobatan sebesar 7,2 kali lipat dibandingkan pasien yang patuh.

### 6.6 Limitasi penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, tidak adanya data ekokardiografi transthorakal awal sebagai pembanding terhadap kelainan katup jantung yang ditemukan melalui pemeriksaan ekokardiografi saat dilakukannya penelitian. Derajat keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta yang ditemukan sangat mungkin dipengaruhi oleh derajat keparahan kelainan katup yang didapatkan pada awal pengobatan profilaksis sekunder.

Kedua, kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder yang diteliti dibatasi hanya dalam rentang waktu satu tahun sebelum dilakukannya ekokardiografi transthorakal. Penilaian kepatuhan pengobatan sejak awal terapi akan memberikan gambaran lebih utuh dan lengkap mengenai kepatuhan pengobatan pasien.

Ketiga, jumlah sampel penelitian yang sedikit sehingga tidak didapatkan hubungan yang signifikan terhadap variabel kekambuhan demam reumatik akut dalam satu tahun terakhir dengan derajat keparahan katup mitral dan / atau katup aorta. Dibutuhkan jumlah sampel lebih besar dan masa observasi penelitian lebih lama untuk melihat hubungan kedua variabel tersebut dengan lebih baik.



## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

1. Terdapat perbedaan signifikan keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta pada pasien PJR anak yang memiliki kepatuhan terhadap pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G  $\geq 90\%$  dalam satu tahun terakhir dengan yang memiliki kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G  $< 90\%$  dalam satu tahun terakhir.
2. Terdapat perbedaan signifikan skor Wilkins pada pasien PJR anak yang memiliki kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G  $\geq 90\%$  dalam satu tahun terakhir dengan yang memiliki kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G  $< 90\%$  dalam satu tahun terakhir.
3. Terdapat perbedaan signifikan keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta pada pasien PJR anak yang memiliki perbedaan skor Wilkins.
4. Terdapat perbedaan signifikan keparahan kelainan katup mitral dan / atau katup aorta pada pasien PJR anak yang mengalami kekambuhan dan tidak mengalami kekambuhan DRA.
5. Tidak terdapat perbedaan signifikan kekambuhan DRA pada pasien PJR anak yang memiliki kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G  $\geq 90\%$  dalam satu tahun terakhir dengan yang memiliki kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder menggunakan Benzathin penisilin-G  $< 90\%$  dalam satu tahun terakhir.

**7.2 Saran**

Pasien PJR di Indonesia memerlukan angka kepatuhan pengobatan profilaksis sekunder yang lebih tinggi yaitu minimal 90% agar mendapat manfaat berkurangnya risiko terjadinya PJR sedang atau berat. Untuk itu diperlukan pengawasan yang lebih baik dalam menjaga kepatuhan pengobatan bagi pasien PJR. Selain itu diperlukan pencatatan data yang lengkap atau registri bagi setiap pasien PJR sejak awal terdiagnosis hingga diberikan profilaksis sekunder.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Siregar AA. Demam rematik dan penyakit jantung rematik, permasalahan Indonesia. Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar Tetap pada Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 12 April 2008.
2. WHO. 2018. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Report by the Director-General.(download di [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB141-REC1/B141\\_REC1-en.pdf#page=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB141-REC1/B141_REC1-en.pdf#page=1)). Diakses 20 Maret 2018
3. Carapetis J., Brown A., Maguire G., et al. 2012. The Australian Guideline for Prevention, Diagnosis and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease, 2<sup>nd</sup> edition.
4. WHO. 2004. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Report of a WHO Expert Consultation in Geneva, 29 October–1 November 2001.
5. Guilherme L. and Kalil J. 2010. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Cellular Mechanisms Leading Autoimmune Reactivity and Disease. *J Clin Immunol.* 30: 17-23.
6. Remenyi B., El-Guindy A., Smith S.C., Yacoub M., Holmeset D.R. 2016. Valvular Aspects of Rheumatic Heart Disease. *Lancet.* 387: 1335–46.
7. Burke R.J. and Chang C. 2014. Diagnostic Criteria of Acute Rheumatic Fever. *Autoimmunity Reviews.* 13: 503–507
8. Marijon E., Mirabel M., Celermajer D.S., Jouven X. 2012. Rheumatic Heart Disease. *Lancet.* 379: 953–64
9. Liang-choo H., Rajaram N. 2016. A Review of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease Research in Malaysia. *Med J Malaysia.* 71(1): 79-86
10. Lawrence J.G., Carapetis J.R., Griffiths K., Edwards K., Condon J.R. 2013. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: incidence and progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. *Circulation.* 128: 492–501.
11. Remenyi B., Wilson N., Stirling J., Ferreira B., Kado J., Kumar K., et al. 2012. World Heart Federation Criteria for Echocardiographic Diagnosis of Rheumatic Heart Disease, an Evidence-Based Guideline. *Nat. Rev. Cardiol.* 9: 297–309.
12. Gewitz M.H., Baltimore R.S., Tani L.Y., et al. 2015. Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 131: 1806-1818.
13. Culliford-Semmens N., Tilton E., Webb R., et al. 2017. Adequate Adherence to Benzathine Penicillin Secondary Prophylaxis Following the Diagnosis of Rheumatic Heart Disease by Echocardiographic Screening. *NZMJ.* 130: 50-57
14. Atatoa-Carr P., Lennon D., Wilson N. 2008. Rheumatic Fever Diagnosis, Management, and Secondary Prevention: A New Zealand Guideline. *NZMJ.* 121: 59-69

15. Rizvi S.F.H., Kundi A.U., Naveed A., Faiz A., Samad A. 2014. Natural History Of Rheumatic Heart Disease, A 12 Years Observational Study "Penicillin Bites The Muscle But Heals The Heart". *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 26(3): 301-303.
16. Haran S., Crane N., Kazi S., Axford-Haines L., White A. 2018. Effect of Secondary Penicillin Prophylaxis on Valvular Changes in Patients With Rheumatic Heart Disease in Far North Queensland. *Aust. J. Rural Health*. 26: 119-125
17. Okello E., Longenecker C.T., Beaton A., et al. 2017. Rheumatic Heart Disease in Uganda: Predictors of Morbidity and Mortality One Year After Presentation. *BMC Cardiovascular Disorders*. 17: 20
18. Watkins D.A., Johnson C.O., Colquhoun S.M., Karthikeyan G., Beaton A., Bukhman G., et al. 2017. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 377(8): 713-722
19. Carapetis J.R. 2007. Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. *N Engl J Med*. 357(5): 439-441
20. Steer A.C., Carapetis J.R., Nolan T.M., et al. 2002. Systematic Review of Rheumatic Heart Disease Prevalence in Children in Developing Countries: The Role of Environmental Factors. *J. Paediatr. Child Health*. 38: 229-234
21. Zühlke L., Karthikeyan G., Engel M.E., et al. 2016. Clinical Outcomes in 3343 Children and Adults With Rheumatic Heart Disease From 14 Low- and Middle-Income Countries: Two-Years Follow-Up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Circulation*. 2016;134:1456-1466.
22. Zühlke L., Engel M.E., Lemmer C.E., van de Wall M., Nkepu S., Meiringet A. 2016. The Natural History Of Latent Rheumatic Heart Disease In A 5 Year Follow-Up Study: A Prospective Observational Study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 16: 1-6.
23. Wyber R., Taubert K., Marko S., et al. 2013. Benzathine Penicillin G for the Management of Rheumatic Heart Disease. *Global Heart*. 8(3): 227-234
24. Casey G. 2013. Acute Rheumatic Fever: The Danger for Our Children. *Kai Tiaki Nursing New Zealand*. 19(5): 20-24
25. Mishra T.K. 2007. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. *JACM*. 8(4): 324-30
26. Guilherme L. and Kalil J. 2013. Rheumatic Heart Disease: Molecules Involved in Valve Tissue Inflammation Leading to The Autoimmune Process and Anti-S. Pyogenes Vaccine. *Frontiers in Immunology*. 4(352): 1-6
27. Veinot J.P. 2006. Pathology of Inflammatory Native Valvular Heart Disease. *Cardiovascular Pathology*. 15: 243-251
28. Guilherme L., Faé K., Oshiro S.E., et al. 2005. Molecular Pathogenesis of Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 7(28): 1-15.
29. Guilherme L., Kalil J., Cunningham M. 2006. Molecular Mimicry in the Autoimmune Pathogenesis of Rheumatic Heart Disease. *Autoimmunity*. 39(1): 31-39.

30. Azevedo P.M., Pereira R.R., Guilherme L. 2012. Understanding Rheumatic Fever. *Rheumatol Int.* 32: 1113–1120
31. Roberts S., Kosanke S., Dunn T., et al. 2001. Pathogenic Mechanisms in Rheumatic Carditis: Focus on Valvular Endothelium. *The Journal of Infectious Diseases.* 183: 507–11.
32. Kirvan C.A., Swedo S.E., Heuser J.S., et al. 2003. Mimicry and Autoantibody-Mediated Neuronal Cell Signaling in Sydenham Chorea. *Nature Medicine.* 9: 914–920.
33. Sastroasmoro S., Madiyono B., Oesman I.N., et al. 1995. Survival Patterns of Children with Rheumatic Heart Disease. *Med J Indones.* 4(4): 254-263.
34. Viswanathan V. 2012. Acute Rheumatic Fever. *Indian Journal of Rheumatology.* 7(1): 36-43
35. Gupta A., Gharde P., Kumar A.S. 2010. Anterior Mitral Leaflet Length: Predictor for Mitral Valve Repair in a Rheumatic Population. *The Annals of Thoracic Surgery.* 90(6): 1930-1933.
36. Lubega S., Aliku T., Lwabi P. 2014. Echocardiographic Pattern and Severity of Valve Dysfunction In Children With Rheumatic Heart Disease Seen at Uganda Heart Institute, Mulago Hospital. *African Health Sciences.* 14(3): 617-625.
37. Zuhlke L., Engel M.E., Karthikeyan G., et al. 2015. Characteristics, Complications, And Gaps in Evidence-Based Interventions in Rheumatic Heart Disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (The REMEDY Study). *European Heart Journal.* 36: 1115–1122.
38. Cannon J., Roberts K., Milne C., et al. 2017. Rheumatic Heart Disease Severity, Progression and Outcomes: A Multi-State Model. *J Am Heart Assoc.* p1-10. Diunduh dari <http://ahajournals.org> tanggal 18 Maret 2019
39. Etebu E. and Arikekpar I. 2016. Antibiotics: Classification and Mechanisms of Action with Emphasis on Molecular Perspectives. *IJAMBR.* 4: 90-101
40. Miller E.L. 2002. The Penicillins: A Review and Update. *Journal of Midwifery & Women's Health.* 47(6): 426-434
41. Currie B.J. 1996. Are the Currently Recommended Doses of Benzathine Penicillin G Adequate for Secondary Prophylaxis of Rheumatic Fever?. *Pediatrics.* 97: 989-991
42. Manyemba J. and Mayosi B.M. 2002. Penicillin for Secondary Prevention of Rheumatic Fever. *The Cochrane Library Systematic Review.* From <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002227/abstract> (diakses 1 September 2019)
43. Kaplan E.D., Berrios X., Speth J., et al. 1989. Pharmacokinetics of Benzathine Penicillin G Serum Levels During the 28 Days After Intramuscular Injection of 1,200,000 Units. *The Journal of Pediatrics.* 115(1): 146-150
44. McGlacken-Byrne S.M., Parry H.M., Currie P.F., Wilson N.J. 2015. Case Report: Failure of Oral Penicillin as Secondary Prophylaxis for Rheumatic Heart Disease: A Lesson From A Low-Prevalence Rheumatic Fever Region. *BMJ Case Rep.* 1-3.

45. Ekici F., Çetin İ., Şaylan-Çevik B., et al. 2012. What is the outcome of rheumatic carditis in children with Sydenham's chorea?. *Turk J Pediatr.* 54: 159-167.
46. Rahmawaty N.K., Iskandar B., Albar H., et al. 2012. Faktor Risiko Serangan Berulang Demam Rematik/Penyakit Jantung Rematik. *Sari Pediatri.* 14(3): 179-84
47. Camara E.J.N., dos Santos J.M., Silva L.S.A., et al. 2016. Rheumatic Fever Recurrence: Risk Factors and Clinical Characteristics. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology.* 19: 5–8
48. De Dassel J.L., de Klerk N., Carapetis J.R., et al. 2018. How Many Doses Make a Difference? An Analysis of Secondary Prevention of Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. *J Am Heart Assoc.* 7: 1-19.
49. Şahin M., Yıldırım I., Özkutlu S. 2012. Clinical Features and Mid- and Long-Term Outcomes of Pediatric Patients with Subclinical Carditis. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 54: 486-492
50. Saxena A., Ramakrishnan S., Roy A., et al. 2011. Prevalence and outcome of subclinical rheumatic heart disease in India: The RHEUMATIC (Rheumatic Heart Echo Utilisation and Monitoring Actuarial Trends in Indian Children) study. *Heart.* 97: 2018-2022
51. Lancellotti P., Moura L., Pierard L.A., et al. European Association of Echocardiography Recommendations for Assessment of Valvular Regurgitation. *European Journal of Echocardiography.* 2010. 11: 307–332
52. Lang BM, Goldstein SA, Keonzon I, et al. 2016. American Society Echocardiography: Comprehensive Echocardiography, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders
53. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2009; 2(1): 1-16
54. Saxena A. 2014. Increasing Detection of Rheumatic Heart Disease With Echocardiography. *Expert Rev. Med. Devices.* 11(5): 491–497.
55. Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Genetics and Pathogenesis. *Scandinavian Journal of Immunology.* 2007; 66: 199–207
56. Geerts I., De Vos N., Frans J., et al. 2011. The Clinical Diagnostic Role of Antistreptolysin O Antibodies. *Acta Clinica Belgica.* 66(6): 410-415.
57. Kementrian Kesehatan RI. 2011. Buku Saku mengenai Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomer 1995/Menkes/SK/XII/2010 tentang Standar Antropometri Penilaian Status Gizi Anak.
58. Banerjee T, Mukherjee S, Ghosh S, et al. Clinical Significance of Markers of Collagen Metabolism in Rheumatic Mitral Valve Disease. *Plos One.* 2014 ; 9(3): 1-12.
59. Manyemba J. and Mayosi B.M. 2003. Intramuscular Penicillin is More Effective than Oral Penicillin in Secondary Prevention of Rheumatic Fever: a Systematic Review. *SAMJ.* 93(3): 212-218

60. Meira Z.M.A., Goulart E.M.A., Colosimo E.A., et al. 2005. Long Term Follow Up of Rheumatic Fever and Predictors of Severe Rheumatic Valvar Disease in Brazilian Children and Adolescents. *Heart*. 91: 1019–1022.
61. Saxena A., Mehta A., Ramakrishnan S. 2015. Adherence to Benzathine Penicillin in Children With Rheumatic Fever/ Rheumatic Heart Disease: Results from an Indian Pediatric RHD Registry. *JACC*. 65 (10S)
62. Mari D, Di Berardino F, Cugno M. Chronic Heart Failure and the Immune System. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2002; 23: 325-340
63. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. ESC Guidelines for the Management of Infective Endocarditis. *European Heart Journal*. 2015; 36: 3075–3123
64. Aloui S, Wiem Zidi W, Ouali S, et al. Association Of Matrix Metalloproteinase-3 and Endogenous Inhibitors With Inflammatory Markers In Mitral Valve Disease And Calcification. *Molecular Biology Reports*. 2018; 45: 2135–2143
65. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, et al. Percutaneous Balloon Dilatation of the Mitral Valve: An Analysis of Echocardiographic Variables Related to Outcome and the Mechanism of Dilatation. *Br Heart J*. 1988; 60: 299-308.
66. Lawrence JG, Carapetis JR, Griffiths K, et al. Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease - Incidence and Progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. *Circulation*. 2013; 128: 492-501.
67. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. AHA Scientific Statement - Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis. *Circulation*. 2009; 119: 1541-1551.
68. Kumar D, Bhutia E, Kumar P, et al. Evaluation of American Heart Association 2015 revised Jones criteria versus existing guidelines. *Heart Asia*. 2016; 8: 30–35.
69. Mehta A, Saxena S, Juneja R, et al. Characteristics and Outcomes of Indian Children Enrolled in a Rheumatic Heart Disease Registry. *International Journal of Cardiology*. 2016; 222: 1136–1140.
70. Gasse B, Baroux N, Rouchon B, et al. Determinants Of Poor Adherence To Secondary Antibiotic Prophylaxis For Rheumatic Fever Recurrence On Lifou, New Caledonia: A Retrospective Cohort Study. *BMC Public Health*. 2013; 13:131.
71. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Torres JM, et al. Adherence to secondary prophylaxis and disease recurrence in 536 Brazilian children with rheumatic fever. *Pediatric Rheumatology*. 2010; 8: 22.
72. Atalar E, Tokgözoğlu SL, Alikasifoglu M, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Genotype predicts Valve Damage in Acute Rheumatic Fever. *J Heart Valve Dis*. 2003; 12(1): 7-10.

LAMPIRAN

Karakteristik baseline penelitian

Karakteristik pasien	Jumlah (n=47)
Jenis kelamin	
Laki-laki	24 (51,1%)
Perempuan	23 (48,9%)
Usia (tahun) (mean ± sd)	
PJR ringan	11,74 ± 3,44
PJR sedang	12,43 ± 2,10
PJR berat	12,50 ± 1,72
Usia terdiagnosis PJR (tahun) (mean ± sd)	
PJR ringan	9,04 ± 3,80
PJR sedang	9,71 ± 2,19
PJR berat	9,40 ± 2,46
BB (mean ± sd)	
PJR ringan	36,17 ± 11,75
PJR sedang	33,38 ± 17,94
PJR berat	32,70 ± 7,60
Lama terapi profilaksis sekunder (mean ± sd)	
PJR ringan	33,56 ± 19,56
PJR sedang	33,21 ± 16,28
PJR berat	34,90 ± 21,75
ACE Inhibitor	
Tidak	35 (74,5%)
Ya	12 (25,5%)
Kambuh DRA 1 tahun	
Tidak pernah	43 (91,5%)
1 kali	4 (8,5%)
Kambuh DRA total	
Tidak pernah	37 (78,7%)
1 kali	10 (21,3%)
Status Gizi	
Kurus	13 (27,7%)
Normal	26 (55,3%)
Gemuk	8 (17%)
Skor Wilkin	
PJR ringan	0 ± 0
PJR sedang	1,07 ± 1,21
PJR berat	3,1 ± 1,20
Wilkin Kategorik	
Remodeling/Inflamasi ringan	46 (97,9%)
Remodeling/Inflamasi berat	1 (2,1%)

## Uji Bivariat terhadap 3 kategori Derajat Keparahan PJR

### 1. Jenis Kelamin \* Derajat Keparahan

Crosstab

			Derajat Keparahan			Total
			Ringan	Sedang	Berat	
Jenis Kelamin	Perempuan	Count	11	6	7	24
		Expected Count	11.7	7.1	5.1	24.0
		% within Jenis Kelamin	45.8%	25.0%	29.2%	100.0%
	Laki-Laki	Count	12	8	3	23
		Expected Count	11.3	6.9	4.9	23.0
		% within Jenis Kelamin	52.2%	34.8%	13.0%	100.0%
Total	Count	23	14	10	47	
	Expected Count	23.0	14.0	10.0	47.0	
	% within Jenis Kelamin	48.9%	29.8%	21.3%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.909 <sup>a</sup>	2	.385
Likelihood Ratio	1.955	2	.376
Linear-by-Linear Association	.927	1	.336
N of Valid Cases	47		

a. 1 cells (16.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.89.

Syarat terpenuhi (nilai expected count <5 maksimal 20%)

Nilai p = 0.336 (tidak ada hubungan)

### 2. Kambuh DRA 1 tahun \* Derajat Keparahan

Crosstab

			Derajat Keparahan			Total
			Ringan	Sedang	Berat	
Kambuh DRA 1 tahun	Tidak Pernah	Count	22	12	9	43
		Expected Count	21.0	12.8	9.1	43.0
		% within Kambuh DRA 1 tahun	51.2%	27.9%	20.9%	100.0%
	1 Kali	Count	1	2	1	4
		Expected Count	2.0	1.2	.9	4.0
		% within Kambuh DRA 1 tahun	25.0%	50.0%	25.0%	100.0%
Total	Count	23	14	10	47	
	Expected Count	23.0	14.0	10.0	47.0	
	% within Kambuh DRA 1 tahun	48.9%	29.8%	21.3%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.140 <sup>a</sup>	2	.566
Likelihood Ratio	1.149	2	.563
Linear-by-Linear Association	.523	1	.469
N of Valid Cases	47		

a. 3 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .85.

Syarat tidak terpenuhi (nilai expected count <5 melebihi 20%) → uji Mann Whitney

**Mann-Whitney Test**

**Ranks**

	Kambuh DRA 1 tahun	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Derajat Keparahan	Tidak Pernah	43	23.55	1012.50
	1 Kali	4	28.88	115.50
	Total	47		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Derajat Keparahan
Mann-Whitney U	66.500
Wilcoxon W	1012.500
Z	-.808
Asymp. Sig. (2-tailed)	.419
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.472 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kambuh DRA 1 tahun

b. Not corrected for ties.

**Nilai p = 0.419 (tidak ada hubungan)**

**3. Kambuh DRA total \* Derajat Keparahan**

**Crosstab**

			Derajat Keparahan			Total
			Ringan	Sedang	Berat	
Kambuh DRA total	Tidak Pernah	Count	22	10	5	37
		Expected Count	18.1	11.0	7.9	37.0
		% within Kambuh DRA total	59.5%	27.0%	13.5%	100.0%
	1 Kali	Count	1	4	5	10
		Expected Count	4.9	3.0	2.1	10.0
		% within Kambuh DRA total	10.0%	40.0%	50.0%	100.0%
Total		Count	23	14	10	47
		Expected Count	23.0	14.0	10.0	47.0
		% within Kambuh DRA total	48.9%	29.8%	21.3%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	9.306 <sup>a</sup>	2	.010
Likelihood Ratio	9.813	2	.007
Linear-by-Linear Association	9.097	1	.003
N of Valid Cases	47		

a. 3 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.13.

Syarat tidak terpenuhi (nilai expected count <5 melebihi 20%) → uji Mann Whitney

**Mann-Whitney Test**

**Ranks**

	Kambuh DRA total	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Derajat Keparahan	Tidak Pernah	37	21.12	781.50
	1 Kali	10	34.65	346.50
	Total	47		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Derajat Keparahan
Mann-Whitney U	78.500
Wilcoxon W	781.500
Z	-3.008
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.004 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kambuh DRA total

b. Not corrected for ties.

**Nilai p = 0.003 (ada hubungan)**

**4. Status Gizi \* Derajat Keparahan**

**Crosstab**

			Derajat Keparahan			Total
			Ringan	Sedang	Berat	
Status Gizi	Kurus	Count	3	7	3	13
		Expected Count	6.4	3.9	2.8	13.0
		% within Status Gizi	23.1%	53.8%	23.1%	100.0%
	Normal	Count	15	4	7	26
		Expected Count	12.7	7.7	5.5	26.0
		% within Status Gizi	57.7%	15.4%	26.9%	100.0%
	Gemuk	Count	5	3	0	8
		Expected Count	3.9	2.4	1.7	8.0
		% within Status Gizi	62.5%	37.5%	0.0%	100.0%
Total	Count	23	14	10	47	
	Expected Count	23.0	14.0	10.0	47.0	
	% within Status Gizi	48.9%	29.8%	21.3%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	9.093 <sup>a</sup>	4	.059
Likelihood Ratio	11.042	4	.026
Linear-by-Linear Association	3.114	1	.078
N of Valid Cases	47		

a. 5 cells (55.6%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.70.

Syarat tidak terpenuhi (nilai expected count <5 melebihi 20%) → uji Kruskal Wallis

**Kruskal-Wallis Test**

**Ranks**

	Status Gizi	N	Mean Rank
Derajat Keparahan	Kurus	13	29.00
	Normal	26	23.06
	Gemuk	8	18.94
	Total	47	

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	Derajat Keparahan
Chi-Square	3.473
df	2
Asymp. Sig.	.176

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Status Gizi

**Nilai p = 0.176 (tidak ada hubungan)**

**5. Skor\_Wilkin \* Derajat Keparahan**

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
WilkinSkor	.365	47	.000	.705	47	.000

a. Lilliefors Significance Correction

**Kruskal-Wallis Test**

**Ranks**

	Derajat Keparahan	N	Mean Rank
Wilkin Skor	Ringan	23	15.00
	Sedang	14	26.79
	Berat	10	40.80
	Total	47	

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	WilkinSkor
Chi-Square	33.471
df	2
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Derajat Keparahan

**Nilai p = 0.000 (terdapat hubungan)**

**Skor\_Wilkin kategori remodeling ringan dan berat \* Derajat Keparahan**  
**Wilkin Kat \* Derajat Keparahan Crosstabulation**

			Derajat Keparahan			Total
			Ringan	Sedang	Berat	
Wilkin Kat	Remodeling ringan	Count	23	14	9	46
		Expected Count	22.5	13.7	9.8	46.0
		% within WilkinKat	50.0%	30.4%	19.6%	100.0%
	Remodeling berat	Count	0	0	1	1
		Expected Count	.5	.3	.2	1.0
		% within WilkinKat	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
Total	Count	23	14	10	47	
	Expected Count	23.0	14.0	10.0	47.0	
	% within WilkinKat	48.9%	29.8%	21.3%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.780 <sup>a</sup>	2	.151
Likelihood Ratio	3.177	2	.204
Linear-by-Linear Association	2.605	1	.107
N of Valid Cases	47		

a. 3 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .21.

**Kruskal-Wallis Test**

**Ranks**

WilkinKat	Derajat Keparahan	N	Mean Rank
WilkinKat	Ringan	23	23.50
	Sedang	14	23.50
	Berat	10	25.85
	Total	47	

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	WilkinKat
Chi-Square	3.700
df	2
Asymp. Sig.	.157

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Derajat Keparahan

**Nilai p = 0.157 (tidak ada hubungan)**

6. Kepatuhan cut off 90% \* Derajat Keparahan

**Crosstab**

			Derajat Keparahan			Total
			Ringan	Sedang	Berat	
Kepatuhan cut off 90%	Patuh	Count	18	5	4	27
		Expected Count	13.2	8.0	5.7	27.0
		% within Kepatuhan cut off 90%	66.7%	18.5%	14.8%	100.0%
	Tidak Patuh	Count	5	9	6	20
		Expected Count	9.8	6.0	4.3	20.0
		% within Kepatuhan cut off 90%	25.0%	45.0%	30.0%	100.0%
Total	Count	23	14	10	47	
	Expected Count	23.0	14.0	10.0	47.0	
	% within Kepatuhan cut off 90%	48.9%	29.8%	21.3%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	8.026 <sup>a</sup>	2	.018
Likelihood Ratio	8.315	2	.016
Linear-by-Linear Association	5.809	1	.016
N of Valid Cases	47		

a. 1 cells (16.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.26.

Syarat terpenuhi (nilai expected count <5 maksimal 20%)

Nilai p = 0.016 (ada hubungan)

7. Kepatuhan cut off 80% \* Derajat Keparahan

**Crosstab**

			Derajat Keparahan			Total
			Ringan	Sedang	Berat	
Kepatuhan cut off 80%	Patuh	Count	21	12	7	40
		Expected Count	19.6	11.9	8.5	40.0
		% within Kepatuhan cut off 80%	52.5%	30.0%	17.5%	100.0%
	Tidak Patuh	Count	2	2	3	7
		Expected Count	3.4	2.1	1.5	7.0
		% within Kepatuhan cut off 80%	28.6%	28.6%	42.9%	100.0%
Total	Count	23	14	10	47	
	Expected Count	23.0	14.0	10.0	47.0	
	% within Kepatuhan cut off 80%	48.9%	29.8%	21.3%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.501 <sup>a</sup>	2	.286
Likelihood Ratio	2.270	2	.321
Linear-by-Linear Association	2.264	1	.132
N of Valid Cases	47		

a. 3 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.49.

**Mann-Whitney Test**

**Ranks**

	Kepatuhan cut off 80%	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Derajat Keparahan	Patuh	40	22.89	915.50
	Tidak Patuh	7	30.36	212.50
	Total	47		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Derajat Keparahan
Mann-Whitney U	95.500
Wilcoxon W	915.500
Z	-1.445
Asymp. Sig. (2-tailed)	.149
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.188 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Kepatuhan cut off 80%

b. Not corrected for ties.

**Nilai p = 0.149 (tidak ada hubungan)**

**8. ACE\_Inhibitor \* Derajat Keparahan**

**Crosstab**

			Derajat Keparahan			Total
			Ringan	Sedang	Berat	
ACE_Inhibitor	Tidak	Count	20	8	7	35
		Expected Count	17.1	10.4	7.4	35.0
		% within Captopril	57.1%	22.9%	20.0%	100.0%
	Ya	Count	3	6	3	12
		Expected Count	5.9	3.6	2.6	12.0
		% within Captopril	25.0%	50.0%	25.0%	100.0%
Total	Count	23	14	10	47	
	Expected Count	23.0	14.0	10.0	47.0	
	% within Captopril	48.9%	29.8%	21.3%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	4.202 <sup>a</sup>	2	.122
Likelihood Ratio	4.251	2	.119
Linear-by-Linear Association	1.929	1	.165
N of Valid Cases	47		

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.55.

Syarat tidak terpenuhi (nilai expected count <5 melebihi 20%) → uji Mann Whitney

**Mann-Whitney Test**

**Ranks**

	ACE_Inhibitor	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Derajat Keparahan	Tidak	35	22.33	781.50
	Ya	12	28.88	346.50
	Total	47		



**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Derajat Keparahan
Mann-Whitney U	151.500
Wilcoxon W	781.500
Z	-1.551
Asymp. Sig. (2-tailed)	.121

a. Grouping Variable: Captopril

Nilai p = 0.121 (tidak ada hubungan)

**9. Hubungan Lama Terapi dan Derajat Keparahan**

**Tests of Normality**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Lama Terapi	.151	47	.009	.905	47	.001
Usia	.118	47	.102	.967	47	.202
UmurDxPJR	.092	47	.200*	.970	47	.272

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Data tidak normal (sig Shapiro-Wilk < 0.05) → Kruskal Wallis

**Descriptives**

Lama Terapi

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					Ringan	23		
Sedang	14	33.2143	16.28203	4.35155	23.8133	42.6152	12.00	56.00
Berat	10	34.9000	21.75342	6.87903	19.3385	50.4615	12.00	80.00
Total	47	33.7447	18.73670	2.73303	28.2434	39.2460	12.00	90.00

**Kruskal-Wallis Test**

**Ranks**

	Derajat Keparahan	N	Mean Rank
Lama Terapi	Ringan	23	23.67
	Sedang	14	24.46
	Berat	10	24.10
	Total	47	

**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	Lama Terapi
Chi-Square	.030
df	2
Asymp. Sig.	.985

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Derajat Keparahan



**BAGIAN 3 : Uji Bivariat terhadap Kepatuhan 90%**

**1. Jenis Kelamin \* Kepatuhan cut off 90%**

**Crosstab**

			Kepatuhan cut off 90%		Total
			Patuh	Tidak Patuh	
Jenis Kelamin	Perempuan	Count	14	10	24
		Expected Count	13.8	10.2	24.0
		% within Jenis Kelamin	58.3%	41.7%	100.0%
	Laki-Laki	Count	13	10	23
		Expected Count	13.2	9.8	23.0
		% within Jenis Kelamin	56.5%	43.5%	100.0%
Total	Count	27	20	47	
	Expected Count	27.0	20.0	47.0	
	% within Jenis Kelamin	57.4%	42.6%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.016 <sup>a</sup>	1	.900	1.000	.567
Continuity Correction <sup>b</sup>	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.016	1	.900		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.015	1	.901		
N of Valid Cases	47				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.79.

b. Computed only for a 2x2 table

**2. Kambuh DRA 1 tahun \* Kepatuhan cut off 90%**

**Crosstab**

			Kepatuhan cut off 90%		Total
			Patuh	Tidak Patuh	
Kambuh DRA 1 tahun	Tidak Pernah	Count	27	18	45
		Expected Count	25.9	19.1	45.0
		% within Kambuh DRA 1 tahun	60.0%	40.0%	100.0%
	1 Kali	Count	0	2	2
		Expected Count	1.1	.9	2.0
		% within Kambuh DRA 1 tahun	0.0%	100.0%	100.0%
Total	Count	27	20	47	
	Expected Count	27.0	20.0	47.0	
	% within Kambuh DRA 1 tahun	57.4%	42.6%	100.0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.820 <sup>a</sup>	1	.093		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.900	1	.343		
Likelihood Ratio	3.538	1	.060		
Fisher's Exact Test				.176	.176
Linear-by-Linear Association	2.760	1	.097		
N of Valid Cases	47				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .85.

b. Computed only for a 2x2 table

Syarat tidak terpenuhi (nilai expected count <5 melebihi 20%) → Uji Fisher

**Nilai p = 0.176 (tidak ada hubungan)**

**3. Kambuh DRA total \* Kepatuhan cut off 90%**

**Crosstab**

			Kepatuhan cut off 90%		Total
			Patuh	Tidak Patuh	
Kambuh DRA total	Tidak Pernah	Count	24	14	38
		Expected Count	21.8	16.2	38.0
		% within Kambuh DRA total	63.2%	36.8%	100.0%
1 Kali		Count	3	6	9
		Expected Count	5.2	3.8	9.0
		% within Kambuh DRA total	33.3%	66.7%	100.0%
Total		Count	27	20	47
		Expected Count	27.0	20.0	47.0
		% within Kambuh DRA total	57.4%	42.6%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.648 <sup>a</sup>	1	.104		
Continuity Correction <sup>b</sup>	1.568	1	.210		
Likelihood Ratio	2.636	1	.104		
Fisher's Exact Test				.142	.106
Linear-by-Linear Association	2.591	1	.107		
N of Valid Cases	47				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.83.

b. Computed only for a 2x2 table

Syarat tidak terpenuhi (nilai expected count <5 melebihi 20%) → Uji Fisher

**Nilai p = 0.142 (tidak ada hubungan)**

4. Status Gizi \* Kepatuhan cut off 90%

Crosstab

			Kepatuhan cut off 90%		Total
			Patuh	Tidak Patuh	
Status Gizi	Kurus	Count	6	7	13
		Expected Count	7.5	5.5	13.0
		% within Status Gizi	46.2%	53.8%	100.0%
	Normal	Count	16	10	26
		Expected Count	14.9	11.1	26.0
		% within Status Gizi	61.5%	38.5%	100.0%
	Gemuk	Count	5	3	8
		Expected Count	4.6	3.4	8.0
		% within Status Gizi	62.5%	37.5%	100.0%
Total	Count	27	20	47	
	Expected Count	27.0	20.0	47.0	
	% within Status Gizi	57.4%	42.6%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	.940 <sup>a</sup>	2	.625
Likelihood Ratio	.933	2	.627
Linear-by-Linear Association	.686	1	.408
N of Valid Cases	47		

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.40.

Syarat tidak terpenuhi (nilai expected count < 5 melebihi 20%) → Uji Kruskal Wallis

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Status Gizi	N	Mean Rank
Kepatuhan cut off 90%	Kurus	13	26.65
	Normal	26	23.04
	Gemuk	8	22.81
	Total	47	

Test Statistics<sup>a,b</sup>

	Kepatuhan cut off 90%
Chi-Square	.920
df	2
Asymp. Sig.	.631

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Status Gizi

5. Skor Wilkin \* Kepatuhan cut off 90%

Mann-Whitney Test

Descriptives

WilkinSkor

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Patuh	27	.6296	1.27545	.24546	.1251	1.1342	.00	4.00
Tidak Patuh	20	1.4500	1.60509	.35891	.6988	2.2012	.00	5.00
Total	47	.9787	1.46687	.21397	.5480	1.4094	.00	5.00

Ranks

	Kepatuhan cut off 90%	N	Mean Rank	Sum of Ranks
WilkinSkor	Patuh	27	20.94	565.50
	Tidak Patuh	20	28.13	562.50
	Total	47		

Test Statistics<sup>a</sup>

	WilkinSkor
Mann-Whitney U	187.500
Wilcoxon W	565.500
Z	-2.034
Asymp. Sig. (2-tailed)	.042

a. Grouping Variable: Kepatuhan cut off 90%

WilkinKat \* Kepatuhan cut off 90% Crosstabulation

			Kepatuhan cut off 90%		Total
			Patuh	Tidak Patuh	
WilkinKat	Remodeling ringan	Count	27	19	46
		Expected Count	26.4	19.6	46.0
		% within WilkinKat	58.7%	41.3%	100.0%
	Remodeling berat	Count	0	1	1
		Expected Count	.6	.4	1.0
		% within WilkinKat	0.0%	100.0%	100.0%
Total	Count	27	20	47	
	Expected Count	27.0	20.0	47.0	
	% within WilkinKat	57.4%	42.6%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.379 <sup>a</sup>	1	.240		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.023	1	.879		
Likelihood Ratio	1.738	1	.187		
Fisher's Exact Test				.426	.426
Linear-by-Linear Association	1.350	1	.245		
N of Valid Cases	47				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .43.

b. Computed only for a 2x2 table

6. ACE Inhibitor \* Kepatuhan cut off 90%

Crosstab

			Kepatuhan cut off 90%		Total
			Patuh	Tidak Patuh	
ACE Inhibitor	Tidak	Count	20	15	35
		Expected Count	20.1	14.9	35.0
		% within Captopril	57.1%	42.9%	100.0%
	Ya	Count	7	5	12
		Expected Count	6.9	5.1	12.0
		% within Captopril	58.3%	41.7%	100.0%
Total	Count	27	20	47	
	Expected Count	27.0	20.0	47.0	
	% within Captopril	57.4%	42.6%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.005 <sup>a</sup>	1	.943		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.005	1	.943		
Fisher's Exact Test				1.000	.608
Linear-by-Linear Association	.005	1	.943		
N of Valid Cases	47				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.11.

b. Computed only for a 2x2 table

7. Lama Terapi dengan Kepatuhan cut off 90%

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Lama Terapi	.151	47	.009	.905	47	.001
UmurDxPJR	.092	47	.200*	.970	47	.272

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Data Lama terapi tidak normal (sig Shapiro Wilk < 0.05) -> uji Mann Whitney

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kepatuhan cut off 90%	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Lama Terapi	Patuh	27	22.78	615.00
	Tidak Patuh	20	25.65	513.00
	Total	47		

Test Statistics<sup>a</sup>

	Lama Terapi
Mann-Whitney U	237.000
Wilcoxon W	615.000
Z	-.711
Asymp. Sig. (2-tailed)	.477

a. Grouping Variable: Kepatuhan cut off 90%

9. Hubungan Status Gizi dan Skor Wilkin

Kruskal-Wallis Test

Ranks

Status Gizi	N	Mean Rank
Kurus	13	26.85
Normal	26	23.58
Gemuk	8	20.75
Total	47	

Test Statistics<sup>a,b</sup>

	WilkinSkor
Chi-Square	1.358
df	2
Asymp. Sig.	.507

- a. Kruskal Wallis Test
- b. Grouping Variable: Status Gizi

BAGIAN 5 : Uji REGRESI ORDINAL (Y = Derajat 3 Kategori)

Case Processing Summary

		N	Marginal Percentage
Derajat Keparahan	Ringan	23	48.9%
	Sedang	14	29.8%
	Berat	10	21.3%
Kambuh DRA total	Tidak Pernah	37	78.7%
	1 Kali	10	21.3%
Skor_Wilkin	0 - 0 - 0 - 0	29	61.7%
	0 - 1 - 0 - 0	4	8.5%
	0 - 1 - 0 - 1	3	6.4%
	0 - 1 - 1 - 1	1	2.1%
	1 - 1 - 0 - 0	3	6.4%
	1 - 1 - 1 - 0	2	4.3%
	1 - 1 - 1 - 1	2	4.3%
	1 - 2 - 1 - 0	2	4.3%
	2 - 1 - 1 - 1	1	2.1%
Kepatuhan cut off 90%	Patuh	27	57.4%
	Tidak Patuh	20	42.6%
Valid		47	100.0%
Missing		0	
Total		47	

Goodness-of-Fit

	Chi-Square	df	Sig.
Pearson	7.918	24	.999
Deviance	8.693	24	.998

Link function: Logit.

Parameter Estimates

	Estimate	Std. Error	Wald	df	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Threshold [Derajat = 1.00]	-36.852	8287.068	.000	1	.996	-16279.206	16205.503
[Derajat = 2.00]	-18.715	8191.352	.000	1	.998	-16073.470	16036.041
Location [Kambuhtotal=.00]	-.937	1.123	.696	1	.404	-3.139	1.265
[Kambuhtotal=1.00]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
[Skor_Wilkin=1.00]	-36.501	8287.068	.000	1	.996	-16278.856	16205.853
[Skor_Wilkin=2.00]	-18.478	8191.352	.000	1	.998	-16073.233	16036.278
[Skor_Wilkin=3.00]	-19.131	8191.352	.000	1	.998	-16073.887	16035.624
[Skor_Wilkin=4.00]	2.378	.000	.	1	.	2.378	2.378
[Skor_Wilkin=5.00]	-18.812	8191.352	.000	1	.998	-16073.568	16035.943
[Skor_Wilkin=6.00]	1.827	11385.387	.000	1	1.000	-22313.121	22316.775
[Skor_Wilkin=7.00]	-17.526	8191.352	.000	1	.998	-16072.281	16037.230
[Skor_Wilkin=8.00]	1.205	11539.446	.000	1	1.000	-22615.694	22618.104
[Skor_Wilkin=9.00]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.
[Kepatuhan90=1.00]	-1.441	.956	2.274	1	.132	-3.314	.432
[Kepatuhan90=2.00]	0 <sup>a</sup>	.	.	0	.	.	.

Link function: Logit.

a. This parameter is set to zero because it is redundant.

BAGIAN 6 : Uji REGRESI LOGISTIK (Y = Derajat 2 Kategori)

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
Ringan	0
Sedang-Berat	1

Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding
			(1)
Kambuh DRA total	Tidak Pernah	37	.000
	1 Kali	10	1.000
Kepatuhan cut off 90%	Patuh	27	.000
	Tidak Patuh	20	1.000

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	25.337 <sup>a</sup>	.571	.762
2	25.369 <sup>a</sup>	.571	.761

a. Estimation terminated at iteration number 20 because maximum iterations has been reached. Final solution cannot be found.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>								
Kepatuhan90(1)	1.910	1.067	3.202	1	.074	6.750	.834	54.663
Kambuhtotal(1)	.288	1.607	.032	1	.858	1.333	.057	31.121
WilkinSkor	19.840	4006.255	.000	1	.996	413289521.710	.000	.
Constant	-2.197	.745	8.690	1	.003	.111		
Step 2 <sup>a</sup>								
Kepatuhan90(1)	1.974	1.003	3.875	1	.049	7.200	1.009	51.392
WilkinSkor	19.961	4064.913	.000	1	.996	466789367.757	.000	.
Constant	-2.197	.745	8.690	1	.003	.111		

a. Variable(s) entered on step 1: Kepatuhan90, Kambuhtotal, WilkinSkor.

