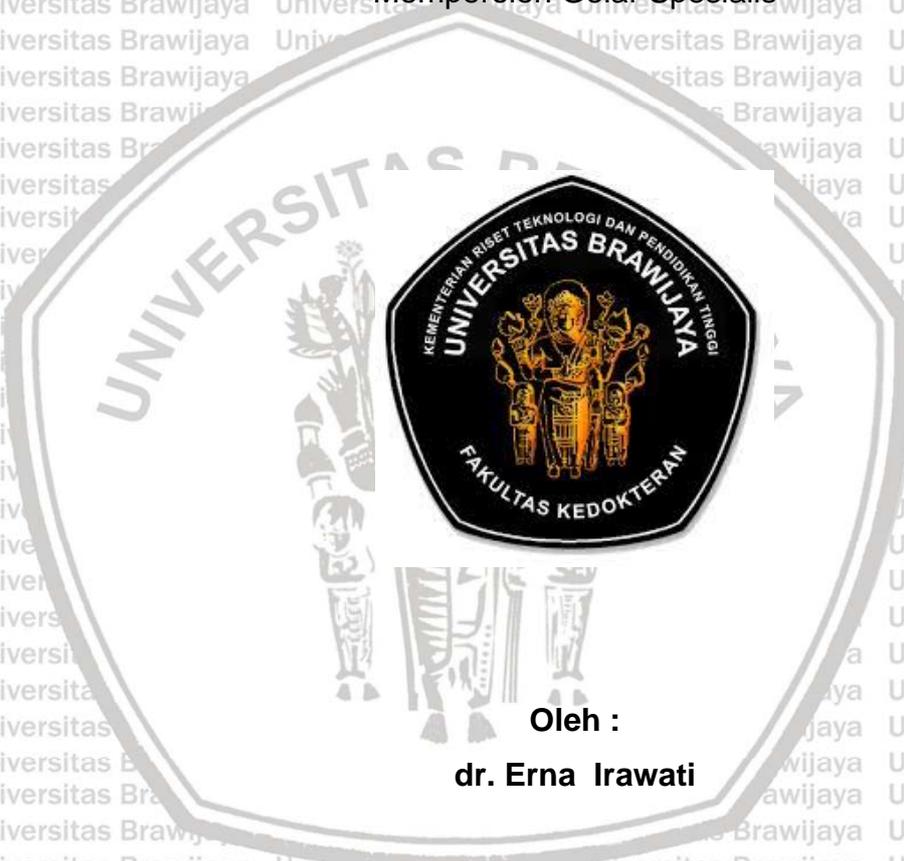


**GAMBARAN EKO KARDIOGRAFI KELAINAN KATUP JANTUNG
PADA ANAK DENGAN DEMAM REUMATIK AKUT DAN PENYAKIT
JANTUNG REUMATIK**

TESIS

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Spesialis



Oleh :

dr. Erna Irawati

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA

RSUD Dr. SAIFUL ANWAR

MALANG

2019

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
IDENTITAS TIM PENGUJI	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	vii
SUMMARY	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	3
1.2.1 Sub masalah	3
1.3 Tujuan penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4 Manfaat penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Definisi demam reumatik akut dan penyakit jantung reumatik	5
2.2 Epidemiologi demam reumatik akut dan penyakit jantung reumatik	5
2.3 Etiologi demam reumatik akut dan penyakit jantung reumatik	6
2.4 Patogenesis demam reumatik	7
2.4.1 Mekanisme biomolekular pada valvulitis reumatik	7
2.4.2 Proses inflamasi pada PJR	9
2.5 Faktor yang mempengaruhi terjadinya PJR	11
2.5.1 Faktor organisme Streptococcus β -hemolytic Group A (SBHGA)	11
2.5.2 Faktor hospes	13
2.5.3 Faktor lingkungan	16
2.6 Manifestasi klinis DRA dan PJR	19
2.7 Kriteria diagnosis DRA dan PJR	22
2.8 Diagnosis infeksi streptokokus	24
2.9 Komplikasi DRA dan PJR	25
2.9.1 Kardiomiopati	25
2.9.2 Hipertensi paru	26
2.9.3 Endokarditis infeksi	28
2.10 Ekokardiografi	30
2.10.1 Indikasi ekokardiografi 2 dimensi dan ekokardiografi dopler	31
2.10.2 Posisi pasien dan transduser	32
2.10.3 Pemeriksaan ekokardiografi 2 dimensi	32
2.10.4 Dopler ekokardiografi	33
2.10.5 Ekokardiografi M-Mode	33
2.10.6 Ekokardiografi untuk mendiagnosis DRA dan PJR	34
2.11 Kerangka teori	41
BAB 3 KERANGKA KONSEP	44

3.1 Kerangka konsep.....	44
3.2 Keterangan kerangka konsep.....	45
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	46
4.1 Jenis dan rancangan penelitian.....	46
4.2 Tempat dan waktu penelitian.....	46
4.3 Populasi dan sampel penelitian.....	46
4.4 Besar sampel penelitian.....	46
4.5 Kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.....	47
4.5.1 Kriteria inklusi.....	47
4.5.2 Kriteria eksklusi.....	47
4.6 Variabel penelitian.....	47
4.6.1 Variabel bebas.....	47
4.6.2 Variabel tergantung.....	47
4.7 Definisi operasional variabel.....	48
4.8 Instrumen penelitian.....	50
4.9 Analisis data.....	50
4.10 Alur penelitian.....	51
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	52
5.1 Karakteristik subjek penelitian.....	52
5.2 Gambaran jenis kerusakan katup.....	53
5.3 Jenis kelamin dan jenis kerusakan katup.....	53
5.4 Gambaran keparahan regurgitasi katup mitral.....	54
5.5 Komplikasi yang ditemukan pada hasil ekokardiografi.....	56
BAB 6 PEMBAHASAN.....	57
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	65
7.1 Kesimpulan.....	65
7.2 Saran.....	66
DAFTAR PUSTAKA.....	67
LAMPIRAN.....	75



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kriteria Jones untuk diagnosis demam reumatik akut.....	22
Tabel 2.2	Kriteria WHO tahun 2002-2003 untuk diagnosis DRA dan PJR (berdasarkan revisi kriteria Jones).....	23
Tabel 2.3	Kriteria WHF untuk diagnosis ekokardiografi PJR.....	39
Tabel 2.4	Kriteria untuk regurgitasi patologis.....	40
Tabel 5.1	Karakteristik subjek penelitian.....	52
Tabel 5.2	Hasil ekokardiografi berdasarkan jenis kelamin pasien.....	54
Tabel 5.3	Jenis kelamin dan derajat keparahan regurgitasi mitral.....	55
Tabel 5.4	Kelompok usia dan derajat keparahan regurgitasi katup mitral.....	55
Tabel 5.5	Distribusi kejadian komplikasi pada pasien PJR.....	56



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme reaksi silang *S.pyogenes* dan protein jaringan jantung pada pasien PJR dengan kerentanan genetik..... 08

Gambar 2.2 Diagram proses mimikri awal, pembentukan granuloma, produksi interferon gamma dan jaringan parut di katup..... 10

Gambar 2.3 Mekanisme hubungan HLA dengan DRA..... 15

Gambar 2.4 Alur patogenesis demam reumatik dan PJR..... 19

Gambar 2.5 Mekanisme dan patofisiologi terjadinya hipertensi paru..... 28

Gambar 2.6 Ekokardiografi dua dimensi dari pasien dengan regurgitasi mitral berat..... 36

Gambar 2.7 Pemetaan aliran warna pada ekokardiografi RA..... 36

Gambar 2.8 Ekokardiografi parasternal short axis RA..... 37

Gambar 2.9 Parasternal long axis..... 38

Gambar 2.10 Color M-mode ekokardiografi..... 38

Gambar 2.11 Kerangka Teori..... 41

Gambar 3.1 Kerangka Konsep..... 44

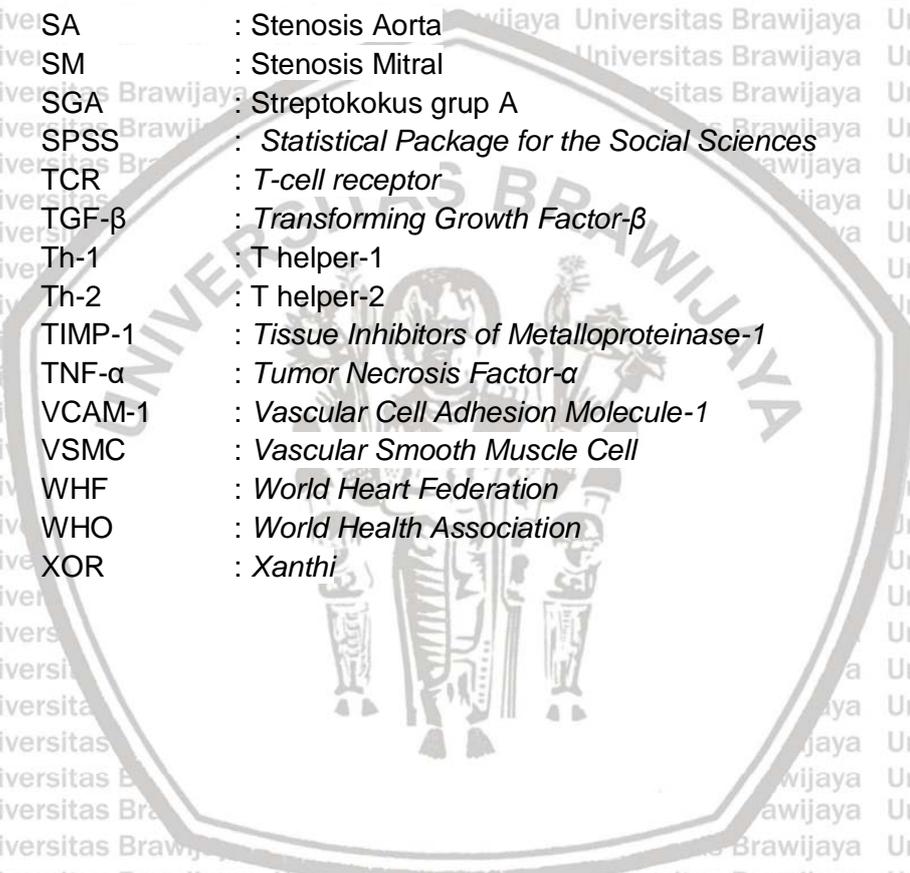
Gambar 4.1 Alur Penelitian..... 51



DAFTAR SINGKATAN

- ADNase-B : *Antideoxyribonuclease B*
- AHA : *American Heart Association*
- APC : *Antigen Presenting Cell*
- AMVL : *Anterior Mitral Valve Leaflets*
- ASK : *Antistreptokinase antibody*
- ASTO : *Antistreptolysin-O*
- BB : Berat badan
- Beta2-GPI : *Beta2-Glycoprotein*
- BPG : Benzatin penicillin G
- CRP : C-Reaktif Protein
- DC : *Dendritic Cell*
- DR : Dokter
- DRA : Demam Reumatik Akut
- ECM : Ekstraselular Matriks
- EKG : Elektrokardiografi
- ET-1 : Endothelin-1
- FBP : *Fibronectin Binding Protein*
- SBHGA : Streptokokkus β -hemolitikus Group A
- Hb : Haemoglobin
- HHD : *Hypertensive Heart Disease*
- HLA : *Human Leukosit Antigen*
- HSP : *Heat Shock Proteins*
- ICAM-1 : *Intercellular Cell Adhesion Molecule-1*
- IL-2 : Interleukin-2
- IL-4 : Interleukin-4
- IL-6 : Interleukin-6
- IL-10 : Interleukin-10
- IL-1Ra : *Interleukin-1 Receptor Antagonist*
- INF γ : Interferon- γ
- Kg : Kilogram
- LED : Laju Endap Darah
- MaB : Myosin Antibody
- MBL : *Mannose Binding Lectin*
- MDA : *Malondialdehyde*
- Mg : Mili gram
- MHC : *Major Histocompatibility Complex*
- MMPs : *Matrix Metalloproteinases*
- MMP-1 : *Matrix Metalloproteinase-1*
- MS : Mitral Stenosis
- NTD : *Neglected Tropical Disease*
- NT-ProBNP : *N-terminal pro-BNP*
- Ox-LDL : *Oxidized Low-Density Lipoproteins*
- PICP : *Carboxy-terminal Propeptide of type I procollagen*

PIIICP	: Carboxy terminal propeptide of type III procollagen
PJR	: Penyakit Jantung Reumatik
P- value	: Probabilitas Value
RA	: Regurgitasi Aorta
RF	: Rheumatic Fever
RHD	: Rheumatic Heart Disease
RM	: Regurgitasi Mitral
ROS	: Reactive Oxygen Species
RS	: Rumah Sakit
RSSA	: Rumah Sakit Umum Dr. Syaiful Anwar
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SA	: Stenosis Aorta
SM	: Stenosis Mitral
SGA	: Streptokokus grup A
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TCR	: T-cell receptor
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
Th-1	: T helper-1
Th-2	: T helper-2
TIMP-1	: Tissue Inhibitors of Metalloproteinase-1
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VSMC	: Vascular Smooth Muscle Cell
WHF	: World Heart Federation
WHO	: World Health Association
XOR	: Xanthi



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Demam reumatik akut (DRA) merupakan respon autoimun terhadap faringitis yang disebabkan oleh infeksi kuman *Streptokokkus beta hemolitikus group A* (SBHGA). Penyakit jantung reumatik (PJR) merupakan komplikasi serius demam reumatik akut yang dapat terjadi tergantung dari faktor hospes dengan mediasi respon inflamasi dan respon autoimun serta oleh respon imun lambat sebagai proteksi terhadap kuman SBHGA (Guillherme *et al.*, 2013). Kurang lebih 30-45% kasus DRA berlanjut menjadi suatu kondisi kronis dengan lesi katup yang progresif dan permanen (Zhou *et al.*, 2016 ; Attar *et al.*, 2017).

World Health Organization (WHO) Expert Consultation Geneva pada tahun 2001 melaporkan 12 juta penduduk dunia menderita DRA dan PJR serta sebanyak 3 juta diantaranya menderita gagal jantung kongestif. Sedangkan pada tahun 2000 didapatkan angka kematian akibat PJR bervariasi di setiap negara mulai dari 1,8 per 100.000 penduduk di Amerika hingga 7,6 per 100.000 penduduk di Asia Tenggara (WHO, 2004). Namun hingga saat ini data mengenai angka prevalensi DRA dan PJR di Indonesia belum diketahui secara pasti. Demam reumatik akut dan PJR masih merupakan masalah utama kesehatan masyarakat di negara sedang berkembang. Kerusakan katup yang berat meningkatkan mortalitas dan morbiditas yang akan berdampak menurunkan kualitas hidup anak-anak penderita PJR (Carapetis *et al.*, 2016). Demam reumatik akut dan PJR masih tetap menjadi penyebab signifikan morbiditas kardiovaskular dan kematian di negara-negara di seluruh dunia sampai saat ini dan masih menjadi masalah medis dan umum yang membutuhkan solusi (Kaplan, 2005).

Deteksi dini menggunakan ekokardiografi sangat sensitif dan akurat dalam mendiagnosis keterlibatan katup pada PJR bahkan untuk menilai kelainan katup yang sangat ringan. Lesi katup yang sudah ada pada anak dengan DRA dan PJR dapat menjadi lebih berat akibat infeksi berulang SBHGA, sehingga akurasi dalam diagnosis sangat penting. Selain itu ekokardiografi mempunyai nilai yang sangat besar dalam mendiagnosis komplikasi lain yang terjadi pada anak dengan PJR seperti endokarditis infeksi, kardiomiopati dan hipertensi paru (Okaphora *et al.*, 2017). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa skrining berbasis ekokardiografi untuk pasien PJR mendeteksi lebih banyak kasus PJR laten pada fase awal (Zachariah *et al.*, 2016).

Keterlibatan katup mitral terjadi pada hampir 90% individu dengan PJR, dengan karakteristik berupa kalsifikasi, penebalan dan perlengketan komisura, penebalan , perlengketan dan pemendekan korda (Attar *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian pada suku Aborigin, 40 pasien PJR mengalami regurgitasi mitral (RM) dan 90% pasien anak usia dibawah 10 tahun mengalami RM. Regurgitasi mitral adalah kelainan katup yang sering ditemukan pada pasien usia muda dan belum terjadi jaringan parut pada katup dan stenosis katup mitral (Carapentis *et al.*,2012).

Data mengenai kejadian DRA dan PJR di Indonesia tidak tersedia dan saat ini juga belum ada penelitian tentang gambaran kelainan katup jantung pada anak dengan PJR berdasarkan hasil ekokardiografi. Penelitian ini mempelajari karakteristik pasien DRA dan PJR berdasarkan usia dan jenis kelamin serta komplikasi DRA dan PJR dari hasil ekokardiografi.

1.2. Rumusan masalah

Bagaimanakah karakteristik usia dan jenis kelamin anak dengan DRA dan PJR serta hasil ekokardiografi kerusakan katup beserta komplikasinya ?

1.2.1 Sub masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang tersebut, maka dapat dibuat pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Bagaimana karakteristik anak dengan DRA dan PJR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang berdasarkan jenis kelamin dan usia?
2. Bagaimanakah gambaran ekokardiografi kerusakan katup pada anak dengan DRA dan PJR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang ?
3. Apakah kerusakan katup mitral merupakan kelainan katup paling sering terjadi pada anak dengan DRA dan PJR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang?
4. Apakah komplikasi yang sering terjadi berdasarkan gambaran ekokardiografi pada anak dengan DRA dan PJR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang ?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui karakteristik usia dan jenis kelamin anak dengan DRA dan PJR serta hasil ekokardiografi kerusakan katup beserta komplikasinya.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Memberikan gambaran karakteristik anak dengan DRA dan PJR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang berdasarkan jenis kelamin dan usia.
2. Memberikan gambaran ekokardiografi kerusakan katup pada anak dengan DRA dan PJR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.
3. Membuktikan bahwa katup mitral merupakan kelainan katup paling sering terjadi pada anak dengan DRA dan PJR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

4. Memberikan gambaran komplikasi yang sering terjadi pada anak dengan DRA dan PJR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

1.4 Manfaat penelitian

1. Mengetahui gambaran kerusakan katup pada pasien DRA dan PJR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.
2. Membantu menentukan prognosis pasien anak pada pasien DRA dan PJR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.



BAB 2**TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Definisi demam reumatik akut dan penyakit jantung reumatik**

Demam reumatik akut adalah kondisi akut karena respon autoimun terhadap infeksi SBHGA ditandai dengan gejala dan tanda klinis pada organ jantung, sendi, otak, kulit dan jaringan di bawah kulit. Penyakit jantung reumatik adalah penyakit jantung dengan kerusakan katup jantung yang menetap sebagai akibat lanjut dari demam reumatik akut. (*Carpetis et al.*, 2016).

Kriteria diagnosis DRA pertama kali dibuat oleh dr. T. Duckett Jones pada tahun 1944, dan telah mengalami revisi, modifikasi dan diperbaharui oleh *American Heart Association* (AHA) (*Kumar et al.*, 2013).

2.2 Epidemiologi demam reumatik akut dan penyakit jantung reumatik

Demam reumatik akut dan PJR masih merupakan masalah kesehatan utama di beberapa negara, terutama di negara berkembang. Lesi jantung yang diakibatkan kuman SBHGA pada demam reumatik terjadi pada 30-45% pasien. Insiden DRA di beberapa negara-negara berkembang melebihi 50 per 100.000 anak. Prevalensi PJR di seluruh dunia 15,6 juta kasus, dan penyakit ini menyebabkan sekitar 233.000 kematian/tahun (*Guilherme et al.*, 2013).

Demam reumatik akut masih sering ditemukan pada anak di negara berkembang, dan sering mengenai anak usia antara 5-15 tahun. Angka pasti prevalensi dan insiden DRA sulit didapatkan terutama di negara berkembang.

Prevalensi DRA di negara berkembang berkisar antara 7,9 sampai 12,6 per 1.000 anak usia sekolah. Prevalensi PJR di Indonesia belum diketahui dengan pasti. Data terakhir mengenai prevalensi DRA di Indonesia untuk tahun 1981-1990 sebesar 0,3-0,8 diantara 1.000 anak usia sekolah. Data statistik

rumah sakit di negara berkembang menunjukkan sekitar 10-35% dari pasien penyakit jantung yang masuk ke rumah sakit adalah pasien DRA dan PJR (Madiyono *et al.*, 2009).

Dalam laporan WHO tahun 2004, angka mortalitas untuk PJR 0,5 per 100.000 penduduk di negara maju, 8,2 per 100.000 penduduk di negara berkembang, dan di daerah Asia Tenggara diperkirakan 7,6 per 100.000 penduduk. Di seluruh dunia diperkirakan sekitar 200.000-332.000 orang meninggal karena penyakit tersebut (Chakko *et al.*, 2001).

2.3 Etiologi demam reumatik akut dan penyakit jantung reumatik

Streptokokus beta hemolitikus group A merupakan agen pencetus yang menyebabkan terjadinya DRA. Streptokokus adalah bakteri gram positif dengan ciri khasnya berpasangan atau membentuk rantai selama pertumbuhannya. Terdapat sekitar dua puluh spesies Streptokokus, termasuk SBHGA. Secara morfologi, Streptokokus merupakan bakteri berbentuk bulat atau ovoid dan tersusun seperti rantai yang membentuk gambaran diplokokus atau terlihat seperti bentuk batang. Panjang rantai sangat bervariasi dan dipengaruhi oleh faktor lingkungan (Brooks *et al.*, 2004).

Dinding sel Streptokokus mengandung protein (antigen M, R, dan T), karbohidrat (spesifik untuk tiap grup), dan peptidoglikan. Pada SBHGA, terdapat juga pili yang tersusun dari sebagian besar protein M yang dilapisi asam lipoteikoat. Pili ini berperan penting dalam perlekatan SBHGA ke sel epitel (Brooks *et al.*, 2004). Beberapa Streptokokus mampu menghemolisa sel darah merah secara *in vitro* dengan berbagai derajat. Apabila Streptokokus menghemolisis sempurna sel darah merah yang ditandai dengan adanya area yang bersih (*clear zone*) disebut sebagai β -hemolitikus. Sedangkan apabila hemolisa dari sel darah merah tidak sempurna dan menghasilkan pigmen

berwarna hijau disebut α -hemolitikus. Dan Streptokokus lain yang tidak mengalami hemolisa disebut γ -hemolitikus (Brooks *et al.*, 2004).

Komponen ketiga terdiri dari protein *mosaic* yang dilabel sebagai protein M, R dan T. Dari ketiga protein ini yang paling penting adalah protein M, terutama serotipe protein M1, 3, 5, 6, 14, 18, 19 dan 24. Serotipe ini membentuk kapsul dan mempunyai *fimbriae* yang dilapisi asam *lipoteichoic* untuk dapat menempel pada sel *epithelial* faring. Protein M merupakan antigen spesifik SBHGA dan merupakan penentu virulensi SBHGA (Cunningham, 2000; Carapetis, 2005).

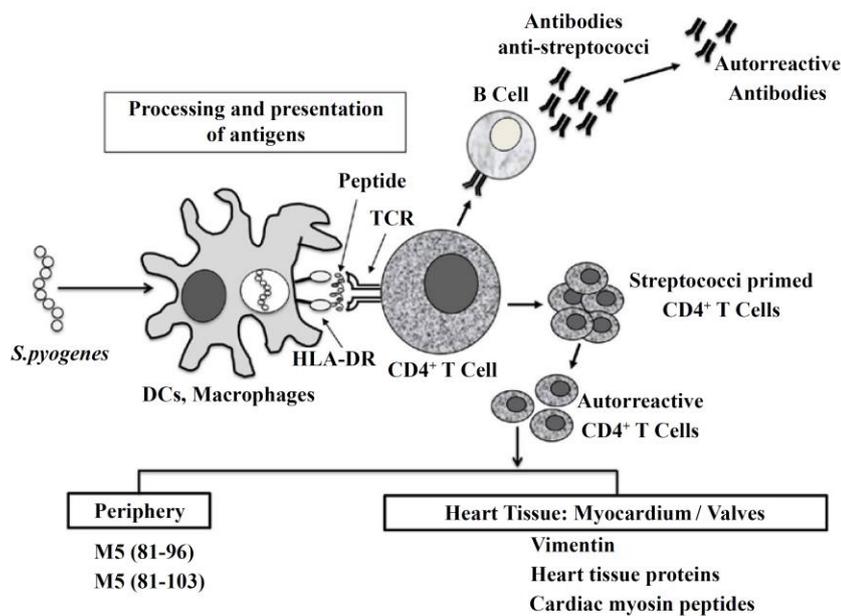
Protein M merupakan faktor virulensi utama dari SBHGA. (Brooks *et al.*, 2004).

2.4 Patogenesis demam reumatik

2.4.1 Mekanisme biomolekular pada valvulitis reumatik

Reaksi silang antara protein M dari dinding bakteri Streptokokus dengan jaringan katup jantung merupakan proses penting dimulainya proses autoimun pada PJR. Struktur yang paling antigenik dari Streptokokus adalah protein M dan memiliki kemiripan (homolog), yang disebut sebagai *molecular mimicry*, antara struktur protein M-protein dengan struktur α – *helical coiled-coil* dari protein manusia yaitu cardiac myosin, tropomyosin, keratin, laminin, vimentin dan beberapa protein katup lainnya (Fae *et al.*, 2005).

Mekanisme kemiripan molekul (*molecular mimicry*) menjadi penyebab protein katup jantung berubah menjadi *self antigen* dan memicu respon imun humoral dan selular yang autoreaktif terhadap protein katup jantung.



Gambar 2.1 Mekanisme Reaksi Silang antara protein M- bakteri SBHGA dan Protein Jaringan otot atau katup jantung. Setelah proses fagositosis, patogen diproses oleh APC (makrofag/monosit/dendritik sel DC). 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-SBHGA* dan sitokin inflamasi mendukung migrasi sel T primer ke jaringan jantung. Sel-sel T dalam jantung mengenali protein manusia, seperti *myosin*, *vimentin*, dan protein jaringan jantung lainnya, sebagai antigen sehingga menyebabkan lesi autoimun.

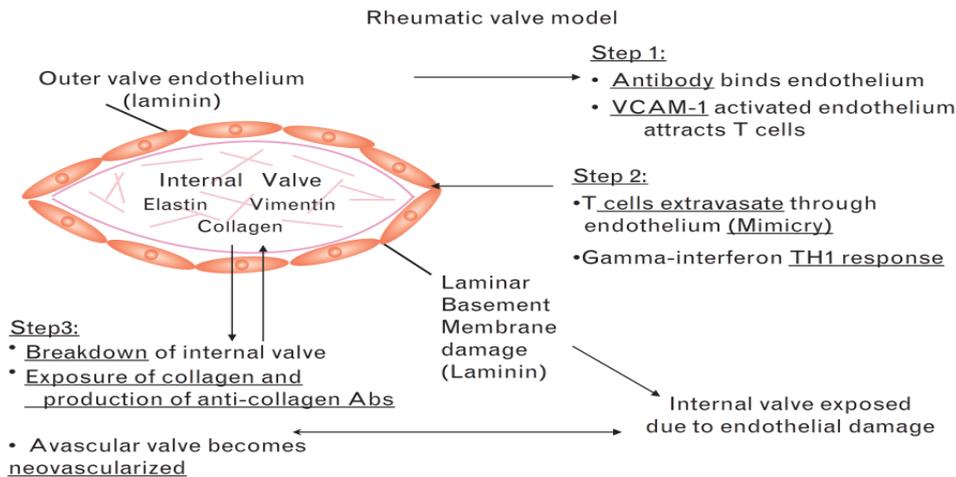
Dikutip dari: Guillherme and Kalil, 2013

Tampak pada gambar 2.1 valvulitis reumatik pada DRA dan PJR terjadi karena abnormalitas respon imun terhadap M-protein sebagai salah satu penyusun dinding bakteri Streptokokus. M- protein terdapat di sepanjang dinding sel Streptokokus tersusun atas dua rantai polipeptida yang masing-masing tentai terdapat 450 residu asam amino dalam konfigurasi *double α – helical coiled-coil* (Guillherme *et al.*, 2005). Struktur yang paling antigenik dari steptokokus adalah M-protein dan memiliki kemiripan, yang disebut *molecular mimicry*, antara struktur protein M-protein dengan struktur *α – helical coiled-coil* dari protein manusia yaitu cardiac myosin, tropomyosin, keratin, laminin, vimentin dan beberapa protein katup lainnya (Fae *et al.*, 2005).

Mekanisme kemiripan molekular menjadi penyebab protein katup jantung berubah menjadi *self antigen* dan memicu respon imun humoral dan seluler yang auto reaktif terhadap protein katup jantung.

2.4.2 Proses inflamasi pada PJR

Patogenesis PJR pada fase inisiasi melibatkan dua fase proses, yaitu kerusakan antibodi dan inflamasi endothel, yang menyebabkan katup jantung rentan terhadap infiltrasi dan serangan sel T. Terdapat reaksi silang dan molekul mimikri antara *myosin* dan protein M. Antibodi yang terdapat pada pasien dapat mengenali *myosin* pada miokardium serta mengenali endothelium katup dan *laminin*. Antibodi monoklonal pada pasien reumatik karditis mengenali *epitope laminin* dan *myosin kardiak*, bersifat sitotoksik untuk endothelium. Reaksi silang menginduksi serangan yang dimediasi sel T terhadap jaringan jantung dan katup. Ketika terjadi kerusakan dan inflamasi jaringan jantung, protein intraseluler akan muncul untuk menginvasi sel imun. Respon imun Th1 akan berlanjut dengan memicu respon *granulomatus* pada katup jantung (memicu perkembangan auto-antibodi terhadap komponen katup), menimbulkan inflamasi dan luka parut tambahan (Gambar 2.2.) (Viajayahaksmi *et al.*, 2008; Ghuillerm *and* Khalil, 2013).



Gambar 2.2 Diagram proses mimikri awal, pembentukan granuloma, produksi interferon gamma dan jaringan parut dikatup. Patogenesis reumatik karditis pada fase inisiasi melibatkan dua fase proses, yaitu kerusakan antibodi dan inflamasi endothelium, yang menyebabkan katup jantung rentan terhadap infiltrasi dan serangan sel T. Antibodi yang terdapat pada pasien dapat mengenali *myosin* pada miokardium serta mengenali endothelium katup dan *laminin*. Antibodi monoklonal pada pasien reumatik karditis mengenali *epitope laminin* dan *myosin kardiak*, bersifat sitotoksik untuk endothelium. Ketika terjadi kerusakan dan inflamasi jaringan jantung, protein intraseluler akan muncul untuk menginvasi sel imun dan memicu perkembangan auto-antibodi terhadap komponen katup, berupa inflamasi dan parut. Kondisi patologis ini menyebabkan neovaskularisasi, inflamasi kronis, *commissural fusion*, penebalan katup, kalsifikasi, penebalan, dan pemendekan *chordae* pada katup atrioventrikular.

Dikutip dari: Guilherme *et al.*, 2006.

Sitokin tampaknya memainkan peran penting dalam aktivasi respon imunologis dan inflamasi pada DRA. Guilherme *et al* mengevaluasi profil sitokin pada sel katup jantung dan miokardium pasien PJR yang diidentifikasi menggunakan imunohistokimia, menunjukkan sejumlah besar sel mononuklear mampu mensekresikan sitokin inflamasi (TNF- α dan IFN- γ). Hal ini menunjukkan peran keseimbangan sitokin Th1/Th2 dalam penyembuhan miokarditis. Kurangnya sel-sel penghasil IL-4 yang merupakan sitokin regulator, menyokong kerusakan katup yang progresif dan permanen (Veinot, 2006; Ghuillherme and Khalil, 2013).

Kemampuan tubuh untuk membentuk respon imun terhadap SBHGA berperan dalam mengeliminasi kuman tersebut, sehingga tidak terjadi reaksi silang dengan jaringan tubuh. Pada fase pertama DRA terjadi inflamasi non-

spesifik, ditandai dengan eksudasi dan proliferasi sel-sel radang yang diikuti oleh edema jaringan dan infiltrasi sel-sel radang (limfosit, sel plasma, dan sedikit granulosit). Selanjutnya terbentuk *fibrinoid* (substansi granular eosinofilik), termasuk serat-serat fibrin dan jaringan kolagen yang mengalami degenerasi. Untuk melokalisir inflamasi, maka pada fase kedua akan terbentuk granuloma khas yang disebut dengan badan Aschoff. Badan Aschoff ini terdiri dari infiltrat sel-sel besar dengan inti polimorf dan sitoplasma yang bersifat basofilik pada perivaskular (Guilherme *et al.*, 2006).

Lesi katup merupakan *sequelae* kronis demam reumatik dan paling sering mengenai katup mitral. Insufisiensi mitral merupakan lesi yang paling sering ditemukan pada masa anak dan remaja dengan PJR kronis (Guilherme *et al.*, 2013). Inflamasi pada jaringan katup menyebabkan edema pada korda *tendinea* dan daun katup. Lesi yang khas pada endokarditis adalah ditemukannya *MacCallumpatch*, yaitu daerah yang menebal di atrium kiri yang terletak di atas basis daun mitral posterior. Gangguan penutupan katup awalnya terjadi akibat degenerasi *hyaline* yang membentuk penebalan pada tepi katup. Lama kelamaan terjadi fibrosis dan kalsifikasi pada katup. Petanda patologi PJR yang dapat ditemui adalah adanya nodul *Aschoff* pada jaringan jantung. Apabila reaksi ini mengenai katup, maka akan tampak penebalan atau nodul pada katup mitral disertai edema dan infiltrasi sel imunologis (Madiyono *et al.*, 2008).

2.5 Faktor yang mempengaruhi terjadinya PJR

2.5.1 Faktor organisme *Streptococcus* β -hemolytic Group A (SBHGA)

Demam reumatik mempunyai hubungan dengan infeksi kuman SBHGA pada saluran nafas atas. Kuman SBHGA dapat dibagi atas sejumlah grup serologisnya, didasarkan atas antigen polisakarida yang terdapat pada dinding sel bakteri tersebut (Cunningham, 2000). Sekurang-kurangnya sepertiga

penderita menyangkal adanya riwayat infeksi saluran pernafasan karena infeksi SBHGA sebelumnya dan kultur hapusan tenggorok untuk SBHGA sering negatif, tetapi respon antibodi terhadap produk ekstraseluler SBHGA dapat ditunjukkan pada hampir semua kasus DRA dan serangan akut DRA (WHO, 2004).

Saat ini terdapat lebih dari 130 serotipe SBHGA. Sitoplasma SBHGA dikelilingi oleh tiga lapisan membran, yang terutama tersusun atas lipoprotein.

Bagian luar membran sitoplasma adalah dinding sel, terdiri dari tiga komponen.

Komponen paling dalam adalah peptidoglikan, yang memberi kekakuan dinding sel. Komponen kedua adalah polisakarida dinding sel atau karbohidrat spesifik grup. Karbohidrat SBHGA merupakan polimer polisakarida, yaitu yang terdiri dari pendukung utama *ramnose* dengan rantai samping *ramnose* yang diakhiri ujung terminal *N-asetilgluktosamin*. Gula amino ini merupakan determinan antigenik spesifik dari karbohidrat SBHGA. Karbohidrat ini terbukti memiliki determinan antigenik dengan glikoprotein pada katup jantung manusia. Penelitian Goldstein *et al* menunjukkan bahwa polisakarida SBHGA dan glikoprotein katup jantung sama-sama mengandung *N-asetil glukosamin*. Kemiripan struktur ini menyebabkan terjadinya reaksi silang antara SBHGA dengan jaringan katup jantung. Penelitian lain menunjukkan bahwa kerusakan katup jantung juga disebabkan oleh adanya reaksi silang antara membran sel SBHGA dengan *fibroblast* pada katup jantung (Cunningham, 2003; Madiyono *et al.*, 2009).

Komponen protein *mosaic* diberi nama sebagai protein M, R dan T, dari ketiga protein ini yang paling penting adalah protein M, terutama serotipe protein M1, 3, 5, 6, 14, 18, 19 dan 24. Serotipe ini membentuk kapsul dan mempunyai *fimbriae* yang dilapisi asam *lipoteichoic* untuk dapat menempel pada sel *epithelial* faring. Protein M merupakan antigen spesifik SBHGA dan merupakan penentu virulensi SBHGA (Cunningham, 2003; Carapetis, 2005).

Protein M merupakan antigen utama SBHGA yang mempunyai struktur mirip (homolog) dengan *myosin* jantung. Homologi ini berhubungan dengan temuan patologis pada karditis demam reumatik yang akan menginduksi terbentuknya antibodi terhadap *myosin* yang disebut dengan *human anti-myosin (mAb)*. *Human anti-myosin* yang terdeposit di matriks ekstraselular miokardium akan menyebabkan kerusakan sehingga terjadi miokarditis. Selain melalui mekanisme imunitas *humoral*, protein M bersama-sama dengan super antigen dari SBHGA akan menyebabkan ekspresi *major histocompatibility complex (MHC)* kelas II pada sel T sitotoksik, mengakibatkan kerusakan pada *myosin* jantung sehingga terjadi miokarditis (Cunningham, 2003; Madiyono *et al.*, 2009).

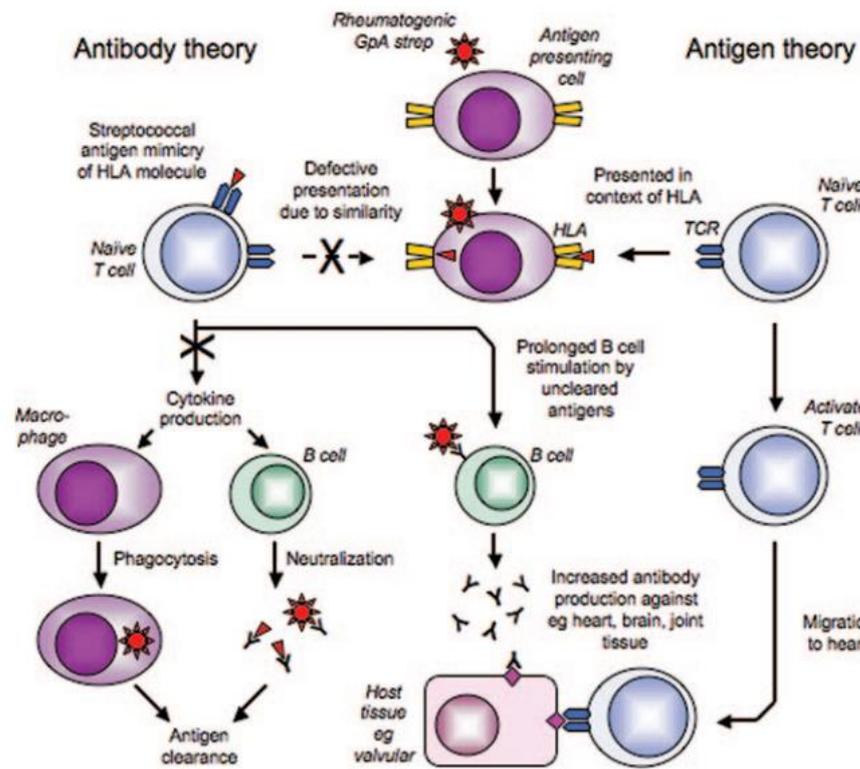
Asam *hyaluronat* merupakan lapisan terluar SBHGA, mempunyai struktur mirip dengan jaringan sendi, sehingga antibodi yang terbentuk akan merusak jaringan sendi dan kemudian menyebabkan terjadinya artritis. Membran protoplas SBHGA akan mengadakan reaksi silang dengan jaringan saraf di subtalamus dan nukleus kaudatus, sehingga mengakibatkan manifestasi klinis berupa *chorea sydenham* (Cunningham, 2003; Madiyono *et al.*, 2009).

2.5.2 Faktor Hospes

Meskipun terdapat prevalensi tinggi faringitis streptokokal pada populasi, hanya sebagian kecil individu mengalami DRA (3-6%). Oleh karena itu, diyakini bahwa terdapat kerentanan genetik terhadap demam reumatik. Adanya kerentanan yang diturunkan pada DRA dan PJR didukung oleh studi yang menunjukkan terdapatnya beberapa orang dalam satu keluarga yang menderita penyakit ini. Seseorang yang memiliki riwayat keluarga menderita DRA mempunyai peluang hampir lima kali lipat dibanding orang yang tidak memiliki riwayat keluarga menderita DRA. Selain itu, angka kejadian ditemukan meningkat pada pasien kembar, terutama pada kembar monozigot dibandingkan dengan dizigot (Bryant *et al.*, 2009).

Berbagai penelitian mengenai faktor genetik menunjukkan adanya hubungan antara kerentanan terhadap DRA dengan *human leucocyte antigen* (HLA) kelas II (Cunningham, 2000; Madiyono *et al.*, 2009). Molekul HLA kelas II yang terlibat dalam mempresentasikan antigen untuk reseptor sel T mempunyai hubungan dekat dengan risiko demam reumatik akut atau PJR, dibandingkan dengan molekul HLA kelas I (Bryant *et al.*, 2009). Meskipun mekanisme detail pengaruh gen terhadap kepekaan individu untuk menderita demam reumatik akut belum terungkap, terdapat teori yang menyatakan bahwa molekul HLA mendukung *molecular mimicry*. Molekul HLA memproses antigen dan mempresentasikannya pada permukaan sel T, kemudian sel T tersebut akan mengeliminasi antigen atau mengaktifkan sel B untuk menghasilkan antibodi terhadap antigen tersebut. Jika HLA mempresentasikan antigen yang mirip dengan sel tubuh, maka sel tubuh tersebut juga akan diserang. Kondisi ini disebut sebagai *molecular mimicry* atau kemiripan molekul yang merupakan ciri utama patogenesis DRA (Ramasawmy *et al.*, 2007; Guilherme and Kalil, 2009).

Mekanisme HLA pada DRA belum diketahui secara pasti, diduga bila HLA mempresentasikan antigen SBHGA yang mirip dengan jaringan tubuh. Keadaan ini akan memicu pengeluaran produksi sitokin, gangguan eliminasi antigen, stimulasi sel B yang berkepanjangan dan meningkatkan produksi antibodi melawan berbagai jaringan yang terkait dengan DRA (teori antibodi). Mekanisme yang lainnya adalah, setelah mengikat peptide antigenik, bagian kompleks HLA akan memulai aktivasi sel T yang tidak sesuai. Kompleks HLA pada permukaan *antigen presenting cell* (APC) mempresentasikan peptida SBHGA pada sel T perifer yang telah lolos dari toleransi imun. Sel T diaktifkan oleh peptida, kemudian bereaksi silang dengan antigen hospes yang mirip dengan antigen SBHGA, sehingga tidak dapat dikenali dan memicu terjadinya proses autoimun (teori antigen) (Gambar 2.3) (Bryant *et al.*, 2009).



Gambar 2.3 Mekanisme hubungan HLA dengan DRA. Pada gambar sisi kiri (teori antibodi) mengilustrasikan mekanisme antibodi dimediasi HLA, baik melalui cacat presentasi molekul HLA maupun karena *Streptococcus antigen mimicking HLA molecule*. Keadaan ini akan memicu penyimpangan produksi sitokin, gangguan eliminasi antigen, stimulasi sel B yang berkepanjangan dan meningkatkan produksi antibodi melawan berbagai jaringan yang terkait pada DRA. Sisi sebelah kanan gambar (teori antigen) menggambarkan bagaimana antigen SBHGA dipresentasikan kepada sel T dalam konteks molekul HLA spesifik, bereaksi silang dengan epitop pada jaringan yang terkait DRA, menyebabkan suatu respon sel T yang menyimpang.

Dikutip dari: Bryant *et al.*, 2009

Terdapat bukti kuat bahwa DRA terjadi pada hospes yang peka. Penelitian meyakinkan bahwa respon imun terhadap antigen SBHGA dikendalikan secara genetik, melalui responsivitas yang tinggi terhadap antigen SBHGA dan melalui ekspresi gen resesif serta responsivitas yang rendah melalui gen dominan tunggal. Kepekaan gen mungkin berhubungan erat dengan lokus HLA-DR pada kromosom. *Human leucocyte antigen-DR2* dan *HLA-DR4* pada populasi kulit hitam dan Kaukasia berhubungan dengan demam reumatik akut. Protein lain yang berhubungan dengan DRA dan PJR adalah $TNF-\alpha$. Telah

diketahui TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang berhubungan dengan derajat beratnya kondisi penyakit inflamasi dan autoimun. Gen yang mengkode sitokin ini berada di kromosom 6p21.3 dekat alel HLA. Pada pasien DRA, TNF- α mengalami *upregulasi*, regio TNF- α ini sangat polimorfik, banyak gen TNF- α yang mengalami polimorfisme, beberapa diantaranya banyak diteliti pada DRA dan PJR. Polimorfisme gen sitokin lainnya juga banyak diteliti serta diduga terlibat dengan DRA dan PJR, yaitu polimorfisme *transforming growth factor beta* (TGF- β), *interleukin-1 receptor antagonist* (IL-1Ra) dan IL-10 (Ramasawmy *et al.*, 2007; Guilherme, 2011).

Angka kejadian PJR pada perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Patofisiologi PJR sebagai salah satu penyakit autoimun tidak bisa menghindari adanya keterlibatan estrogen. Estrogen diketahui merangsang sistem kekebalan tubuh sementara androgen diakui sebagai immunosupresif. Estrogen akan mengaktifkan sel B, menghasilkan peningkatan antibodi dan autoantibodi sebagai respon terhadap infeksi, vaksin dan autoantigen. Sebaliknya, androgen mengurangi pematangan sel-B dan menekan produksi autoantibodi pada manusia. Estrogen secara *invivo* dan *invitro* mampu untuk menginduksi diferensiasi CD11b + dendritik sel (DC) untuk meningkatkan respon Th1 dan / atau Th17. Dapat ditarik kesimpulan bahwa kemampuan estrogen untuk meningkatkan respons imun adaptif menyebabkan angka kejadian penyakit autoimun pada wanita meningkat. (DeLisa *et al.*, 2012)

2.5.3 Faktor Lingkungan

Meskipun DRA lebih sering mengenai saudara kembar monozigotik, tetapi tidak selalu kedua orang kembar sama-sama mengalami demam reumatik, menunjukkan bahwa faktor lingkungan berperan pada kerentanan terhadap

penyakit. Paparan berulang terhadap infeksi SBHGA berperan penting dalam terjadinya demam reumatik (Cunningham, 2000).

Terdapat hubungan epidemiologis antara demam reumatik akut dengan faktor lingkungan, antara lain kondisi keluarga miskin, hidup di lingkungan yang kumuh dan kurangnya akses terhadap pelayanan kesehatan yang baik. Selain itu, juga terdapat variasi musim dalam angka kejadian demam reumatik akut dengan variasi infeksi SBHGA (Busari *et al.*, 2013).

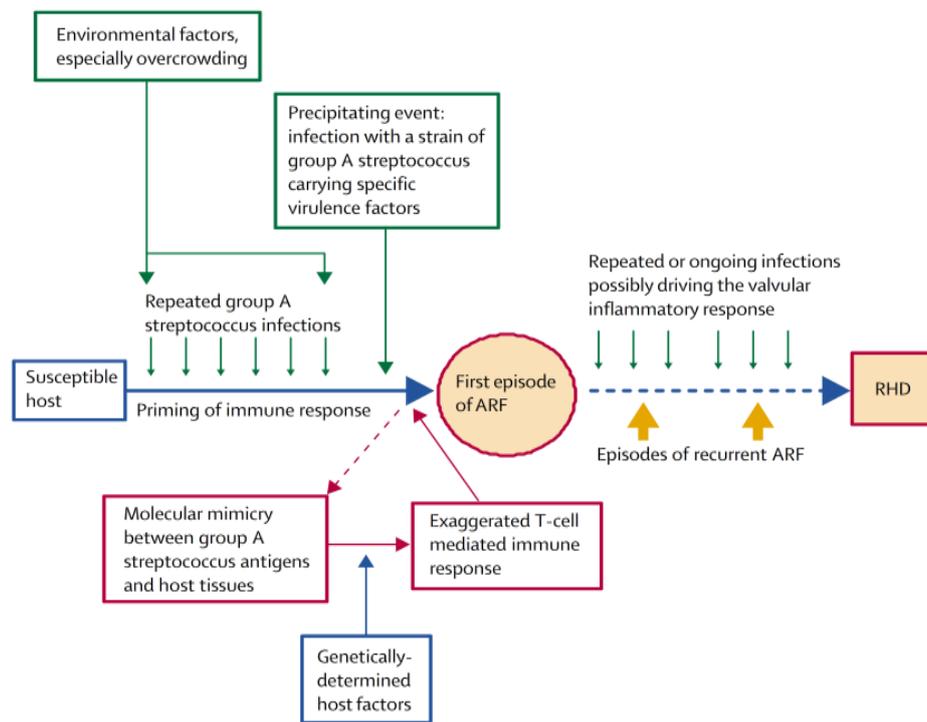
Kejadian DRA dan PJR sering dijumpai pada anak berumur 6-15 tahun dan lebih sering didapatkan pada anak perempuan daripada laki-laki (Madiyono *et al.*, 2009). Begitu juga dengan lesi katup jantung, sebagai gejala sisa PJR, juga menunjukkan perbedaan jenis kelamin. Lesi pada katup mitral lebih sering ditemukan pada perempuan, sedangkan lesi pada katup aorta lebih sering pada laki-laki (Siregar., 2008).

Jenis kelamin, pendidikan orang tua dan status gizi bukan merupakan faktor risiko utama DRA dan PJR. Tingkat sosial ekonomi merupakan faktor penting dalam terjadinya DRA dan PJR. Golongan masyarakat dengan tingkat pendidikan dan pendapatan yang rendah dengan segala manifestasinya, seperti pengetahuan yang rendah, perumahan dan lingkungan yang buruk, tempat tinggal yang berdesakan dan pelayanan kesehatan yang kurang baik, merupakan golongan yang paling rawan. Pengalaman di negara-negara yang sudah maju menunjukkan angka kejadian DRA dan PJR akan menurun seiring dengan perbaikan tingkat sosial ekonomi masyarakat tersebut. Masyarakat yang hidup dengan tingkat sosial ekonomi rendah memiliki risiko 2,68 kali menderita DRA (Carapetis, 2005).

Serangan DRA dapat berulang (rekuren). Beberapa faktor yang diduga berperan terhadap serangan DRA berulang yaitu usia saat pertama serangan, adanya PJR, jarak waktu serangan berulang dari serangan sebelumnya, jumlah

serangan demam sebelumnya, derajat kemiskinan suatu keluarga, riwayat keluarga dengan DRA atau PJR, faktor sosial dan edukasi pasien, risiko infeksi SBHGA di area tempat tinggal serta kepatuhan pasien terhadap pengobatan yang diberikan (Madiyono *et al.*, 2009). Laporan terakhir DRA dari Utah, Amerika Serikat terjadi pada keluarga kelas menengah, adanya kepadatan penduduk dan tidak memiliki akses keperawatan medis yang baik. Temuan epidemi menunjukkan bahwa didapatkan riwayat asimtomatik faringitis sebelumnya pada 78 persen, 18 persen diantaranya memperoleh pengobatan antibiotik golongan penisilin oral yang tidak diselesaikan oleh pasien (Kumar *and* Tandon, 2013).

Pada saat serangan DRA awal memungkinkan terjadinya karditis ringan yang bermanifestasi subklinis dan tidak terdiagnosis, sehingga dengan demikian pasien tidak mendapatkan profilaksis untuk mencegah kekambuhan. Pada kondisi sosial-ekonomi yang rendah, kekambuhan menyebabkan kerusakan jantung lanjut, menghasilkan PJR yang simtomatik dengan keterlibatan beberapa katup jantung dan kegagalan kongestif, diidentifikasi sebagai serangan DRA pertama yang berat (Gambar 2.4). Tingginya prevalensi karditis subklinis yang ditemukan oleh studi ekokardiografi menunjukkan bahwa serangan awal DRA mungkin relatif ringan dan tidak adanya profilaksis menyebabkan kekambuhan dengan manifestasi yang lebih berat (Carapetis, 2005; Kumar *and* Tandon, 2013).



Gambar 2.4 Alur patogenesis DRA dan PJR. Pada hospes, episodik DRA pertama terjadi setelah infeksi SBHGA, faktor antigen kuman pada kerentanan genetik tertentu akan bereaksi silang dengan jaringan hospes sehingga mencetuskan respon imun. DRA awal memungkinkan terjadinya karditis ringan yang bermanifestasi subklinis dan tidak terdiagnosis, sehingga dengan demikian pasien tidak mendapatkan profilaksis untuk mencegah kekambuhan. Terutama pada kondisi sosial-ekonomi yang rendah, kekambuhan menyebabkan kerusakan jantung lanjut, menghasilkan PJR yang simtomatik.

Dikutip dari: Carapetis, 2005

2.6 Manifestasi klinis DRA dan PJR

Demam reumatik akut terjadi 6 sampai 10 hari setelah infeksi SBHGA pada faring (Smith *et al.*, 2012). Gejala DRA meliputi gejala pada jantung (karditis) dan gejala di luar jantung (non karditis), dan terbagi menjadi gejala mayor dan gejala minor. Gejala mayor antara lain adalah karditis, artritis, khorea *sydenham*, eritema marginatum, dan nodul subkutan. Sedangkan gejala minor yaitu atralgia, demam, pemanjangan PR interval pada EKG, dan peningkatan reaktan fase akut (Chakko *et al.*, 2001; Madiyono *et al.*, 2009).

Karditis pada DRA ditemukan pada hampir 50% pasien. Karditis merupakan komplikasi yang paling serius pada DRA, dan menyebabkan mortalitas paling sering selama stadium akut penyakit. Karditis merupakan satu-satunya gejala sisa dari DRA yang mengarah ke kerusakan jantung kronis dan menyebabkan morbiditas jangka panjang (WHO, 2004). Pasien yang pada pemeriksaan awal tidak menunjukkan keterlibatan jantung harus terus dipantau dengan ketat untuk mendeteksi adanya karditis sampai 3 minggu berikutnya. Jika karditis tidak muncul dalam 2 sampai 3 minggu, maka selanjutnya karditis jarang muncul (Chakko *et al.*, 2012). Pada anak-anak, frekuensi karditis 30-60% terjadi pada serangan pertama dan seringkali kerusakannya berupa pankarditis, yaitu inflamasi yang mengenai perikardium, epikardium, miokardium dan endokardium. Pada DRA sering terjadi pankarditis yang ditandai dengan perikarditis, miokarditis dan endokarditis (Visnawathan, 2012).

Karditis merupakan faktor prognosis yang paling penting pada demam reumatik. Diagnosis karditis memerlukan 1 dari 4 kriteria berikut: bising jantung organik, perikarditis (*friction rub*, efusi perikardium, nyeri dada, perubahan elektrokardiografi (EKG), kardiomegali pada foto toraks, serta gagal jantung kongestif (Chakko *et al.*, 2001). Karditis harus dicurigai pada pasien yang memiliki murmur sistolik yang baru pada apeks dari regurgitasi mitral, dan atau murmur diastolik dari regurgitasi aorta, sedangkan pada individu dengan riwayat PJR sebelumnya, adanya perubahan karakter dari murmur atau adanya murmur baru yang signifikan mengindikasikan timbulnya karditis (Mishra *et al.*, 2007).

Manifestasi umum dari insufisiensi katup yang paling sering melibatkan katup mitral (60%). Kadang-kadang juga melibatkan katup aorta. Keterlibatan katup trikuspid dan pulmonal jarang terjadi (WHO, 2007).

Gejala sisa terberat DRA adalah PJR kronis, terjadi pada individu yang rentan sebagai hasil dari berulangnya karditis reumatik atau akibat dari aliran

darah balik yang merusak katup jantung dengan konsekuensinya terjadi penebalan, fibrosis, dan kalsifikasi katup jantung (Gupta *et al.*, 2010). PJR terdiri dari insufisiensi atau regurgitasi katup mitral, stenosis katup mitral, regurgitasi aorta dan stenosis aorta. Manifestasi insufisiensi mitral sangat bergantung pada derajat lesi. Pada lesi ringan tidak didapatkan gejala, satu-satunya tanda adalah terdengarnya bising pansistolik di apeks. Pada lesi yang berat, gejalanya adalah anak tampak lemah, berat badan turun, pucat, palpitasi dan sesak saat beraktifitas (Gadani *et al.*, 2012). Pada studi retrospektif skala besar, regurgitasi katup mitral sendiri 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, 23,7% memiliki campuran katup aorta dan mitral, 25% memiliki mitral stenosis murni dan 15,3% memiliki regurgitasi aorta murni (Mishra *et al.*, 2007).

Gagal jantung kongestif dapat terjadi pada insufisiensi katup yang berat atau miokarditis. Temuan fisis gagal jantung meliputi takipnea, ortopnea, distensi vena jugularis, *rales*, hepatomegali, gallop, dan edema. Gejala sisa kerusakan katup tergantung pada beratnya episode awal karditis dan pencegahan terhadap DRA (Gadani *et al.*, 2012).

Meskipun manifestasi gejala DRA di jantung merupakan gejala terpenting yang dapat mempengaruhi prognosis jangka panjang, namun dapat pula terjadi inflamasi secara umum di luar jantung, yaitu di kulit (eritema marginatum dan nodul subkutan), di persendian (arthritis) dan di otak (korea sydenham).

Manifestasi di luar jantung pada DRA tidak menyebabkan kerusakan yang permanen, sedangkan manifestasi pada jantung dapat menyebabkan kerusakan yang permanen (Chakko *et al.*, 2001).

Atralgia dan demam merupakan manifestasi minor karena kurang memiliki spesifisitas diagnostik. Atralgia pada DRA meliputi sendi-sendi besar,

timbul dalam beberapa hari sampai minggu, dengan derajat keparahan bervariasi, sedangkan kriteria minor yang lain adalah peningkatan reaktan fase akut, seperti sedimen eritrosit, hitung lekosit, *C-reactive protein* (CRP) serta adanya pemanjangan interval PR pada pemeriksaan EKG (Chakko *et al.*, 2001).

2.7 Kriteria diagnosis DRA dan PJR

Pada tahun 1944, Duckets Jones membuat kriteria diagnosis untuk DRA dan PJR, yang sudah mengalami revisi, modifikasi, dan pembaharuan, yang 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 dan athralgia. Marker laboratoris inflamasi akut, seperti leukositosis, peningkatan laju endap darah (LED) atau CRP serta pemanjangan PR interval pada EKG juga dimasukkan sebagai kriteria minor (Chakko *et al.*, 2001).

Adanya dua kriteria mayor, atau satu kriteria mayor dan dua kriteria minor, menunjukkan kemungkinan besar demam reumatik akut, jika didukung oleh bukti adanya infeksi *Streptokokus beta hemolitikus grup A* sebelumnya (Chakko *et al.*, 2001).

Tabel 2.1 Kriteria Jones Untuk Diagnosis Demam Reumatik Akut

Kriteria Mayor	Kriteria Minor
Karditis	<i>Artralgia</i>
Poliartritis migrans	Demam
<i>Chorea Sydenham</i>	Pemanjangan PR interval (Atrioventrikular blok derajat pertama)
Eritema marginatum	<i>Marker</i> inflamasi yang tinggi (C-reaktif-protein atau laju endap darah)
Nodul subkutan	Leukositosis

Disertai adanya bukti infeksi bakteri SBHGA menggunakan kultur hapusan tenggorok atau *rapid antigen test* yang positif atau meningkatnya titer antibodi (*Antistreptolysine O* atau DNase B) atau adanya demam *scarlet* sebelumnya.

Dikutip dari WHO, 2004

Dasar diagnosis pada pasien demam reumatik : (1) *Highly probable* (sangat mungkin) yaitu jika ditemui 2 manifestasi mayor atau 1 manifestasi mayor ditambah 2 manifestasi minor disertai bukti infeksi Streptokokus β -hemolitikus grup A yaitu dengan peningkatan ASTO atau kultur positif. (2) *Doubtful diagnosis* (meragukan) yakni jika terdapat 2 manifestasi mayor atau 1 manifestasi mayor ditambah 2 manifestasi minor namun tidak terdapat bukti infeksi Streptokokus β -hemolitikus grup A. (3) *Exception* (pengecualian) yakni jika diagnosis demam reumatik dapat ditegakkan bila hanya ditemukan korea saja atau karditis indolen saja (WHO, 2004).

Pada tahun 2003, WHO merekomendasikan untuk melanjutkan penggunaan kriteria Jones yang diperbaharui (tahun 1992) untuk demam reumatik serangan pertama dan serangan rekuren demam reumatik pada pasien yang diketahui tidak mengalami penyakit jantung reumatik. Untuk serangan rekuren demam reumatik pada pasien yang sudah mengalami penyakit jantung reumatik, WHO merekomendasikan menggunakan minimal dua kriteria minor disertai adanya bukti infeksi SBHGA sebelumnya (Madiyono *et al.*, 2005).

Tabel 2.2 Kriteria WHO tahun 2002-2003 untuk diagnosis DRA dan PJR (berdasarkan revisi kriteria Jones)

Kriteria diagnosis	Kriteria
DRA serangan pertama ^a	2 gejala mayor atau ada 1 gejala mayor dan 2 minor, ditambah dengan adanya bukti infeksi SBHGA
DRA serangan rekuren pada pasien tanpa PJR ^b	2 gejala mayor atau ada 1 gejala mayor dan 2 minor, ditambah dengan adanya bukti infeksi SBHGA
DRA serangan rekuren dengan PJR	Ada 2 gejala minor, ditambah dengan adanya bukti infeksi SBHGA
Korea Sydenham,	Tidak diperlukan gejala mayor lainnya maupun bukti infeksi bakteri SBHGA

reumatik karditis dengan onset Tidak diperlukan gejala mayor lainnya
tersembunyi^c maupun bukti infeksi bakteri SBHGA

PJR dengan lesi katup kronis (pasien Tidak memerlukan kriteria lain untuk
datang pertama kali dengan stenosis mendiagnosis PJR
mitral murni atau kombinasi dengan
insufisiensi mitral dan atau gangguan
katup aorta)^d

^a Pasien dengan *polyarthritis* (atau dengan hanya *polyarthralgia* atau *monoarthritis*) dan dengan beberapa manifestasi minor lainnya (3 atau lebih), bersama-sama dengan bukti baru terinfeksi SBHGA. Beberapa kasus ini kemudian mungkin menjadi DRA. Perlu dipertimbangkan sebagai kasus "kemungkinan demam reumatik" (diagnosis lain telah disingkirkan) dan disarankan mendapat profilaksis sekunder. Pasien tersebut memerlukan *follow up* lanjutan dan pemeriksaan rutin jantung. Pendekatan pencegahan ini sangat cocok untuk pasien dalam kelompok usia yang rentan

^b Infeksi endokarditis harus dieksklusi

^c Beberapa pasien dengan serangan berulang dapat tidak memenuhi kriteria ini

^d Penyakit jantung bawaan harus dieksklusi.

Dikutip dari WHO, 2004

2.8 Diagnosis infeksi streptokokus

Gold standard dalam mendeteksi organisme penyebab melalui kultur swab tenggorok. Hanya 11% pasien memiliki hasil positif kultur swab tenggorok terhadap SBHGA. Kebanyakan pemeriksaan yang dilakukan untuk menunjukkan infeksi SBHGA adalah pemeriksaan *antistreptolysin-O* (ASTO), dan *antideoxyribonuclease B* (ADNase-B) mencapai puncak 3-4 minggu setelah infeksi akut, dan biasanya dipertahankan sampai 2-3 bulan sebelum akhirnya titer menurun. Rata-rata periode waktu sampai titer menjadi normal memerlukan waktu 4 bulan untuk ASTO dan 35 bulan untuk ADNase-B. Untuk menentukan infeksi SBHGA, diperlukan 3 pemeriksaan antibodi, yaitu ASTO, *antistreptokinase antibody* (ASK) dan ADNase-B dalam satu waktu, dan bila 2 dari 3 titer tersebut positif maka dapat dibuat diagnosis adanya infeksi Streptokokus yang baru saja terjadi sedangkan bila hanya 1 dari 3 titer tersebut yang positif, maka kemungkinan merupakan infeksi Streptokokus yang lama atau penyebab non spesifik (Mishra, 2007). Pada suatu studi di India batas atas titer

ASTO adalah 239 IU dan batas atas ADNase-B adalah 100 u/ml (Vijayalaxmi *et al.*, 2001).

2.9 Komplikasi DRA dan PJR

Komplikasi penyakit jantung reumatik berhubungan dengan meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas pada negara-negara di mana prevalensi PJR dan DRA masih tinggi. Banyak pasien datang terlambat didapatkan dengan kelainan katup yang berat karena kurangnya layanan skrining terhadap PJR dan DRA. (Emmy *et al.*, 2013)

Kerusakan katup oleh karena PJR merupakan konsekuensi jangka panjang dari demam reumatik akut. Kurangnya pencegahan primer dan kurangnya program skrining untuk mendeteksi PJR dini, berakibat terlambat pengenalan penyakit, dan datang karena gejala yang berkaitan dengan komplikasi penyakit. Akibatnya, pasien datang dengan berbagai komplikasi jangka panjang berupa komplikasi hemodinamik, seperti gagal jantung, atrium fibrilasi dan stroke. (Sliwa *et al.*, 2010)

2.9.1 Kardiomiopati

Kardiomiopati adalah sekumpulan kelainan pada jantung dengan kelainan utama terbatas pada miokardium. Kondisi ini seringkali berakhir dengan menjadi gagal jantung. Etiologi terkadang dapat diketahui tetapi tidak jarang pula etiologinya tidaklah jelas. (Rosendorff, 2005)

Kelainan katup pada PJR baik katup aorta maupun katup mitral merupakan salah satu penyebab terjadinya kardiomiopati. Kardiomiopati dilatasi ditandai adanya dilatasi ruang jantung dan dapat juga hipertofi tetapi lebih banyak ditemukan dilatasi ventrikel terutama ventrikel kiri. Adanya dilatasi ruang jantung menyebabkan gangguan fungsi ventrikel yang dapat berakibat gagal

jantung kongestif. Khas pada kardiomiopati dilatatif adalah kardiomegali hebat dan gagal jantung. (Carvalho, 2002)

Pada kardiomiopati melemahnya kontraksi sistolik dikaitkan dengan dilatasi dari keempat ruang jantung. Dilatasi atrium sebanding dengan dilatasi ventrikel. (Park MK, 2010). Pada kelainan katup mitral dan aorta, ventrikel kiri menjadi hipertrofik yang menyebabkan peningkatan tekanan akhir-diastolik ventrikel kiri. Hipertrofi menyebabkan peningkatan kerja atrium kiri, yang mengarah ke hipertrofi dan pembesaran atrium (Anita Bhalla and Ravindra, 2018).

Apapun penyebab kardiomiopati dilatasi yang pasti akan menyebabkan gangguan fungsi kontraksi sel miokard. Ventrikel kiri mengalami dilatasi dan terjadi peningkatan volume akhir sistolik dan diastolik. Untuk mempertahankan *cardiac output* jantung akan menambah volume darah dengan cara dilatasi sehingga stroke volume meningkat. (mekanisme Frank-Starling), akibatnya terjadi peningkatan *wall tension* dan peningkatan konsumsi oksigen. Bila mekanisme kompensasi ini gagal mempertahankan *cardiac output* maka akan terjadi gagal jantung kongestif. (Carvalho, 2002)

2.9.2 Hipertensi Paru

Hipertensi paru adalah ketika tekanan arteri paru lebih tinggi dari batas atas normal, sesuai dengan pengukuran metode yang digunakan. Pada laboratorium kateterisasi jantung, tekanan sistolik arteri paru normal pada anak-anak dan orang dewasa adalah ≤ 30 mm Hg (dengan tekanan rata-rata ≤ 25 mmHg). Dengan Metode Doppler non-invasif akan tetapi tekanan arteri paru sering terukur lebih dibandingkan tekanan sebenarnya. (Park, 2010)

Hipertensi paru secara hemodinamik didefinisikan sebagai tekanan arteri pulmonalis rata-rata istirahat lebih dari 25 mmHg dengan tekanan kapiler paru normal 15 mmHg pada kateterisasi jantung kanan. (Galie et al., 2004)

Hipertensi paru terbagi atas hipertensi paru primer dan sekunder.

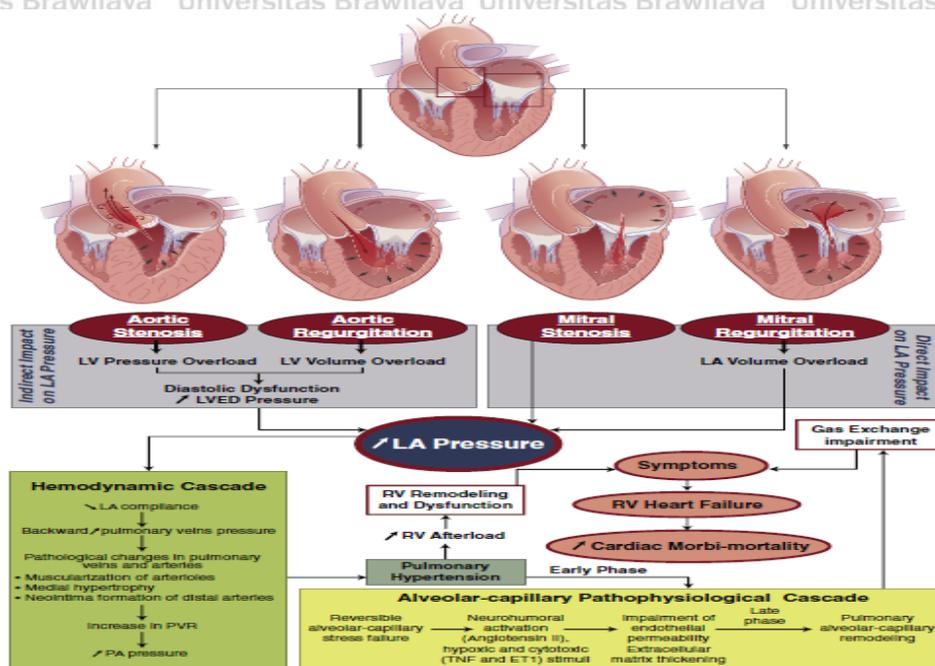
Hipertensi paru primer adalah hipertensi paru yang tidak diketahui penyebabnya sedangkan hipertensi paru sekunder adalah hipertensi paru yang disebabkan oleh kondisi medis lain. Istilah ini saat ini menjadi kurang populer karena dapat menyebabkan kesalahan dalam penanganannya sehingga istilah hipertensi paru primer saat ini diganti menjadi Hipertensi Arteri Pulmonal Idiopatik. (Park , 2010)

Hipertensi paru dapat terjadi pada berbagai kondisi dan keadaan lainnya termasuk PJR. Hipertensi paru sekunder pada fase awal sebagian besar disebabkan oleh perubahan reaktif dan resistensi vaskular paru. Pada kelainan katup mitral dan aorta, ventrikel kiri menjadi hipertrofik yang menyebabkan peningkatan tekanan akhir-diastolik ventrikel kiri. Hipertrofi menyebabkan peningkatan kerja atrium kiri , yang mengarah ke hipertrofi dan pembesaran atrium. *Output* dari atrium kiri menurun dan hipertensi paru terjadi. (Anita Bhalla and Ravindra, 2018).

Kelainan katup adalah etiologi yang sering pada hipertensi paru, pada PJR merupakan hasil dari berbagai mekanisme seperti peningkatan pada resistensi pembuluh darah paru, aliran darah paru, atau tekanan vena paru yang meningkat.

Patofisiologi terjadinya hipertensi paru pada PJR adalah: Peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri dan atrium kiri. Tekanan menyebabkan peningkatan pasif oleh karena tekanan mundur dari vena paru-paru (Gambar 2.5).

Peningkatan tekanan vena paru terus menerus dapat menyebabkan kebocoran dan edema alveolar akut. Peningkatan kronis tekanan vena paru secara progresif dan pasif meningkatkan tekanan arteri paru. (Julien *et al.*,2015)



Gambar 2.5. Mekanisme dan patofisiologi terjadinya hipertensi paru pada pasien dengan kelainan katup terjadi peningkatan volume dan tekanan atrium kiri dan ventrikel kiri, peningkatan atrium kiri menyebabkan penurunan kompliance atrium kiri, akan menyebabkan aliran balik ke vena paru. Peningkatan aliran vena paru akan meningkatkan tekanan alveoli paru menyebabkan remodeling pada alveolar kapiler paru. Remodeling tersebut bila terjadi secara terus menerus dan kronik akan meningkatkan tekanan arteri paru. ET1; endothelin-1; LA: left atrium = atrium kiri; LV : left ventricle=ventrikel kiri; LVED : left ventricular end-diastolic; PVR : pulmonary vascular resistance; PA : pulmonary arterial; PH : pulmonary hypertension; RV :right ventricle; TNF : tumor necrosis factor; VHD: valvular heart disease.

Dikutip dari Julien *et al.*,2015.

2.9.3 Endokarditis infektif

Adanya vegetasi pada pasien dengan penyakit jantung valvular menunjukkan endokarditis infektif. Sejumlah 2,5% dari pasien PJR memiliki vegetasi, yang semuanya melekat pada katup mitral. Penyakit jantung reumatik merupakan predisposisi terjadinya endokarditis infektif. (Anita and Ravindra, 2018).

Insiden endokarditis infektif meningkat pada individu dengan kelainan katup, terutama prolaps katup mitral. Penyakit jantung reumatik sebagai faktor

risiko angka kejadiannya menurun di negara maju, akan tetapi masih tinggi di beberapa negara berkembang. (Catherine *et al.*, 2012)

Endokarditis infektif adalah infeksi mikrobial pada permukaan endokardium (endotel) jantung. Daerah yang mengalami endokarditis bervariasi. Dapat terjadi pada defek septum, endokardium mural, *device* intravaskular dan intrakardiak, pirau buatan, kateter intravena (Park, 2008).

Dua faktor utama yang menentukan terjadinya endokarditis infektif adalah: kerusakan permukaan endotel dan bakteriemia. Kerusakan endotel terjadi karena adanya kelainan struktur jantung atau pembuluh darah besar yang mengakibatkan terjadinya turbulensi aliran darah karena perbedaan tekanan yang signifikan. Kerusakan endotel tersebut memicu terbentuknya trombus dan timbunan trombosit dan fibrin yang steril (*nonbacterial thrombotic endocarditis*), yang merupakan tempat menempelnya bakteri sehingga akan terbentuk vegetasi yang terinfeksi. Timbunan trombosit dan fibrin akan melingkupi organisme tersebut sehingga vegetasi akan terus bertambah besar (Park, 2008).

Kelainan yang sering mengalami endokarditis infektif salah satunya adalah kelainan katup: penyakit jantung reumatik (terbanyak adalah insufisiensi katup mitral), stenosis aorta, stenosis pulmonal, insufisiensi katup trikuspid, prolaps katup mitral yang disertai regurgitasi mitral. (Geggel, 2004)

Organisme penyebab infeksi dapat berasal dari berbagai lokasi atau infeksi lokal (misalnya abses, osteomyelitis, pielonefritis). Bakteriemia sering terjadi setelah dilakukan tindakan pada gigi geligi, terutama bila terdapat karies dentis atau gingivitis. Bila terdapat karies atau gingivitis, bakteriemia dapat dipicu oleh aktivitas sehari-hari, misalnya mengunyah, gosok gigi. Oleh karena itu menjaga kesehatan dan kebersihan mulut dan gigi geligi sangat penting disamping pencegahan endokarditis infektif dengan antibiotika sebelum tindakan pada gigi geligi. (Geggel, 2004)

Ekokardiografi merupakan pemeriksaan yang penting. Pada kasus dengan dugaan endokarditis dengan biakan kuman negatif, diagnosis ditegakkan dari hasil pemeriksaan ekokardiografi. Pemeriksaan dua dimensi (2-D) untuk mendeteksi lokasi infeksi, luasnya kerusakan katup. Pemeriksaan M-mode untuk menilai fungsi jantung. Pemeriksaan fungsi jantung penting dilakukan sebelum dan sesudah terapi untuk membandingkan atau menilai perkembangan fungsi jantung setelah tatalaksana medis dilakukan. Pemeriksaan Doppler untuk menilai regurgitasi katup (Cheitlin *at al.*, 1997).

Hasil pemeriksaan ekokardiografi merupakan bagian kriteria mayor dari kriteria Duke yang dimodifikasi, yaitu: Massa intrakardiak yang bergerak atau berayun sesuai irama jantung di daerah katup atau korda tendinea, tempat paparan jet regurgitan atau alat prostetik yang ditanam intrakardiak atau intravaskular, abses, *New dehiscence of prosthetic valve*, regurgitasi katup yang sebelumnya tidak ada (Cheitlin *at al.*, 1997).

2.10 Ekokardiografi

Ekokardiografi merupakan alat pencitraan jantung yang unik dan *noninvasive*. Cara kerja ekokardiografi didasarkan pada pendeteksian gema yang dihasilkan oleh pancaran gelombang ultrasonik (gelombang suara dengan frekuensi sangat tinggi) yang ditransmisikan ke jantung (Rani, 2010).

Penggunaan ultrasound dalam penegakan diagnosa penyakit jantung telah ada sejak tujuh dekade terakhir, pertama kali diperkenalkan pada tahun 1954 ketika pertama kali perekaman dinding jantung dilakukan. Terminologi ekokardiografi diambil untuk menggambarkan manfaat ultrasound dalam kardiologi, menggunakan pantulan gema yang dipantulkan dari berbagai struktur jantung. Pada awalnya berkembang ultrasonografi A-mode (*amplitude-based*), diikuti dengan B-mode (*brightness based*) yang mengkonversi *spike* menjadi titik dan amplitudo menjadi kecerahan. Kemudian terjadi perkembangan M-Mode dan

Dua Dimensi “*real-time*” sejalan dengan evolusi teknologi Doppler. Pada tahun tahun berikutnya, ekokardiografi M-Mode memegang peranan penting sebagai alat diagnostik dalam mengevaluasi pasien kelainan jantung (Anderson *et al.*, 2002; Feigenbaum *et al.*, 2010; Solomon *et al.*, 2007).

Penggunaan ekokardiografi *motion-mode* (M-mode) pertama kali digunakan pada awal tahun 1960-an dalam pemeriksaan struktur jantung dan kelainan jantung. Bersamaan dengan berkembangnya *real-time*, pencitraan dua dimensi (2-D), dan Doppler yang berasal dari data hemodinamik, penggunaan M-Mode sebagai alat diagnostik utama pada pemeriksaan ekokardiografi telah berkurang jauh. Meskipun begitu, M-mode masih memegang peranan yang fundamental pada pemeriksaan ekokardiografi rutin (Anderson *et al.*, 2002; Solomon *et al.*, 2007).

2.10.1 Indikasi ekokardiografi 2 dimensi dan ekokardiografi dopler

Indikasi untuk dilakukan ekokardiografi 2 - Dimensi salah satunya adalah pada pasien yang dicurigai mempunyai kelainan katup jantung, penyakit jantung iskemia, kardiomiopati, efusi perikardial, dan intrakardial tumor atau trombus. Indikasi lain adalah untuk menetapkan ukuran ruang jantung dan pembesarannya, untuk mengevaluasi fungsi ventrikel kiri dan untuk memvisualisasikan vegetasi pada endokarditis (Starry, 2014).

Indikasi Untuk Ekokardiografi Doppler anatar lain : pasien dengan murmur jantung, untuk menilai kualifikasi kelainan katup dan untuk menilai kualifikasi *intrakardiak shunt* (Starry, 2014).

Secara garis besar ekokardiografi berguna untuk : menegakkan diagnosis kelainan struktural jantung dan pembuluh darah, menetapkan atau memperkirakan derajat kelainan, menyingkirkan kelainan penyerta, mengevaluasi fungsi kardiovaskular, baik fungsi sistolik maupun diastolik,

mengevaluasi hasil terapi medik, mengevaluasi hasil terapi bedah, dan menilai keterlibatan kardiovaskular penyakit lain (Sudigdo, 1994)

2.10.2 Posisi pasien dan transduser

Ekokardiografi dikerjakan saat pasien dalam posisi terlentang dan posisi *left lateral decubitus*. Prekordium merupakan posisi utama ekokardiografi *windows/ views*. Posisi transduser bisa dipegang oleh tangan kanan atau tangan kiri operator tergantung dari kenyamanan operator. Transduser dipegang menggunakan empat jari tangan. Posisi pertama kali yang sering dilakukan pemeriksaan adalah pada posisi *long left parasternal border*, posisi kedua yang sering digunakan adalah di atas apek. Kedua posisi tersebut paling bagus dikerjakan saat pasien tidur *left lateral decubitus*. Pemeriksaan pada posisi transduser subcostal digunakan pada pasien dengan diafragma letak rendah dan hiperinflasi paru. Pemeriksaan subkostal *view* juga digunakan untuk melihat vena kava inferior dan hepar. *Suprasternal view* memberikan gambaran arteri besar jantung. Subkostal dan *Suprasternal* dilakukan saat pasien dalam posisi terlentang (Rani, 2010).

2.10.3 Pemeriksaan ekokardiografi 2 dimensi

Pemeriksaan jantung dimulai dari ekokardiografi dua dimensi. *Long axis* parasternal merupakan gambaran irisan memanjang jantung terutama pada ventrikel kiri. *Short axis* berpotongan tegak lurus dengan *long axis*. (Rani, 2010)

Pada posisi parasternal *long axis* dapat melihat ventrikel kiri, atrium kiri, katup mitral dan katup aorta dan *Left Ventricular Outflow Tract* (LVOT). Posisi parasternal *short axis* bisa menilai *Right Ventricular Outflow Tract* (RVOT).

Posisi subkostal untuk melihat atrium kanan dan vena kava inferior, sedangkan posisi *suprasternal* untuk melihat lengkung aorta dan pembuluh darah sekitarnya.

Empat ruang jantung dapat dilihat dalam posisi apikal (Rani, 2010).

2.10.4 Doppler ekokardiografi

Efek doppler berhubungan dengan frekuensi suara yang tercermin dari permukaan yang bergerak dan diubah secara proposional dengan kecepatan gerakan. Dipergunakan pada sistem kardiovaskular, doppler mendeteksi kecepatan bergerak sel darah. Gelombang Doppler yang berkelanjutan mengukur kecepatan bergerak lajur darah. *Pulsed Doppler* dapat mengarah atau diposisikan dalam area yang terpilih dari jantung, sehingga merekam kecepatan aliran darah di tempat spesifik intrakardiak (Starry, 2014).

2.10.5 Ekokardiografi M-mode

Ekokardiografi M-mode menghasilkan informasi pada grafik *time-motion* dalam satu dimensi, dikatakan juga sebagai gambaran "*ice-pick*". Pemeriksaan ini melengkapi ekokardiografi 2 dimensi dengan merekam gerakan detail struktur jantung. Informasi ini ditampilkan sepanjang sebuah garis yang menggambarkan arah gelombang ultrasound. Dengan arah garis tunggal ini yang melintang di tampilan, grafik dari pergerakan struktur intrakardiak yang dilewati oleh gelombang, searah dengan waktu, dapat terlihat. Oleh karena itu, M-mode dapat merekam posisi dan gerakan dari gema yg berasal dari tampilan struktur intrakardiak, relatif terhadap waktu (Anderson *et al.*, 2002; Solomon *et al*, 2007).

Ada tiga tipe informasi yang didapat dari pemeriksaan M-mode: (1) gerakan atau waktu yang ditampilkan oleh aksis horizontal, (2) jarak atau kedalaman yang ditampilkan pada aksis vertikal, dan (3) kekuatan echo yang ditampilkan sebagai kecerahan dari struktur yang muncul pada tampilan gambar.

Kecerahan echo ini secara langsung proporsional dengan kekuatan pantulan gema sehingga darah yang mengisi ruang-ruang jantung tidak memproduksi echo sementara struktur yang padat seperti katup dan dinding jantung menghasilkan echo yang kuat. Prinsip aplikasi M-mode pada pemeriksaan ekokardiografi adalah penilaian dan pengukuran dimensi ruang jantung,

pergerakan katup, dan fungsi jantung. Ekokardiografi M-Mode juga berguna untuk evaluasi spesifik dari waktu kejadian yang terjadi selama siklus jantung (Anderson dkk, 2002; Feigenbaum dkk, 2010).

M-mode dapat memberikan informasi yang sangat berharga untuk struktur yang bergerak cepat seperti katup jantung, begitu juga dengan pergerakan dinding jantung. Contoh kelainan yang dapat dideteksi oleh M-mode secara tajam termasuk vibrasi frekuensi tinggi yg dihasilkan oleh vegetasi, penutupan sistolik awal katup aorta oleh karena obstruksi sub-aortik, dan flutter diastolik katup mitral dan atau septum interventrikel oleh karena regurgitasi aorta.

M-mode juga dapat menilai dengan akurat ukuran ruang jantung dan pembuluh darah besar. Keakuratan ini dapat ditingkatkan dengan menggunakan panduan 2-D. Gambaran 2-D menampilkan informasi spasial, yang membantu meletakkan kursor yang tepat untuk mengidentifikasi struktur anatomi yang dipotong oleh kursor (Anderson *et al.*, 2002; Feigenbaum *et al.*, 2010).

2.10.6 Ekokardiografi untuk mendiagnosis DRA dan PJR

Ekokardiografi berfungsi untuk konfirmasi diagnosis klinis DRA yang sesuai kriteria Jones (Araujo, *et al.*, 2012; Gewitz, *et al.*, 2015). Ekokardiografi dengan menggunakan *echo-Doppler 2D* dan *colour jet flow Doppler* dapat mencegah *over-diagnosis*. Ekokardiografi merupakan pemeriksaan yang lebih sensitif dan akurat untuk mendiagnosis adanya keterlibatan katup pada DRA. (Vijayalakshmi *et al.*, 2008).

Pemeriksaan ekokardiografi untuk diagnosis PJR mempunyai sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan pemeriksaan klinis sehingga dapat menghindari terjadinya *underdiagnosis*. Diagnosis definitif PJR amat diperlukan agar upaya pencegahan sekunder DRA dapat segera dimulai untuk mencegah kerusakan katup jantung lebih parah sehingga ekokardiografi mempunyai peran penting dalam menegakkan diagnosis PJR (Remenyi *et al.*, 2012).

Ekokardiografi adalah seperangkat alat ultrasonografi yang menggunakan probe khusus untuk evaluasi morfologi dengan modalitas ultrasonografi dan fungsi dinamik (hemodinamik) dengan menggunakan Doppler.

Ekokardiografi berfungsi untuk konfirmasi diagnosis klinis DRA yang sesuai kriteria Jones (Araujo, *et al.*, 2012; Gewitz, *et al.*, 2015). Ekokardiografi dengan menggunakan *echo-Doppler* 2D dan *colour flow Doppler* dapat mencegah *over-diagnosis* dari murmur fungsional sebagai penyakit katup jantung. Ekokardiografi merupakan pemeriksaan yang lebih sensitif dan akurat untuk mendiagnosis adanya keterlibatan katup pada DRA. (Vijayalakshmi *et al.*, 2008).

WHO (2001) menyarankan penggunaan ekokardiografi pada penderita dengan diagnosis klinis DRA walaupun belum ada tanda klinis karditis.

Organisasi kardiologi di New Zealand pada tahun 2008 dan organisasi kardiologi di Australia pada tahun 2012 menerbitkan pedoman diagnosis yang menggunakan ekokardiografi untuk semua kasus yang dicurigai DRA dan menjadikannya menjadi kriteria mayor karditis (Gewitz, *et al.*, 2015). Diagnosis definitif PJR amat diperlukan agar upaya pencegahan sekunder DRA dapat segera dimulai untuk mencegah kerusakan katup jantung yang lebih parah (Remenyi, *et al.*, 2012).

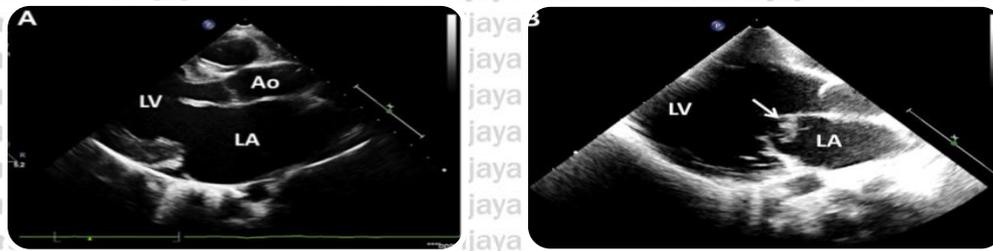
Regurgitasi mitral (RM) merupakan kelainan katup yang sering terjadi pada pasien PJR. Gambaran ekokardiografi katup mitral karena penyakit jantung reumatik sangat khas, hal ini membantu untuk mendiagnosis RM karena PJR.

Gambaran khas berupa penebalan katup dan keterbatasan mobilitas, dengan area sekitar katup masih dalam batas normal kecuali pada stenosis mitral (SM)

Pasien dengan kerusakan katup RM berat, gambaran M- mode dapat menunjukkan pembesaran atrium kiri dan ventrikel kiri (Anita Saxena, 2013).

Gambaran ekokardiografi 2 Dimensi pada mitral regurgitasi berat dapat menunjukkan katup mitral menebal dan korda memanjang dapat menyebabkan

prolaps daun anterior katup mitral (Gbr.2.6). Kalsifikasi daun anterior katup mitral tidak biasa pada anak-anak dan dewasa muda, sering terlihat pada pasien

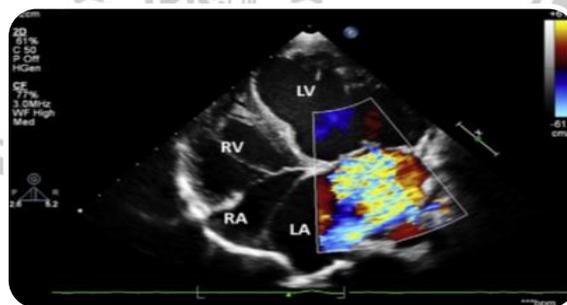


yang usianya lebih tua (Anita Saxena, 2013).

Gambar 2.6 . Ekokardiografi dua dimensi dari pasien dengan regurgitasi mitral berat. Pelebaran atrium kiri melebar (A), Ventrikel kiri melebar , katup mitral yang menebal (B), dan prolaps daun anterior katup mitral (panah). Ao, aorta; LA, left atrium = atrium kiri; LV, left ventrikel = ventrikel kiri.

Dikutip dari Anita Saxena, 2013

Tingkat keparahan RM dinilai dengan *color flow mapping* menggunakan *Doppler echo*. (Gbr. 2.7). Tingkat keparahan regurgitasi dinilai dengan menilai area regurgitasi jet dibandingkan dengan total area atrium kiri, hal tersebut penting untuk membedakan RM patologis ringan dari fisiologis. Regurgitasi mitral patologis terlihat setidaknya dalam 2 pandangan, dengan panjang jet regurgitasi lebih dari 2 cm dalam setidaknya 1 pandangan, puncak kecepatan jet 3 m / s, dan sinyal Doppler pansistolik setidaknya dalam 1 ketukan (Enriquez *et al.*, 2005).



Gambar 2.7 Pemetaan aliran warna pada ekokardiografi RA. *Collor jet flow* menunjukkan regurgitasi katup mitral berat. RA, right atrium = atrium kanan; RV, right ventrikel = ventrikel kanan; Ao, aorta; LA, left atrium = atrium kiri; LV, left ventrikel = ventrikel kiri.

Dikutip dari Anita Saxena, 2013.

Keterlibatan katup aorta dalam PJR lebih jarang terjadi dibandingkan dengan katup mitral. Regurgitasi aorta jauh lebih sering ditemukan daripada stenosis aorta, terutama dalam populasi usia yang lebih muda. Beberapa derajat SA bisa bersamaan dengan dengan RA. Pada gambaran ekokardiografi m mode pasien dengan RA dijumpai penebalan katup aorta, bisa disertai pelebaran ventrikel kiri. Tingkat pelebaran tergantung pada keparahan RA. Aorta ascenden melebar pada RA berat, dan terjadi penutupan prematur katup mitral. (Anita Saxena, 2013).

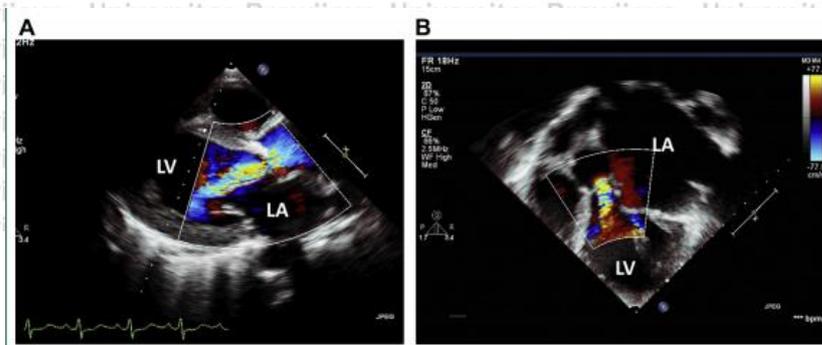
Derajat penebalan terutama pada tepi katup yang bervariasi pada daun katup dapat dilihat melalui Ekokardiografi 2D (Gambar 2.8). *Commissural fusi* pada AR adalah ciri khas PJR. Aorta yang melebar lebih jelas terlihat dengan ekokardiografi 2D. Volume ventrikel kiri dan fraksi ejeksi dapat dihitung menggunakan metode *Simpson* atau metode panjang area.



Gambar 2.8 Ekokardiografi parasternal short-axis RA. Menunjukkan penebalan katup aorta pada ketiga katup. RA, *right atrium* = atrium kanan; RV, *right ventrikel* = ventrikel kanan; Ao, aorta; LA, *left atrium* = atrium kiri; LV, *left ventrikel* = ventrikel kiri.

Dikutip dari Anita Saxena, 2013.

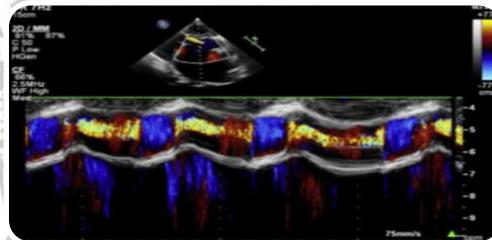
Ekokardiografi menunjukkan *color jet flow* di sentral pada regurgitasi aorta yang disebabkan oleh karena PJR (Gambar 2.9). Melalui ekokardiografi Doppler dengan pencitraan aliran warna sangat berguna untuk mengukur derajat keparahan RA (Perry *et al.*, 1987)



Gambar 2.9. Parasternal long-axis (A) dan apical 3-chamber (B) menunjukkan color jet dari regurgitasi aorta. RA, *right atrium* = atrium kanan; RV, *right ventrikel* = ventrikel kanan; Ao, aorta; LA, *left atrium* = latrium kiri; LV, *left ventrikel* = ventrikel kiri.

Dikutip dari Anita Saxena, 2013.

Lebar aliran warna jet ke ventrikel kiri yang diukur pada gambaran *long axis* parasternal merupakan indikator yang baik untuk menilai tingkat keparahan regurgitasi aorta. (Gbr. 2.10). Regurgitasi aorta berat menghasilkan dua pertiga atau lebih dari jet warna regurgitasi bila dibandingkan dengan aliran dari ventrikel kiri. (Perry *et al.*, 1987).



Gambar 2.10 Color M-mode ekokardiografi. Digunakan untuk mengukur lebar jet regurgitasi aorta sehubungan dibandingkan dengan jet pada ventrikel kiri

Dikutip dari Anita Saxena, 2013.

Pada daerah dengan prevalensi PJR yang tinggi, biasanya kerusakan katup terjadi lebih dari satu. Kombinasi kerusakan katup yang sering adalah adalah RM dengan RA. Keterlibatan trikuspid seringkali sekunder akibat hipertensi paru (Anita Saxena, 2013).

World Heart Federation (WHF) 2012 telah membuat kriteria untuk membedakan diagnosis definitif dan borderline PJR berdasarkan morfologi katup dan temuan Doppler seperti terlihat pada tabel 2.3 dan 2.4.

Tabel 2.3 Kriteria WHF untuk diagnosis ekokardiografi PJR

Kriteria Ekokardiografi untuk Usia ≤ 20 Tahun	
Definite PJR (A, B, C, atau D)	Borderline PJR (A, B, atau C)
Kriteria Ekokardiografi untuk Usia ≤ 20 Tahun	
Ekokardiografi Normal (semua A, B, C, atau D)	
<ul style="list-style-type: none"> a. RM yang tidak memenuhi semua kriteria dopler (fisiologis RM) b. RA yang tidak memenuhi semua kriteria dopler (fisiologis RA) c. Tanda morfologi yang bukan DRA dari katup mitral (misalnya penebalan katup) tanpa ada kaitan patologis stenosis atau regurgitasi d. Tanda morfologi DRA dari katup aorta (misalnya penebalan katup), tanpa ada kaitan patologis stenosis atau regurgitasi 	<p>Katup normal</p>  <p>Fase sistolik fase diastolik</p>
Kriteria Ekokardiografi untuk Usia > 20 Tahun	
Definite PJR (A, B, C, or D)	Borderline PJR (either A, B, or C)
<ul style="list-style-type: none"> a. Patologis RM dan minimal ada dua ciri morfologi PJR dari katup mitral b. Rata-rata gradien RM ≥ 4 mmHg (kecuali anomali katup kongenital mitral) c. Patologis RA dan minimal ada dua morfologi PJR dari katup aorta, hanya pada pasien usia < 35 tahun (kecuali hipertensi, katip bikuspid aorta, dan pelebaran akar aorta) d. Patologis RA dan minimal 2 morfologi PJR dari katup mitral 	<ul style="list-style-type: none"> a. Minimal ada 2 tanda morfologi DRA dari katup mitral tanpa patologis RM atau MS b. Patologis RM c. Patologis RA

Dikutip dari Remenji B, et. al., 2012.

Dalam tabel 2.3 Kriteria PJR *definitif* dan PJR *boderline* dibagi dalam sub kategori. Apabila salah satu dari subkategori dari PJR *definitif* tersebut terpenuhi maka disebut dengan PJR *definitif* begitu pula dengan PJR *boderline*, apabila salah satu dari subkategori dari PJR *boderline* tersebut terpenuhi maka disebut dengan PJR *boderline*.

Tabel 2.4 Kriteria untuk regurgitasi patologis

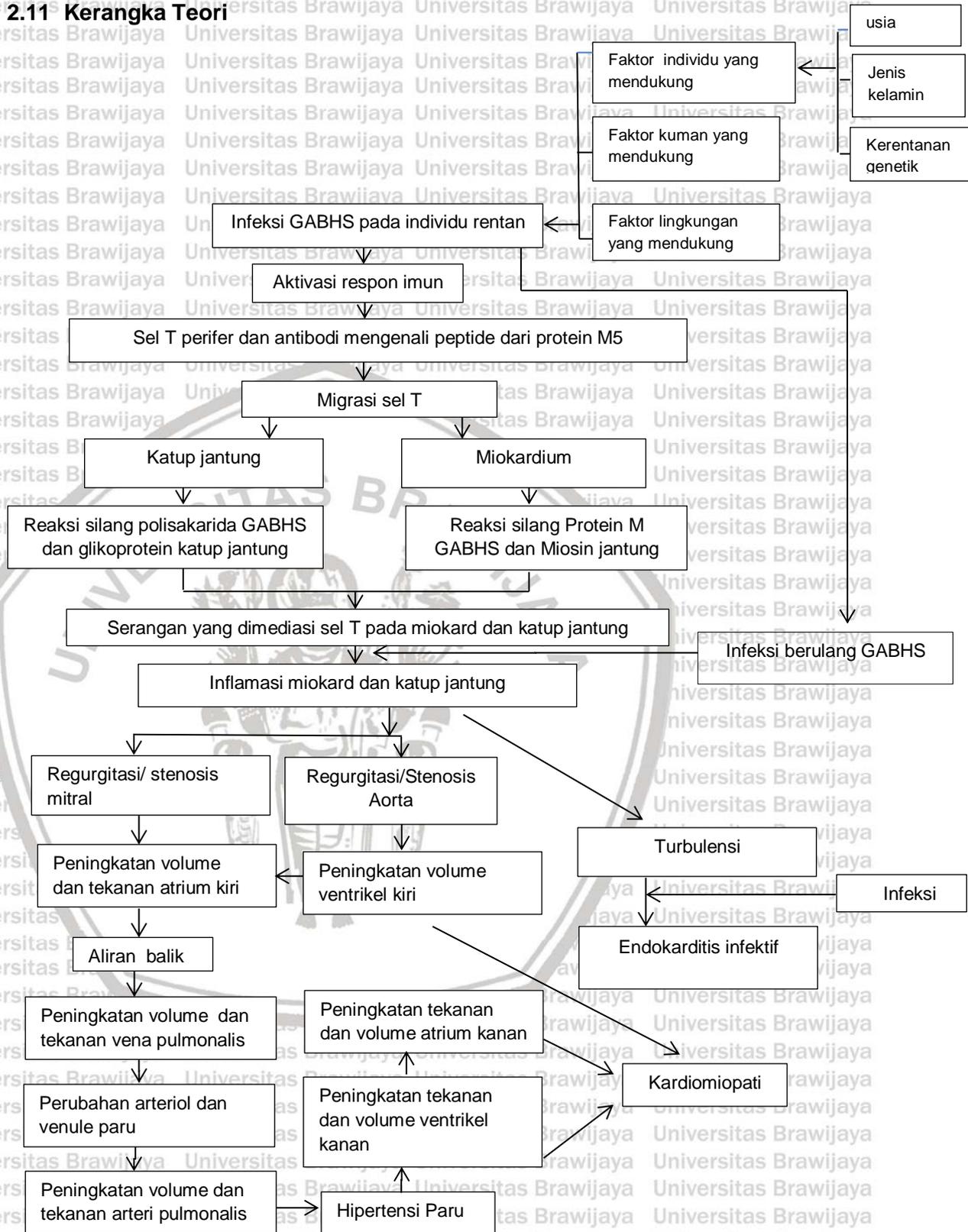
Kriteria Regurgitasi	
Mitral	Aorta
(empat kriteria ekokardiografi dopler semuanya harus terpenuhi)	(empat kriteria ekokardiografi dopler semuanya harus terpenuhi)
a. Terlihat dalam 2 tampilan	a. Terlihat dalam 2 tampilan
b. Minimal pada 1 tampilan, panjang jet ≥ 2 cm*	b. Minimal pada 1 tampilan, panjang jet ≥ 1 cm*
c. Kecepatan ≥ 3 m/dtk untuk satu loop lengkap	c. Kecepatan ≥ 3 m/dtk pada awal diastol
d. Sebuah jet sistolik minimal 1 bagian	d. Gerakan sistolik minimal dalam 1 loop
	*panjang jet regurgitasi harus diukur dari kontrakta vena ke regurgitasi warna pixel terakhir (biru atau merah)

Tanda Morfologi PJR

Mitral	Aorta
Tanda di katup mitral	Tanda di katup aorta
a. Penebalan AMVL ≥ 3 mm (pada usia tertentu)	a. Penebalan yang tidak beraturan atau <i>focal</i>
b. Penebalan <i>chordal</i>	b. Kecacatan <i>coaptation leaflet motion</i> yang terbatas
c. <i>leaflet motion</i> yang terbatas	c. <i>Prolapse</i>
d. Gerak ujung <i>leaflet</i> selama sistol secara berlebihan	

Dikutip dari Remenyi B., et. al., 2012.

2.11 Kerangka Teori



Gambar 2.11 Kerangka Teori

Penjelasan Kerangka Teori

Penyakit jantung reumatik (PJR) dan DRA merupakan penyakit yang disebabkan oleh respon imunologis yang terjadi setelah infeksi SBHGA. 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-asetyl-β-D-glucosamine*. Kemiripan struktur ini menyebabkan terjadinya reaksi silang antara SBHGA dengan jaringan katup jantung.

N-acetyl-β-D-glucosamine merupakan suatu karbohidrat streptokokus yang mengaktifkan komplemen jalur lektin. Aktifasi komplemen yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan jaringan dan disfungsi endotel. Selain karbohidrat, beberapa peptida dihasilkan Streptokokus 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-SBHGA* 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 yang dimediasi sel T terhadap miokard dan katup jantung.

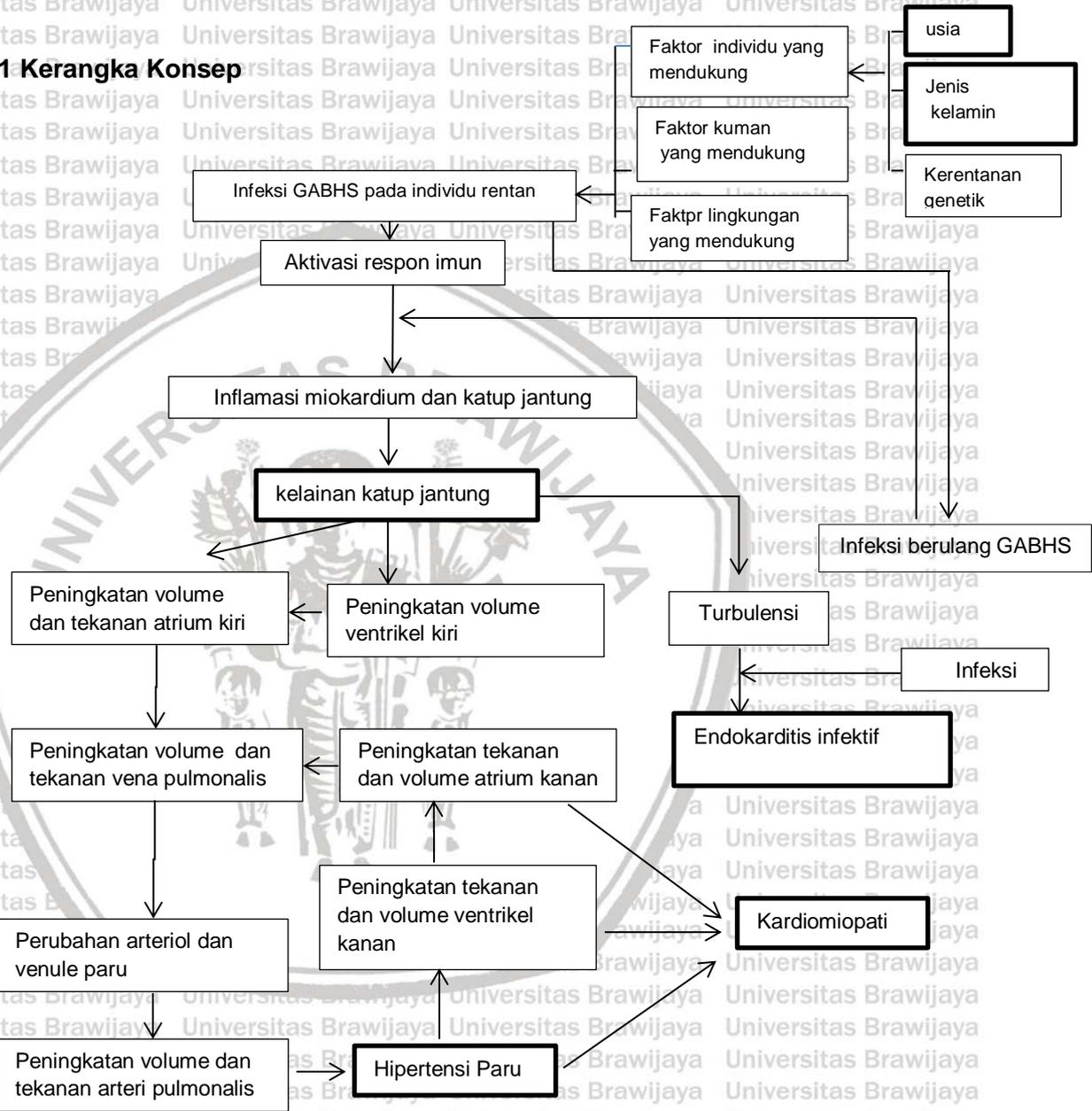
Pada individu dengan predisposisi genetik, reaksi inflamasi diperburuk sehingga menyebabkan produksi sitokin berlebih oleh monosit dan makrofag yang memicu aktivasi limfosit T dan B. Respon imun Th1 akan berlanjut dengan memicu respon *granulomatous* pada katup jantung (memicu perkembangan auto-antibodi 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

kelainan katup dan otot jantung. Pada pasien dengan kelainan katup terjadi peningkatan volume dan tekanan atrium kiri dan ventrikel kiri, peningkatan atrium kiri menyebabkan penurunan *compliance* atrium kiri, akan menyebabkan aliran balik ke vena paru. Peningkatan aliran vena paru akan meningkatkan tekanan alveoli paru menyebabkan remodeling pada alveolar kapiler paru. Remodeling tersebut bila terjadi secara terus menerus dan kronik akan meningkatkan tekanan arteri paru. Akhirnya terjadi Hipertensi paru.

Kerusakan endotel terjadi karena adanya kelainan katup atau pembuluh darah besar yang mengakibatkan terjadinya turbulensi aliran darah memicu terbentuknya trombus dan timbunan trombosit dan fibrin yang steril (*nonbacterial thrombotic endocarditis*), yang merupakan tempat menempelnya bakteri sehingga akan terbentuk vegetasi yang terinfeksi. Pada pasien PJR yang mengalami komplikasi kardiomiopati yang merupakan akibat kerusakan katup berat, terutama katup mitral dengan jenis kardiomiopati dilatasi.

BAB 3 KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan :

Yang diteliti

Yang tidak diteliti

3.2 Keterangan Kerangka Konsep

Infeksi SBHGA pada individu rentan akan meningkatkan dan mengaktifkan respon imun. Sel T perifer dan antibodi pasien PJR mengenali peptida berasal dari protein M5 setelah terjadi infeksi.

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.

Ketika terjadi kerusakan dan inflamasi jaringan jantung, peradangan memicu produksi dari beberapa reaktan fase akut yang penting dalam terjadinya kelainan katup dan otot jantung. Pada pasien dengan kelainan katup terjadi peningkatan volume dan tekanan atrium kiri dan ventrikel kiri, peningkatan atrium kiri menyebabkan penurunan kompliance atrium kiri, akan menyebabkan aliran balik ke vena paru. Peningkatan aliran vena paru akan meningkatkan tekanan alveoli paru menyebabkan remodeling pada alveolar kapiler paru. Remodeling tersebut bila terjadi secara terus menerus dan kronik akan meningkatkan tekanan arteri paru. Akhirnya terjadi hipertensi paru.

Kerusakan endotel terjadi karena adanya kelainan katup atau pembuluh darah besar yang mengakibatkan terjadinya turbulensi aliran darah memicu terbentuknya trombus dan timbunan trombosit dan fibrin yang steril (*nonbacterial thrombotic endocarditis*), yang merupakan tempat menempelnya bakteri sehingga akan terbentuk vegetasi yang terinfeksi. Pada pasien PJR yang mengalami komplikasi kardiomiopati.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan desain *cross sectional study* dan pendekatan retrospektif untuk menilai karakteristik pasien PJR.

4.2 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang menggunakan data rekam medis hasil ekokardiografi pasien yang terdiagnosis PJR dan DRA dilakukan ekokardiografi dari bulan Januari 2015 sampai dengan bulan Desember 2018.

4.3 Populasi dan sampel penelitian

Populasi target penelitian ini adalah semua anak yang terdiagnosis DRA dan PJR. Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien anak yang didiagnosis PJR dan DRA yang menjalani rawat jalan dan rawat inap di bagian Kardiologi Anak RSSA Malang dan dilakukan ekokardiografi pada periode penelitian.

4.4 Besar sampel penelitian

Besar sampel merupakan total sampling yaitu seluruh catatan hasil ekokardiografi pasien yang terdiagnosis PJR dan DRA dari bulan Januari 2015 sampai dengan Desember 2018.

4.5 Kriteria inklusi dan eksklusi penelitian

4.5.1 Kriteria inklusi

- a. Pasien yang didiagnosis DRA atau PJR berdasarkan kriteria ekokardiografi *World Heart Federation* (WHF) 2012 dan dilakukan ekokardiografi pada bulan Januari 2015 sampai dengan Desember 2018.
- b. Berusia 5 tahun sampai dengan 18 tahun.
- c. Data hasil ekokardiografi lengkap sesuai dengan kebutuhan penelitian.

4.5.2 Kriteria eksklusi

Data hasil ekokardiografi tidak lengkap

4.6 Variabel Penelitian

4.6.1 Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah jenis kelamin dan usia pasien DRA dan PJR.

4.6.2 Variabel tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kerusakan katup yang didapatkan dari hasil ekokardiografi dan adanya komplikasi berupa kardiomiopati, hipertensi paru dan endokarditis infeksi.

4.7 Definisi operasional variabel

a. Usia Pasien

Usia pasien adalah usia sampai dengan pasien dilakukan ekokardiografi.

Usia pasien yang terdiagnosis DRA dan PJR di RSSA dalam rentan usia 5 tahun sampai dengan 18 tahun. Menurut usia dikelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu: usia 5 sampai dengan 9 tahun, 10 sampai dengan 14 tahun dan 15 sampai dengan 18 tahun.

b. Jenis kelamin

Jenis kelamin merupakan salah satu variabel bebas yang diteliti dalam penelitian ini. Dikelompokkan menurut jenis kelamin laki-laki dan perempuan.

c. Demam Reumatik Akut dan Penyakit Jantung Reumatik.

Demam Reumatik dan Penyakit jantung reumatik diagnosis ditegakkan berdasarkan kriteria Jones yang telah mengalami modifikasi dan pembaharuan. Penyakit Jantung Reumatik adalah penyakit jantung sebagai akibat gejala sisa (*sekuele*) dari DRA, yang ditandai dengan terjadinya cacat katup jantung, yang ditegakkan diagnosisnya berdasarkan kriteria *World Heart Federation* (WHF) tahun 2012 untuk membedakan diagnosis definitif dan borderline PJR berdasarkan morfologi katup dan temuan ekokardiografi. Pasien PJR anak pada penelitian ini adalah anak usia 5-18 tahun.

d. Gambaran Kelainan katup pada hasil ekokardiografi.

Data kelainan katup dan komplikasi yang terjadi diambil berdasarkan hasil ekokardiografi terakhir pasien. Gambaran ekokardiografi dikelompokkan menjadi tujuh kelompok yaitu: pasien dengan demam reumatik tanpa

kelainan katup (gambaran ekokardiografi normal), regurgitasi mitral, regurgitasi aorta, regurgitasi mitral dan regurgitasi aorta, regurgitasi mitral dan kelainan katup yang lain, regurgitasi aorta dan kelainan katup yang lain serta kelainan katup lain.

e. Derajat Keparahan Regurgitasi Katup Jantung:

Derajat keparahan regurgitasi katup jantung adalah derajat yang menggambarkan tingkat keparahan kerusakan katup pada PJR yang ditentukan berdasarkan hasil ekokardiografi menggunakan metode kualitatif yang dilakukan oleh dokter spesialis anak konsultan jantung.

Pada penelitian ini hasil klasifikasi lesi katup diperoleh secara *retrograde* dari dokumentasi hasil ekokardiografi pasien. Pengukuran keparahan regurgitasi katup dilakukan pada katup mitral. Keparahan regurgitasi katup diukur berdasarkan *colour flow jet area*. Regurgitasi katup ringan apabila didapatkan aliran jet regurgitasi yang kecil, regurgitasi sedang bila didapatkan regurgitasi jet sedang dan regurgitasi berat bila diperoleh regurgitasi jet yang luas.

f. Komplikasi yang terjadi pada DR dan PJR

Komplikasi diamati berdasarkan hasil ekokardiografi. Komplikasi yang didapat pada penelitian ini adalah Hipertensi paru, kardiomiopati, dan endokarditis infektif.

g. Alat Ekokardiografi

Mesin ekokardiografi yang digunakan adalah Vivid-q 2D. Modalitas ekokardiografi diterapkan termasuk M-mode, dua dimensi (2D) dan ekokardiografi doppler.

4.8 Instrumen Penelitian

Alat-alat yang digunakan

- a. Hasil ekokardiografi pasien
- b. Pencatatan data hasil ekokardiografi pasien

4.9 Analisis Data

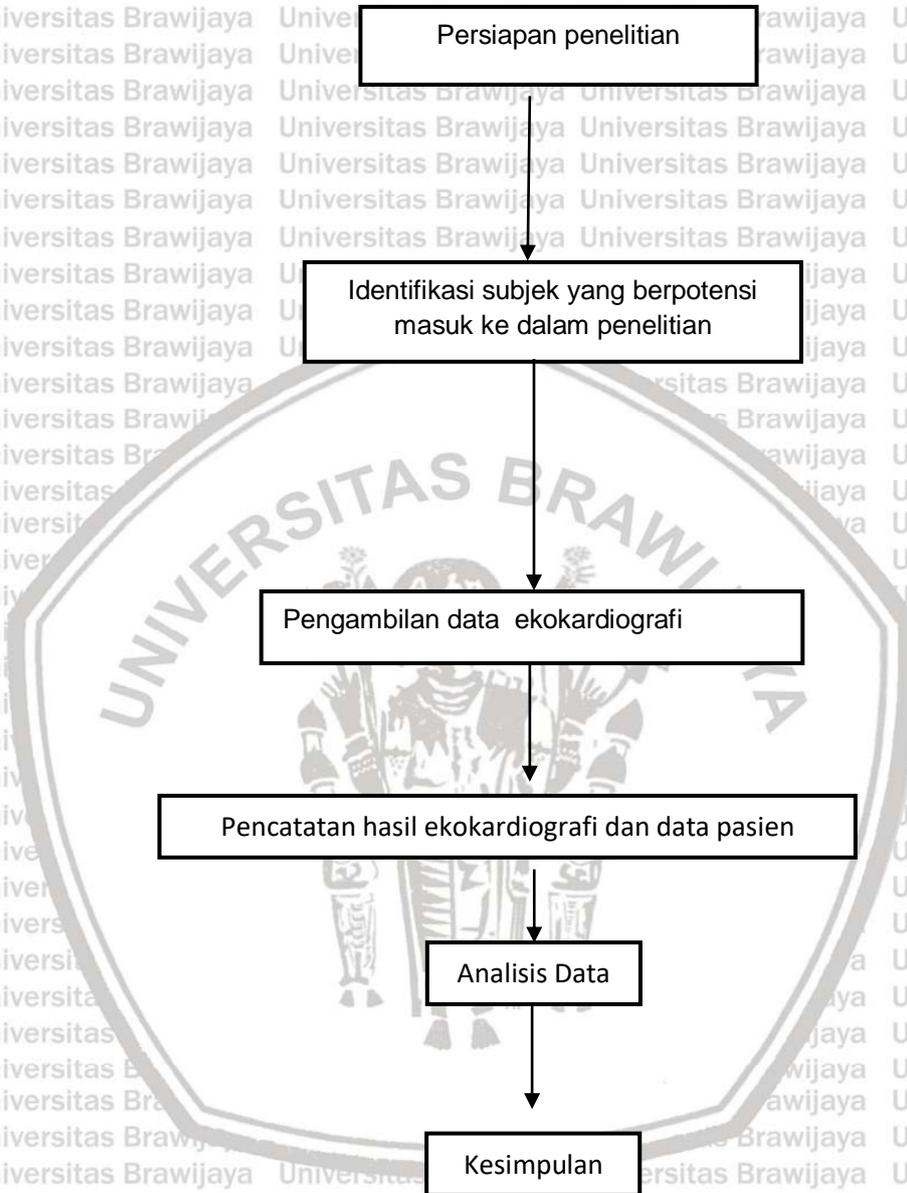
Data yang berhasil dikumpulkan dianalisis secara deskriptif dan analitik.

Analisis secara deskriptif dilakukan untuk melihat jumlah setiap kelompok, rata-rata usia dan jenis kelamin. Penyajian data dilakukan dalam bentuk tabel.

Analisis data dilakukan dengan bantuan SPSS 21.

Proses analisis data pada penelitian ini dilakukan dalam tahap perhitungan berturut – turut : (1) menentukan variabel yang digunakan, pada penelitian ini variabel yang digunakan adalah skala katagorik nominal dan ordinal (2) uji normalitas data sampel tidak diperlukan karena variabel yang dihubungkan merupakan skala kategorik dan digunakan uji non parametrik (3) Uji komparasi yang digunakan adalah uji Chi square. Jadi uji statistik yang digunakan pada penelitian ini adalah uji analitik komparatif dengan skala variabel kategorik-kategorik tidak berpasangan dan digunakan Chi square, dengan menggunakan nilai interval kepercayaan 95% ($p=0,05$) dianggap signifikan apabila menghasilkan $p<0,05$.

4.10 Alur penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Pada penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross sectional-observasional* dengan teknik pengambilan sampel mengambil semua data ekokardiografi bulan Januari 2015 s/d Desember 2018. Secara keseluruhan subjek dalam penelitian ini berjumlah 115 anak.

Rentang usia subjek penelitian adalah antara 5 tahun sampai dengan 18 tahun dan dikelompokkan menjadi 3 kelompok usia yaitu usia 5 s/d 9 tahun, 10 s/d 14 tahun dan 15 s/d 18 tahun. Jumlah pasien PJR tertinggi pada usia 10-14 tahun sebesar 64 pasien (55%) usia 5 s/d 9 tahun sebesar 32 pasien (28%) sedangkan pada usia 15 s/d 18 tahun sebesar 19 pasien (17%). Secara keseluruhan dari 115 orang subjek penelitian terdapat 59 anak laki-laki dan 56 anak perempuan. (Tabel 5.1)

Tabel 5.1 Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	N (%)
Usia	
5 – 9 tahun	32 (28)
10 – 14 tahun	64 (55)
15 – 18 tahun	19 (17)
Jenis kelamin	
Laki-laki	56 (49)
Perempuan	59 (51)
Kerusakan Katup	
RM	29 (25.2)
RA	7 (6)
RA + RM	30 (26.1)
RM + Kerusakan katup lain	23 (20)
RA + Kerusakan katup lain	1 (0.87)
Kerusakan katup lain	9 (7.82)
Normal	16 (14.01)

RM = Regurgitasi Mitral; RA = Regurgitasi Aorta; N=jumlah

Berdasarkan variabel usia, dari 115 pasien didapatkan rata-rata usia pasien 11,17 tahun, dengan usia subjek termuda 5 tahun dan tertua usia 18 tahun. Usia rata-rata yang hampir sama antara laki-laki dan perempuan, usia rata-rata pasien laki-laki 11 tahun, Usia rata-rata pasien perempuan 11,35 tahun.

5.2 Gambaran jenis kerusakan katup

Berdasarkan hasil ekokardiografi pasien dikelompokkan menjadi tujuh kelompok gambaran ekokardiografi. Kelompok pertama adalah pasien dengan gambaran ekokardiografi kerusakan katub regurgitasi mitral saja berjumlah 29 pasien (25%), kelompok ke dua adalah pasien dengan gambaran ekokardiografi kerusakan katub aorta regurgitasi berjumlah 7 pasien (6%), kelompok ke tiga pasien dengan aorta regurgitasi dan regurgitasi mitral 30 pasien (26%) kelompok ke empat pasien dengan regurgitasi mitral dan kerusakan katup selain katup aorta 23 pasien (20%) kelompok ke lima adalah kelompok dengan aorta regurgitasi dan kerusakan katup selain katup mitral berjumlah 1 pasien (0.8%) kelompok ke enam adalah pasien dengan kerusakan selain katup aorta dan mitral berjumlah 9 pasien (7.8%), kelompok ke tujuh adalah pada pasien dengan tanpa kerusakan katup berjumlah 16 pasien (14%). Keterlibatan katup mitral mendominasi gambaran kelainan ekokardiografi sebanyak 82 pasien atau 71.3% dari total kelainan katup (Tabel 5.1)

5.3 Jenis kelamin dan jenis kerusakan katup

Delapan belas pasien perempuan menderita regurgitasi katup mitral lebih besar dibandingkan dengan 11 laki-laki dengan regurgitasi katup mitral. Pada kelompok dengan gambaran aorta regurgitasi saja berjumlah 7 laki-laki tidak

didapatkan pasien perempuan. Kelompok ke tiga pasien dengan aorta regurgitasi dan regurgitasi mitral didapatkan 12 pasien perempuan dan 18 pasien laki-laki. Kelompok ke empat pasien dengan regurgitasi mitral dan kerusakan katup selain katup aorta didapatkan 7 pasien laki-laki dan 16 pasien perempuan. Kelompok dengan aorta regurgitasi dan kerusakan katup selain katup mitral berjumlah 1 pasien laki-laki dan tidak ada pasien perempuan. Kelompok dengan kerusakan selain katup aorta dan mitral berjumlah 5 pasien laki-laki dan 4 pasien perempuan. Kelompok pasien dengan tanpa kerusakan katup berjumlah 16 pasien dengan 10 pasien laki-laki dan 6 pasien perempuan (Tabel 5.2).

Tabel 5.2 Hasil ekokardiografi berdasarkan jenis kelamin pasien

		Hasil ekokardiografi						
		RM	RA	RM+RA	RM+Katup lain	RA+Katup lain	Katup lain	Normal
Jenis kelamin	Laki-laki	11	7	18	7	1	5	10
	perempuan	18	0	12	16	0	4	6

Keterangan : RM = regurgitasi mitral; RA = Regurgitasi Aorta

Uji komparasi dengan menggunakan Chi square $p = 0.017$ ($p < 0,05$)

Uji komparasi yang digunakan adalah uji Chi square. Berdasarkan hasil uji statistik dengan menggunakan variabel jenis kelamin dan hasil ekokardiografi didapatkan hasil $p = 0.017$ (didapatkan hubungan yang bermakna).

5.4 Gambaran keparahan regurgitasi katup mitral

Kerusakan katup mitral merupakan kerusakan katup yang paling sering terjadi pada pasien PJR. Regurgitasi mitral merupakan kerusakan katup paling banyak dibandingkan dengan kerusakan katup lainnya. Dua puluh satu pasien

menderita regurgitasi katup ringan dengan rincian 9 laki-laki dan 12 perempuan, tiga orang dengan regurgitasi katup sedang, tiga pasien perempuan dan tidak ada pasien laki-laki dan lima lainnya mengalami regurgitasi katup berat dengan rincian 2 pasien laki-laki dan 3 pasien perempuan. (Tabel 5.3)

Tabel 5.3 Jenis kelamin dan derajat keparahan regurgitasi mitral

		Derajat Keparahan RM		
		RM ringan	RM sedang	RM berat
Jenis Kelamin	Laki-laki	9	0	2
	Perempuan	12	3	3

Keterangan : RM = regurgitasi mitral

Uji komparasi dengan menggunakan Chi square $p = 0.357$ ($p > 0,05$)

Uji komparasi yang digunakan adalah uji Chi square. Berdasarkan hasil uji statistik dengan menggunakan variabel jenis kelamin dan keparahan regurgitasi didapatkan hasil $p = 0,357$. (didapatkan hubungan yang tidak bermakna).

Pada kelompok usia 5 s/d 9 tahun pasien menderita regurgitasi katup mitral ringan sebanyak 7 pasien, RM sedang tidak ditemukan dan RM berat tidak ditemukan. Pada kelompok usia 10 s/d 14 tahun pasien menderita regurgitasi katup mitral ringan sebanyak 10 pasien, RM sedang 2 pasien dan RM berat sebanyak 4 pasien. Pada kelompok usia 15 tahun s/d 18 tahun pasien menderita regurgitasi katup mitral ringan sebanyak 4 pasien, RM sedang 1 pasien dan RM berat sebanyak 1 pasien. (Tabel 5.4)

Tabel 5.4 Kelompok usia dan derajat keparahan regurgitasi katup mitral

Usia RM		Derajat Keparahan RM		
		RM ringan	RM sedang	RM berat
Usia RM	5-9 tahun	7	0	0
	10-14 tahun	10	2	4
	15-18 tahun	4	1	1

Keterangan : RM = regurgitasi mitral

Uji komparasi dengan menggunakan Chi square $p = 0.437$ ($p > 0,05$)

Uji komparasi yang digunakan adalah uji Chi square. Berdasarkan hasil uji statistik dengan menggunakan variabel usia dan keparahan regurgitasi didapatkan hasil $p = 0,437$ (didapatkan hubungan yang tidak bermakna).

5.5 Komplikasi yang ditemukan pada hasil ekokardiografi

Beberapa komplikasi terjadi pada pasien PJR. Komplikasi paling sering pada PJR adalah kardiomiopati ditemukan 23 pasien (70%), diikuti oleh hipertensi paru sebanyak 7 pasien (21.2%), dan endokarditis infektif pada 3 pasien (8.8%). (Tabel 5.5)

Tabel 5.5 Distribusi kejadian komplikasi pada pasien PJR

Komplikasi	N	%
Kardiomiopati	23	70
Hipertensi Paru	7	21.2
Endokarditis Infektif	3	8.8

BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian *cross sectional* ini dilakukan pada anak dengan demam reumatik akut dan penyakit jantung reumatik yang dirawat di bangsal anak dan poliklinik jantung anak RSUD DR. Saiful Anwar Malang periode bulan Januari 2015 - Desember 2018. Pada periode ini didapatkan 115 kasus anak dengan DRA dan PJR.

Berdasarkan distribusi jenis kelamin didapatkan prevalensi kasus PJR pada perempuan lebih tinggi yaitu sebanyak 59 anak (51%) dibandingkan dengan laki-laki sebanyak 56 anak (49%). Penelitian yang pernah dilakukan oleh J. Lawrence *et al* di *Northen Teritory of Australia* menyatakan bahwa frekuensi pasien berjenis kelamin perempuan lebih tinggi dari jenis kelamin laki-laki yakni didapatkan dari sebanyak 390 kasus PJR didapatkan jenis kelamin laki-laki sebanyak 162 orang (41,54%) dan jenis kelamin perempuan sebanyak 228 orang (58,46%). Beberapa penelitian dari Asia Selatan, Timur Tengah, dan Afrika Utara melaporkan bahwa penderita PJR lebih sering mengenai jenis kelamin perempuan. Penelitian yang dilakukan oleh Hasnul *et al* yang dilaksanakan di Padang pada bulan Januari 2009 sampai dengan Desember 2012 juga menyebutkan bahwa pasien PJR dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan dengan jenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 57,4%. Manue *et al* 2006 juga memberikan keterangan yang sama jumlah pasien dengan DRA dan PJR lebih banyak pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Penelitian kohort prospektif oleh Quinn *et al* mendapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna kejadian DR/PJR berdasarkan jenis kelamin. Penyebab perbedaan

penyebab mengapa pada perempuan lebih banyak dari pada laki-laki masih belum jelas dan masih perlu penelitian lagi. Kemungkinan penyebabnya adalah berhubungan dengan respon imun pada perempuan dan peran serta estrogen. Respon imunologis berlebihan karena pengikatan estrogen terhadap reseptor CD4 dan CD8 akan meningkatkan aktifitas T lymphosit dan menyebabkan peningkatan reaksi inflamasi. Ini menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut tentang etiologi diagnosis disfungsi katup mitral pada pasien PJR.

Rentang usia subjek penelitian berkisar antara 5 - 18 tahun dan dikelompokkan menjadi 3 kelompok usia yaitu usia 5 - 9 tahun, 10 - 14 tahun dan 15 - 18 tahun. Jumlah pasien PJR terbanyak adalah pada kelompok umur 10-14 tahun sebesar 64 pasien (55%), sedangkan usia 5 - 9 tahun sebanyak 32 pasien (28%), sedangkan pada usia 15 - 18 tahun sejumlah 19 pasien (17%). Hal tersebut berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh M. Haznul *et al* didapatkan prevalensi tertinggi pada kelompok umur 11 – 20 tahun didapatkan sebanyak 27 kasus (50%). Hal ini kemungkinan karena pembagian rentang kelompok usia yang tidak sama. Pada penelitian yang dilakukan oleh Hasnul *et al* penelitian dilakukan dengan kelompok usia 0-10 tahun, 11- 20 tahun, 21-30 tahun, 31-40 tahun, 41- 50 tahun, 51- 60 tahun dan lebih dari 60 tahun. Usia pasien termuda pada penelitian ini 5 tahun, hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Andrew *et al* tahun 2007 dengan usia pasien termuda 4,6 tahun. Penelitian yang dilakukan oleh Anand *et al* 2004 mengatakan hampir 7% kasus DRA / PJR dalam studi pediatrik ini terjadi pada kelompok umur <5 tahun, dengan usia termuda 18 bulan, dengan usia rata-rata 4 tahun. Penelitian yang dilakukan oleh Anan *et al* memang fokus pada anak-anak dengan usia kurang dari 5 tahun dengan subyek penelitian yang lebih banyak yaitu sebanyak 556

anak. Usia yang lebih muda mungkin disebabkan adanya DRA/PJR yang tersembunyi pada pasien dengan usia kurang dari 5 tahun. Pemeriksaan klinis yang lebih teliti dan skrining ekokardiografi pada anak-anak tanpa gejala klinis akan meningkatkan temuan pasien dengan DRA dan PJR. Infeksi SBHGA terhadap individu rentan sehingga sampai terjadi DRA dan PJR memerlukan beberapa faktor yang mendukung lainnya yaitu faktor kuman dengan protein M tertentu, dan faktor lingkungan yang mendukung untuk terjadinya infeksi berulang yang memerlukan waktu yang tidak sebentar. Disebutkan oleh Madiono *et al* 2009, demam reumatik akut masih sering ditemukan pada anak di negara berkembang, dan sering mengenai anak usia antara 5-15 tahun. Perbedaan dengan hasil penelitian kemungkinan ekokardiografi tidak dilaksanakan saat pasien mengalami keluhan pertama kali, hasil ekokardiografi yang dijadikan acuan adalah hasil ekokardiografi terakhir, sehingga usia saat pertama kali terdiagnosis tidak tercatat dalam penelitian ini.

Regurgitasi mitral merupakan kerusakan katup yang sering ditemukan pada usia muda pada saat belum terjadi jaringan parut pada katup. Keterlibatan katup mitral mendominasi gambaran kelainan ekokardiografi anak dengan DRA dan PJR ini yakni sebanyak 82 pasien mengalami regurgitasi mitral dan merupakan 71.3% dari total kelainan katup yang terjadi pada anak dengan DRA dan PJR. Sedangkan gambaran kelainan katup mitral tunggal berupa mitral regurgitasi tanpa disertai kelainan pada katup lain berjumlah 29 pasien (25%).

Hasil penelitian kami tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Haznul *et al*, yang menyatakan bahwa mitral regurgitasi merupakan kasus yang terbanyak (30,40%). Pada penelitian yang dilakukan oleh Poonam *et al* pada bulan Juni 2015 - Mei 2016 di Nepal disebutkan pula bahwa keterlibatan

katup mitral pada pasien PJR sebanyak 96.5%, dengan kelainan mitral regurgitasi saja sebanyak 55,9%. Kelainan katup mitral merupakan kelainan katup yang paling banyak dijumpai pada PJR, hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh karena katup mitral mempunyai beban yang paling berat diantara 3 katup lain. Katup mitral menutup selama fase sistolik ketika ventrikel kiri berkontraksi untuk mendorong darah ke seluruh tubuh. Katup mitral mempunyai kemungkinan untuk mengalami kerusakan lebih besar dibandingkan dengan katup yang lain hal tersebut disebabkan oleh tegangan maksimum pada katup yang diberikan terjadi ketika ditutup saat diastolik terbesar terjadi pada katup mitral. Ventrikel kiri juga memiliki tekanan tertinggi yang dihasilkan jika dibandingkan dengan ruang jantung yang lain. Karena itu dari 4 katup jantung, tekanan paling tinggi oleh katup mitral. Karenanya kecenderungan untuk lebih banyak terjadi kerusakan. Insiden yang lebih tinggi dari PJR pada katup mitral mungkin karena tekanan mekanis yang lebih besar di sisi kiri jantung.

Delapan belas anak (62%) dengan DRA dan PJR yang berjenis kelamin perempuan menderita regurgitasi katup mitral sedangkan jumlah anak laki-laki dengan regurgitasi katup mitral hanya sebesar 38% (11 anak). Pada kelompok dengan gambaran regurgitasi aorta tunggal didapatkan semuanya pada 7 anak laki-laki (100%). Hasil uji statistik Chi Square yang menghubungkan jenis kelamin dan hasil ekokardiografi menunjukkan hasil yang bermakna, dengan nilai $p = 0.017$. Hasil penelitian ini mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Poonam et al pada tahun 2016 dikatakan bahwa mitral regurgitasi lebih banyak terjadi pada perempuan dan aorta regurgitasi lebih banyak terjadi pada pasien laki-laki. Katup mitral lebih sering mengalami kerusakan pada pasien PJR, dan terbanyak pada perempuan, hal tersebut kemungkinan penyebabnya adalah

anatomi katup mitral pada perempuan, daun katup mitral pada perempuan lebih lunak dan lebih ke anterior serta lebih tebal dibandingkan katup pada laki-laki.

(Jean *et al*, 2008).

Kelainan pada katup aorta jarang terjadi pada wanita dan lebih sering terjadi pada pasien laki-laki hal tersebut terjadi karena katup aorta dari pasien wanita menunjukkan peningkatan ekspresi kolagen, sehingga kelainan pada katup aorta perempuan membutuhkan infiltrasi monosit/makrofag dan neovaskularisasi lebih banyak dibandingkan pada pasien laki-laki. Disebutkan pula pada penelitian yang dilakukan oleh Feng *et al* pada tahun 2017 bahwa kejadian kelainan katup aorta pada perempuan lebih jarang terjadi akan tetapi memberikan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan kelainan aorta pada pasien laki-laki.

Hasil distribusi kasus berdasarkan derajat keparahan regurgitasi katup mitral didapatkan bahwa regurgitasi mitral ringan lebih banyak didapatkan dibandingkan dengan regurgitasi mitral sedang dan berat. Hasil uji statistik Chi Square yang menghubungkan jenis kelamin dan derajat regurgitasi katup mitral menunjukkan hasil yang tidak bermakna, dengan nilai $p=0,357$. Hasil penelitian tersebut tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Jonathan *et al* pada tahun 2015 yang dilakukan di RSUP Prof Kandou, Manado dengan prevalensi tertinggi pada derajat kerusakan katup derajat berat sebanyak 8 kasus (26,67%). Uji komparasi uji Chi square dengan menggunakan variabel usia dan keparahan regurgitasi didapatkan hasil $p = 0,437$ (tidak bermakna)

Hasil penelitian kami ini juga tidak sesuai dengan hasil penelitian oleh Haznul *et al*, yang menyatakan bahwa derajat kerusakan katup terbanyak adalah derajat yang berat (36,8%). Perbedaan dengan hasil penelitian kemungkinan

ekokardiografi tidak dilaksanakan saat pasien mengalami keluhan pertama kali, hasil ekokardiografi yang dijadikan acuan adalah hasil ekokardiografi terakhir, sehingga pasien sudah mendapatkan terapi sebelumnya dan kemungkinan telah mengalami perbaikan katup mitral. Anamnesis dan pemeriksaan fisis perlu dilakukan untuk menyingkirkan faktor perancu ini. Juga perlu dilakukan pengamatan terhadap lama terapi dan kepatuhan pasien terhadap terapi serta membandingkan hasil ekokardiografi pertama kali terdiagnosis dan hasil ekokardiografi setelah terapi. Kemungkinan perbedaan hasil lain adalah skrining ekokardiografi yang dilaksanakan di RSUD Dr. Saiful anwar lebih ketat, hal tersebut terbukti bahwa selain didapatkan kelainan katup gambaran ekokardiografi normal juga masih banyak ditemukan. Pasien datang dengan gejala minor nyeri sendi dengan nilai asto yang meningkat merupakan indikasi dilakukan ekokardiografi untuk skrining DRA dan PJR di RSUD Dr.Saiful Anwar. Akan tetapi data klinis keluhan pasien saat datang tidak tercatat dalam penelitian ini, hal ini merupakan salah satu kelamahan pada penelitian ini.

Komplikasi yang sering terjadi pada pasien DRA dan PJR meliputi atrial fibrilasi, hipertensi paru, kardiomiopati dilatasi dan infeksi endokarditis. (Okpara *et al.*, 2017) Pada penelitian ini didapatkan komplikasi yang terjadi dan terekam pada gambaran ekokardiografi anak dengan DRA dan PJR adalah kardiomiopati dilatasi yang didapatkan pada 23 (70%) anak, sedangkan sebanyak 7(21%) anak mengalami hipertensi paru dan terdapat episode endokarditis infeksi pada 3(9%) anak dengan DRA dan PJR. Pada penelitian yang dilakukan oleh Okpara *et al* pada tahun 2013 - 2017 yang dilakukan di Makurdi Nigeria, didapatkan hasil komplikasi tersering adalah kardiomiopati (33.3%), diikuti oleh hipertensi paru (27.1%).

Berdasarkan jenis kelamin didapatkan dari hasil penelitian ini bahwa komplikasi yang terjadi adalah pada anak laki-laki sebanyak 15(45%) anak dan pada jenis kelamin perempuan terjadi pada sebesar 18(55%) anak. Penelitian yang dilakukan oleh Muhmoud *et al* pada tahun 2002 -2006 di Kano Nigeria menyebutkan bahwa komplikasi paling banyak adalah hipertensi paru (72.1%) akan tidak dikelompokkan menurut jenis kelamin, demikian juga penelitian yang dilakukan oleh Okpara *et al* komplikasi yang terjadi tidak dikelompokkan menurut jenis kelamin. Penelitian yang dilakukan oleh Feng *et al.* pada tahun 2017 terhadap 39 pasien dengan kelainan katup aorta menyebutkan bahwa pada pasien perempuan mempunyai ekspresi gen inflamasi lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki.

Kardiomiopati adalah komplikasi paling sering terjadi sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh okpora *et al.*, hal tersebut berkaitan dengan jenis kelainan katup yang sering terjadi. Pada penelitian yang dilakukan oleh okpora *et al* mitral regurgitasi mendominasi seperti juga pada penelitian ini. Mitral regurgitasi lebih cenderung untuk menyebabkan *volume overload* yang menyebabkan kardiomiopati. Penelitian yang dilakukan oleh Muhmoud *et al* mengatakan stenosis mitral lebih banyak dan berkaitan dengan tekanan berlebih (*pressure overload*). Hipertensi paru lebih banyak terjadi pada pasien dengan gambaran kelainan katup stenosis mitral.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah bahwa desain penelitian adalah retrospektif berdasarkan data pemeriksaan ekokardiografi dan sangat dipengaruhi oleh kelengkapan status rekam medis. Faktor pengganggu misalnya faktor status gizi dan adanya kelainan imunologis lain yang mungkin bisa menyertai pasien tidak diteliti lebih jauh. Sebagai penelitian awal diharapkan

dapat memicu untuk dilakukan penelitian lanjutan dengan desain yang lebih baik dengan memperhatikan faktor klinis pada pasien misalnya keluhan pertama kali muncul, insiden demam reumatik merupakan pertama kali atau merupakan kasus ulangan dan dengan menyingkirkan faktor- faktor perancu lain.



BAB 7**KESIMPULAN DAN SARAN****7.1 Kesimpulan**

Dari penelitian ini dapat diambil kesimpulan :

1. Prevalensi kasus DRA dan PJR pada perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan jenis kelamin laki-laki.
2. Jumlah pasien PJR terbanyak adalah pada kelompok umur 10-14 tahun sebesar 64 pasien.
3. Jenis kelamin merupakan faktor yang berpengaruh terhadap jenis kerusakan katup yang menyertai anak dengan DRA dan PJR. Pasien perempuan lebih banyak mengalami kelainan katup mitral dibandingkan dengan kelainan katup aorta. Uji komparasi Chi square yang menghubungkan antara jenis kelamin dan gambaran ekokardiografi kelainan katup menunjukkan hasil bermakna dengan $p = 0.017$.
4. Regurgitasi mitral merupakan kasus yang terbanyak pada anak dengan DRA dan PJR selanjutnya diikuti dengan disertai kerusakan katup mitral bersamaan dengan katup yang lain. Derajat regurgitasi katup mitral dan jenis kelamin menunjukkan hasil uji statistik yang tidak bermakna dengan $p = 0,357$, demikian juga dengan uji statistik terhadap hubungan antara derajat regurgitasi dengan usia tidak memberikan hasil yang bermakna dengan nilai $p = 0.437$.
5. Komplikasi paling sering pada anak dengan DRA dan PJR adalah kardiomiopati dilatasi diikuti oleh hipertensi paru.

7.2 Saran

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut yang bersifat multisenter sehingga didapatkan sampel yang lebih banyak dengan kerusakan katup yang lebih homogen.
2. Diperlukan penelitian lanjutan dan studi kohort dengan menggunakan sampel yang lebih besar.
3. Faktor pengganggu misalnya faktor status gizi, dan adanya kelainan imunologis yang mungkin bisa menyertai pasien perlu diperhatikan pada sampel penelitian
4. Faktor klinis pada pasien misalnya keluhan pertama kali muncul, insiden demam reumatik merupakan pertama kali atau merupakan kasus ulangan perlu diperhatikan pada penelitian selanjutnya.



DAFTAR PUSTAKA

- Alyaa A. Kotby, Ghada S. El-Shahed, Ola A. Elmasry, Iman S. El-Hadidi, and Rowaida N. S. El Shafey. 2013. *Clinical Study N-Terminal proBNP Levels and Tissue Doppler Echocardiography in Acute Rheumatic Carditis*. Hindawi. 1-7.
- Anand, Chockalingam, D. Prabhakar, S. Dorairajan, C. Priya, G. Gnanavelu, S. Venkatesan, V. Chockalingam. 2004. *Rheumatic Heart Disease Occurrence, Patterns and Clinical Correlates in Children Aged Less than Five Years*. *The Journal of Heart Valve Disease*. 13:11-14.
- Anderson B. 2002. "Basic Principles of M-Mode". *Echocardiography : the normal examination and echocardiographic measurements*. Queensland: MGA graphics.
- Andrew C Steer, Joseph Kado, Adam W J Jenney, Michael Batzloff, Lepani Waqatakirewa, E Kim Mulholland and Jonathan R Carapetis. 2009. *Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Fiji: prospective surveillance, 2005–2007*. *MJA*. 190: 133–135.
- Anita Saxena. 2013. *Echocardiographic Diagnosis of Chronic Rheumatic Valvular Lesions*. *Global heart, New Delhi, India*. 8 (3) : 203-21.
- Anita Bhalla, G. Ravindra. 2018. *Spectrum of rheumatic heart disease with complications and outcome after surgery*. 5(10): 55-62.
- Attar, Armin, Parvin Marzban, Alireza Moaref, Kamran Aghasadeghi. 2017. *The association of plasma high-sensitivity C-reactive protein level with rheumatic heart disease: The possible role of inflammation*. *Indian Heart Journal*. 30: 1-4.
- Brooks, G.F., Butel, J.S., and Morse, S.A.. 2004. *Streptokokus*. In: *Jawetz, Melnick, & Adelberg Mikrobiologi Kedokteran*. Ed. 23. Jakarta: EGC, 233-250.
- Bryant PA, Browne RR, Carapetis JR and Curtis N. 2009. *Some of the people, some of the time: susceptibility to acute rheumatic fever*. *Circulation*. 119:742–53. *Permasalahan di Indonesia*. *Sumatera Utara*: USU e-Repository.
- Carapetis Jonathan R, Beaton Andrea, C. M. W., Guilherme Luiza, Karthikeyan Ganesan, Mayosi Bongani M. 2016. *Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease*. *Nature Reviews Cardiology*. 2: 1-24.

Carapetis J, Brown A, Maguire G, Walsh W, Noonan S, Thompson D. 2012. The Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand. Menzies School of Heart Research; (2) ; 30-98.

Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. 2005. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*.5:685–94.

Carvalho JS. 2002. Cardiomyopathies. In: Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML et al eds. *Paediatric Cardiology*. 2nd ed. Toronto, Churchill Livingstone, 1595-43.

Catherine A. Baskerville, Brendan B. Hanrahan, Andrew J. Burke, Anna J. Holwell, Rémond, and Graeme P. Maguire. 2012. Infective Endocarditis and Rheumatic Heart Disease in the North of Australia. *Heart, Lung and Circulation* (2012);21:36–41

Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD, Lewis RP, Pearlman AS, Philbrick JT, Shah PM, Williams RG. 1997. Guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of **Cardiology**/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*.;95:1686-1744.

Chakko S, Bisno AL. 2001. Acute Rheumatic Fever . *Hurst The Heart*. 2:1657-1665.

Christian Hall. 2004. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *The European Journal of Heart Failure*. 6 (2004) 257–260.

Cunningham MW. 2000. Autoimmunity and molecular mimicry in the pathogenesis of post-streptococcal heart disease. *Front Biosci*. 8: 533–543.

DeLisa Fairweather, Michelle A Petri, Michael J Coronado, and Leslie T Cooper. 2012. Autoimmune Heart Disease: Role Of Sex Hormones And Autoantibodies In Disease Pathogenesis. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 8(3), 269–284.

Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D.2009. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: Systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation*.120:2177–87.

Eman M. Abdel Fattah, Hany Younan Azer Girgis, Khaled El Khashab, Zeinab A. Ashour, and Ghada M. Ezza. 2016. B-type Natriuretic Peptide as an Index of Symptoms and Severity of Chronic Rheumatic Mitral Regurgitation. *Heart Views*. 17(1): 7–12.

Emmy Okello, Zhang Wanzhu, Charles Musoke, Aliku Twalib, Barbara Kakande, Peter Lwabi, Nyakoojo B Wilson, Charles K Mondo, R Odoi-Adome, Juergen Freers. 2013. Cardiovascular Complications In Newly Diagnosed Rheumatic Heart Disease Patients At Mulago Hospital, Uganda. *Cardiovascular Journal Of Africa* • 24(3): 1 – 5.

Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, *et al.* 2005. Quantitative Determinants Of The Outcome Of Asymptomatic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* .352:875–83.

Fairweather, DeLisa, Eric D. Abston and Michael J. Coronado. 2011. Biomarkers of Heart Failure in Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy, Myocarditis. Dr. Daniela Cihakova (Ed.), InTechopen. 16: 324-326.

Fae, K.C, Oshiro, SE, Toubert, a, Charron, D, Kalil, J,Guilherme. 2005. How an autoimmune reaction triggered by molecular mimicry between streptococcal M protein and cardiac tissue protein leads to heart lesions in rheumatic heart lesions in rheumatic heart disease. *J Autoimmun*, 24 (2), 101-109.

Feng Xiao, Rui Zheng, Di Yang, Kejiang Cao, Shijiang Zhang, Bingruo Wu, Yongfeng Shao, Bin Zhou. 2017. Sex-Dependent Aortic Valve Pathology In Patients With Rheumatic Heart Disease. *Plos One* 1:18.

Feigenbaum. 2010. Role of M-mode technique in today's echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 23: 240-57.

Gaggin, Hanna K and James L. Januzzi Jr. 2013. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta* 1832: 2442–2450.

Galie N, Torbicki A, Barst R. 2004 Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*;25:2243–78.

Galvin, J.E., M.E. Hemric, K. Ward, M.W. Cunningham, Cytotoxic mAb. 2000 from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin, *J. Clin. Invest.* 106 217–224.

Geggel RL. 2004. Conditions leading to pediatric cardiology consultation in a tertiary academic hospital. *Pediatrics*.114:e409-17.

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. Immunotherapies and Vaccines*. 352:1-6.

Guilherme, L., J. Kalil. 2010. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: cellular mechanisms leading autoimmune reactivity and disease, *J. Clin. Immunol.* 30 : 17–23.

Guilherme, L., K.F. Kohler, J. Kalil. 2012. Rheumatic heart disease: genes, inflammation and autoimmunity, *Rheumatol. Curr.* 1–5.

Guilherme L, Ramasawmy R and Kalil J. 2007. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetic and pathogenesis. *Scand J Immunol.* 66;199-207.

Gupta P, Chatterjee S, Agarwal AK. 2010. Rheumatic fever : A reappraisal. *JIACM.* 11; 2: 99-106.

Gölbabý Z, Uçar O, Yüksel AG, Gülel O, Aydođdu S, Ulusoy V. 2004. Plasma brain natriuretic peptide levels in patients with rheumatic heart disease. *Eur J Heart Fail.* 6:757–60.

Hasnul M, Najirman, Yanwirasti. 2015. Karakteristik Pasien Penyakit Jantung Rematik yang Dirawat Inap di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 4:894-0.

Jean-François Avierino, Jocelyn Inamo, Francesco Grigioni, Bernard Gersh, Clarence Shub, and Maurice Enriquez-Sarano . 2008. Sex Differences in the Morphology and Outcomes of Mitral Valve Prolapse: A Cohort study. *Ann Intern Med.* 2; 149(11): 787–795.

Jonathan , Edmond , Jim , Victor F, Joseph. 2016. Gambaran Kelainan Katup Jantung Pada Pasien Penyakit Jantung Rematik Dan Pasien Penyakit Jantung Bawaan Pada Orang Dewasa Di Rsup Prof Kandou. *Jurnal Kedokteran Klinik (Jkk)*, 1: 1.

Julien Magne, Philippe Pibarot, Partho, Sengupta, Erwan Donal, Raphael Rosenhek, Patrizio Lancellotti.2015. Pulmonary Hypertension in Valvular Disease A Comprehensive Review on Pathophysiology to Therapy. *Jacc : cardiovascular imaging.* 8(1) : 8 3– 9 9

Kaplan EL. 2005. Pathogenesis of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: evasive after half a century of clinical, epidemiological, and laboratory investigation. *Heart*. 91:3-4.

Koch, Andreas, Stefan Zink, and Helmut Singer. 2006. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *European Heart Journal* 27: 861-866.

Kotby, Alyaa A., Ghada S. El-Shahed, Ola A. Elmasry, Iman S. El-Hadidi, and Rowaida N. S. El Shafey. 2013. N-Terminal proBNP Levels and Tissue Doppler echocardiography in Acute Rheumatic Carditis. *ISRN Pediatrics* :1-7

Kumar RK and Tandon R. 2013. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: the last 50 years. *Indian J Med Res*. 137:pp.643-658.

Liquori, Michael E., Robert H. Christenson, Paul O. Collinson, Christopher R. de Filippis. 2014. Cardiac biomarkers in heart failure. *Clinical Biochemistry* 47: 327-337.

Madiyono B, Sudigdo S, Wahab S. 1994. Demam Reumatik Akut. Dalam Buku Ajar Kardiologi Anak. Ikatan Dokter Anak Indonesia. hal.279-281.

Madiyono B, Sukardi R, Kuswiyanto RB. 2009. Demam reumatik dan penyakit jantung reumatik pada anak. *Management of Pediatric Heart Diseases for Practitioners : From Early Detection to Intervention*. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. hal.95-114

Macheret F, Boerrigter G, McKie P, Costello-Boerrigter L, Lahr B, Heublein D. 2011. Pro-B-type natriuretic peptide (1-108) circulates in the general community: Plasma determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 57:1386-95.

Manuel Martínez-Sellés, Miguel García-Fernández, Mar Moreno, Edith Larios, José García-Robles, and Ángel Pintob. 2006. Influence of Gender on the Etiology of Mitral Regurgitation. *Rev Esp Cardiol*. 59(12):1335-8

Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. 2012. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 379:953-64.

McLaren MJ, Hawkins DM, Koornhof HJ, Bloom KR, Bramwell-Jones DM, Cohen E, Gale GE. 1975. Epidemiology of rheumatic heart disease in black schoolchildren of Soweto, Johannesburg. *British Medical Journal*:474-8.

Mishra TK. 2007. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: current scenario. *JACM*. 8: 324-30

Okpara Ihunanya Chinyere, Ereh Simon Edward. 2017. Echocardiographic Pattern of Rheumatic Heart Disease In Makurdi Nigeria. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 9 : 14-20.

Osman, R, L'Allier P.L., Elgharib N., Tardif J.C. 2006. Critical appraisal of C-reactive protein throughout the spectrum of cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* ;2(3):221–37.

Pande S, Agarwal SK, Dhir U, Chaudhary A, Kumar S, Agarwal V. 2009. Pulmonary arterial hypertension in rheumatic mitral stenosis: Does it affect right ventricular function and outcome after mitral valve replacement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 9:421–5.

Park MK. 2008. Cardiovascular infection. Dalam: Park MK. *Pediatric cardiology for practitioners*. Edisi 5. Philadelphia: Mosby Elsevier. 351-9.

Park MK. 2010. Pulmonary Hypertension. Dalam: Park MK. *Pediatric cardiology for practitioners*. Edisi 5. Philadelphia: Mosby Elsevier. 358-65.

Park MK. 2010. Primary Myocardial Diseases (Cardiomyopathy) Dalam: Park MK. *Pediatric cardiology for practitioners*. Edisi 5. Philadelphia: Mosby Elsevier. 358-65.

Paul M. McKie, John C. Burnett, JR. 2016. NT-proBNP The Gold Standard Biomarker in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 68 (22): 2437-2439.

Prakashchandra, D.R., T. Esterhuizen, D.P. Naidoo. 2012. The time-course changes of Nt-proBNp and tissue doppler indices in patients undergoing mitral valve replacement. *Cardiovasc J Afr*. 23: 200–205.

Perry G, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B. 1987. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol*. 9:952–9.

Quinn, R.W, Federspiel, C.F, Lefkowitz L.B, Christie A.U. 1977. Recurrences and sequelae of rheumatic fever in Nashville. A Follow up study. *Jama* [serial online] : [3 screen].

Solomon. 2007. Introduction to Imaging. *Essential Echocardiography: a practical handbook with DVD*. Ed Solomon SD. Edisi pertama. New Jersey: Humana Press.

Starry homenta rampengan. 2014. Buku Praktis Kardiologi. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 56 – 58.

Rani Gera. 2010. Step by Step Pediatric Echocardiography. Jaypee brothers medical publishers. 2 :2-89.

Ray, SG. 2006. Natriuretic peptides in heart valve disease. Heart Review. Heart. 92:1194–1197.

Remenyi, B., Wilson, N., Steer, A., et al. 2012. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease-an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol.* 9(5) : 297-309.

Rosendorff C. 2005. Essential Cardiology Principle And Practiced. New Jersey: Humana Pres 2.

Sastroasmoro, S. & Madiyono, B., 1994. Buku Ajar Kardiologi Anak. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta : Binarupa Aksara.

Siregar AA. 2008. Demam reumatik dan penyakit jantung reumatik permasalahan di Indonesia. Dalam Pidato Pengukuhan Guru Besar. Sumatera Utara: USU e-Repository.p.1-40.

Sliwa K, Carrington M, Bongani MM, Zigiriadis E, Mvungi R, *et al.*2010. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in Urban African adults: insights from the Heart of Soweto Study. *Eur Heart J.*31: 719–727.

Soeroso S. 1986. Tinjauan prevalensi demam rematik dan penyakit jantung rematik pada anak di Indonesia. Dalam: Sastrosubroto H, editor (penyunting). Semarang: Naskah Lengkap Simposium dan Seminar Kardiologi Anak;. 1-11.

Sudigdo Sastroasmoro. 1994. Ekokardiografi dalam Buku Ajar Kardiologi Anak. Ikatan Dokter Anak Indonesia.103- 107.

Tsai, Shih-Hun, Yen-Yue Lin, Shi-Jye Chu, Ching-Wang Hsu, and Shu-Meng Cheng. 2010. Interpretation and Use of Natriuretic Peptides in Non-Congestive Heart Failure Settings. *Yonsei Med J* 51(2):151-163.

Vijayalakshmi IB, Vishnuprabvu RO, Chitra N, Rajasri R, Anuradha TV. 2008. The efficacy of echocardiographic criterions for the diagnosis of carditis in acute rheumatic fever. *Cardiol Young.* 18(6):586-92.

Unive

Vuolteenaho O, Ala-Kopsala M, Ruskoaho H. 2005. BNP as a biomarker in heart disease. *Adv Clin Chem*.40:1–36.

Webb R, Wilson NJ, Lennon D. 2007. Rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med*. 357:208–9.

Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, Fuselli JJ, Botto F, Perez de Arenaza D, *et al*. 2008. N-terminal B-type natriuretic peptide assessment provides incremental prognostic information in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values upon admission. *J Am Coll Cardiol*. 51:1188–95.

WHO. 2004. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Report of a WHO study Group. Geneva. World Health Organization, Technical Report Series, No.923.

Zachariah, Justin P., Twalib Aliku, Amy Scheel, Babar S Hasan, Peter Lwabi, Craig Sable, and Andrea Z Beaton. 2016. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with latent rheumatic heart disease. *Ann Pediatr Cardiol*. May-Aug; 9(2): 120–125.

Zheng Chu Zhou, Qiongf Zhang, Zhi Wei Zhao, Jian jun Ge. 2016. Autoimmune Response Confers Decrease Cardiac Function in Patients with Rheumatic Mitral Lesion following Valve Replacement. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 15 (3); 657-662.

