

SKRINING PENYAKIT JANTUNG REMATIK PADA ANAK: EVALUASI BERDASARKAN PEMERIKSAAN EKO KARDIOGRAFI : REVIEW SISTEMATIK

Dr.Srisabrina Christia
Universitas Lambung Mangkurat

*Penulis yang sesuai
sabrinachristia@gmail.com

ABSTRAK:-

Penyakit jantung rematik (PJR) adalah kelainan jantung yang terjadi sebagai komplikasi dari demam rematik. Penyakit katup progresif biasanya berkembang setelah satu episode demam rematik akut (DRA), meskipun biasanya hanya diidentifikasi pada 30-50% kasus. Demam rematik sendiri berawal dari infeksi yang disebabkan oleh *Streptococcus grup A (SGA)*, yang kemudian memicu proses inflamasi autoimun pada jantung, sendi, jaringan subkutan, dan sistem saraf pusat. Gangguan pada jantung disebabkan akibat reaktivitas silang autoimun antara antigen bakteri dan jantung. Pasien dengan PJR pada umumnya tidak menyadari kondisi yang mereka alami, sehingga mayoritas pasien berobat ke dokter setelah PJR menjadi lebih berat dan telah menimbulkan komplikasi. Komplikasi PJR yang sering ditemukan adalah gagal jantung, aritmia, hipertensi pulmonal, stroke, kejadian emboli sistemik, endokarditis infeksi, dan komplikasi terkait kehamilan. Sampai saat ini, skrining dan penemuan kasus aktif hampir secara eksklusif dilakukan di arena penelitian dan difokuskan terutama pada anak-anak usia sekolah. Ekokardiografi aktif yang dilakukan untuk penemuan kasus penyakit ringan hingga sedang berperan penting untuk meningkatkan harapan hidup dan derajat kesehatan pasien dengan mendeteksi PJR pada tahap awal. Skrining ini penting untuk menekan angka mortalitas dan morbiditas pasien yang diketahui sudah atau berisiko mengalami PJR.

Kata Kunci: Ekokardiografi; Karditis rematik; Penyakit jantung rematik; *Streptococcus grup A*

ABSTRACT:-

Rheumatic heart disease (RHD) is a heart disorder that occurs as a complication of rheumatic fever. Progressive valvular disease usually develops after one episode of acute rheumatic fever (DRA), although it is usually only identified in 30-50% of cases. Rheumatic fever itself originates from an infection caused by group A *Streptococcus (SGA)*, which then triggers an autoimmune inflammatory process in the heart, joints, subcutaneous tissue, and central nervous system. Disorders of the heart are caused by autoimmune cross-reactivity between bacterial and cardiac antigens. Patients with RHD are generally not aware of their condition, so the majority of patients go to the doctor after RHD becomes more severe and has caused complications. The most common complications of RHD are heart failure, arrhythmias, pulmonary hypertension, stroke, systemic embolic events, infectious endocarditis, and pregnancy-related complications. Until recently, screening and active case finding were almost exclusively carried out in the research arena and focused mainly on school-age children. Active echocardiography performed for finding cases of mild to moderate disease plays an important role in increasing patient life expectancy and health status by detecting RHD at an early stage.

Keywords: Echocardiography; Group A *Streptococcus* Rheumatic carditis; Rheumatic heart disease;

PENDAHULUAN

Karditis reumatik mencakup spektrum lesi yang terdiri dari perikarditis serta valvulitis selama pasien mengalami demam rematik akut (DRA), baik itu klinis maupun subklinis. Terdapat transisi dari karditis rematik menjadi penyakit jantung rematik (PJR) dengan lesi katup kronis yang berkembang selama bertahun-tahun setelah satu episode demam rematik akut.^{1,2} Penyakit jantung rematik disebabkan oleh respon autoimun yang dimulai diinisiasi oleh faringitis akibat *Streptococcus grup A* (SGA). Demam rematik akut menginduksi reaksi inflamasi pada jantung, sendi, jaringan subkutan, dan sistem saraf pusat.^{3,4}

Antigen *Streptococcus grup A* seperti protein M dan N-asetil-beta-D-glukosamin dapat menghasilkan antibodi yang bereaksi silang dengan protein jantung, seperti miosin dan laminin, kemudian mengakibatkan cedera yang dimediasi humoral.⁵ Reaksi inflamasi yang disebabkan SGA dapat melibatkan tiga lapisan jantung, seperti perikardium, miokardium, dan endokardium, termasuk katup jantung. Inflamasi yang berulang akibat DRA akan mengakibatkan penebalan jaringan ikat pada katup jantung. Proses penebalan jaringan ikat dapat menyebabkan kekakuan pada katup jantung dan menyebabkan stenosis atau regurgitasi katup jantung.^{6,7}

Penyakit katup progresif biasanya berkembang setelah satu episode DRA, meskipun biasanya hanya diidentifikasi pada 30-50% kasus.^{1,2} Sebuah studi prospektif pada anak dengan DRA yang menjalani *follow up* selama 2 sampai 15 tahun menunjukkan bahwa 72% dari 258 subjek mengalami penyakit katup kronis, dan 16% berkembang menjadi penyakit aorta atau mitral yang berat.⁸ Penyakit jantung rematik sudah menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang meningkat dengan signifikan.⁹

Peningkatan prevalensi PJR di negara berkembang dikaitkan dengan status sosial ekonomi yang rendah, kepadatan penduduk, gizi buruk, sanitasi yang buruk dan kurangnya akses ke perawatan kesehatan.¹⁰ Data epidemiologis nasional mengenai PJR di Indonesia masih belum tersedia, tetapi data yang didapat dari *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa prevalensi tertinggi PJR pada tahun 2015 antara lain di India (13,17 juta kasus), China (7,07 juta kasus), Pakistan (2,25 juta kasus), dan di Indonesia sendiri mencapai 1,18 juta kasus.⁹

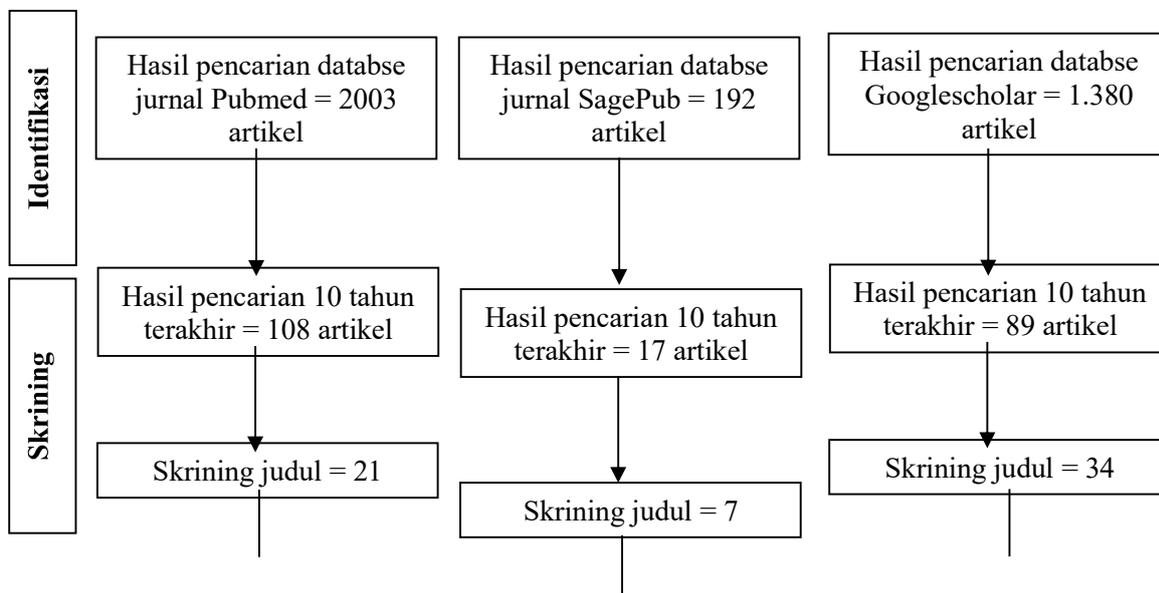
Diagnosis PJR dapat dideteksi berdasarkan gejala kelainan katup, seperti murmur dan riwayat DRA dengan manifestasi klinis tersering karditis (50-70%), artritis (35-66%), *chorea* (10-30%), nodul subkutan (0-10%), dan eritema marginatum (<6%). Penyakit jantung rematik dan DRA memiliki spektrum klinis yang luas, terutama di daerah dengan iklim tropis dimana batuk, nyeri tenggorok dan demam memiliki diagnosis banding yang sangat luas. Pemeriksaan ekokardiografi adalah salah satu pemeriksaan penunjang yang dapat memberikan banyak informasi mengenai perubahan struktural pada PJR.^{11,12}

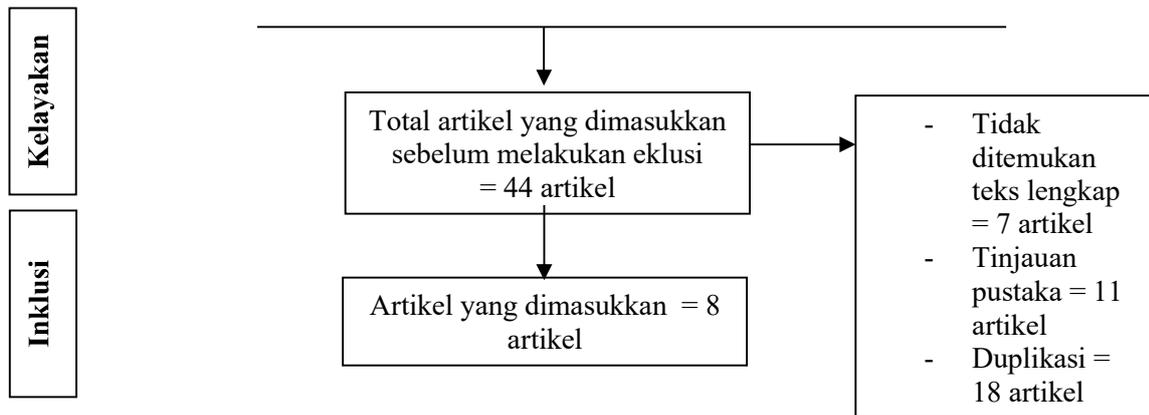
Penelitian menunjukkan bahwa terdapat fase laten antara DRA sampai pasien mengalami PJR, sehingga periode ini harus dapat diidentifikasi agar pasien dapat ditatalaksana sebelum menimbulkan gejala yang lebih berat.⁷ Artikel ini membahas mengenai skrining penyakit jantung rematik pada anak berdasarkan pemeriksaan ekokardiografi.

METODE

Artikel ini merupakan *litelature review* yang dilakukan untuk melihat pemeriksaan ekokardiografi sebagai skrining penyakit jantung rematik pada anak. Penelitian yang dilibatkan dalam artikel ini adalah uji coba terkontrol acak maupun uji klinis yang dilakukan pada manusia. Analisis PICO yang digunakan adalah pasien dengan penyakit jantung rematik berusia kurang dari delapan belas tahun. Indeks yang dilihat adalah penggunaan ekokardiografi sebagai alat skrining, sedangkan untuk komparasi tidak ada.

Objektif dari penelitian yang dilibatkan dapat berupa manfaat atau peran pemeriksaan ekokardiografi untuk pasien yang sudah atau belum diketahui mengalami penyakit jantung rematik (PJR). Analisis yang dilibatkan harus berasal berusia kurang dari sepuluh tahun (2012-2022). Penelitian dicari pada *database* jurnal internasional, seperti Pubmed, *GoogleScholar*, dan SagePub. Kata kunci pencarian dalam pembuatan artikel ini adalah “*Rheumatic Heart Disease*” dan “*Echocardiography Screening*”.





Gambar 1. Diagram hasil pencarian

Terminologi yang digunakan dalam pencarian, sebagai berikut: *("rheumatic heart disease"[MeSH Terms] OR ("rheumatic"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "rheumatic heart disease"[All Fields]) AND ("echocardiographies"[All Fields] OR "echocardiography"[MeSH Terms] OR "echocardiography"[All Fields]) AND ("diagnosis"[MeSH Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields] OR "screen"[All Fields] OR "screenings"[All Fields] OR "screened"[All Fields] OR "screens"[All Fields])) AND (2012:2022[mdat])*.

Analisis ini mengikuti paradigma *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA), di mana para peneliti awalnya memasukkan kata kunci ke dalam setiap database, kemudian memilah studi yang layak dimasukkan ke dalam artikel ini. Pencarian dilakukan pada tanggal 5 September 2022 Pukul 20.30 WIB, dimana kami mendapatkan enam buah jurnal yang memenuhi kriteria dan dapat dimasukkan ke dalam pembahasan.

HASIL PENCARIAN

Penelitian pertama dilakukan oleh Beaton, dkk¹³ dengan sampel 227 kasus PJR laten dengan rerata usia saat diagnosis adalah 12 tahun dan median *follow up* adalah 2,3 tahun (rentang interkuartil: 2,0-2,9). Profilaksis penisilin diresepkan pada 49,3% dengan kepatuhan 84,7%. Sebanyak 47,6% pasien mengalami progresifitas dalam pemeriksaan ekokardiografi (termasuk 2 kematian), dan 9,5% memiliki regresi ekokardiografi. Anak-anak dengan RHD definitif ringan dan ambang menunjukkan kemajuan ekokardiografi sebesar 26% dan 9,8% serta perbaikan ekokardiografi 45,2% dan 46,3%. Mereka menunjukkan bahwa pemeriksaan ekokardiografi dapat mendeteksi PJR dalam tahap yang ringan, meskipun kurang efektif untuk infeksi laten.

Penelitian kedua melibatkan 55 pasien, dimana 42 dalam kelompok ambang dan 13 dalam kelompok kasus definitif. Rerata usia pasien dalam penelitian mereka adalah 13,8 ± 4,0 tahun dan sebanyak 65,9% adalah anak perempuan. Mereka menjalani *follow up* ekokardiografi selama 60,8 bulan (rentang interkuartil= 51,3-63,5). Selama periode tindak lanjut, separuh peserta (n = 23; 52,3%) mengalami perbaikan, sedangkan sepertiga pasien tetap dalam kategori yang sama dan sisanya berkembang menjadi lebih buruk. Peran pemeriksaan ekokardiografi dalam penelitian ini sangat penting dilakukan sebelum dan setelah melakukan intervensi.¹⁴

Penelitian ketiga melibatkan 98 pasien dengan rerata usia 17 tahun dan durasi *follow up* 7,5 tahun. Dua anak meninggal karena PJR berat dan 14 dari 20 anak bertahan hidup, termasuk empat anak yang membutuhkan operasi katup. Empat kasus PJR definitif mengalami perbaikan menjadi ambang dan dua pasien menjadi normal. Empat dari 17 (24%) kasus ambang berkembang menjadi PJR definitif pasti (sedang: dan berat masing-masing dua orang) dan dua (12%) membaik menjadi normal. Pemeriksaan ekokardiografi dapat dilakukan untuk menilai perkembangan atau perjalanan penyakit jantung rematik.¹⁵

Penelitian Engelman dkk¹⁶ (2017) melibatkan 70 pasien di Fiji dengan rerata usia 11 tahun dan sebanyak 69% pasien adalah perempuan dengan median *follow up* tujuh tahun). Terdapat sembilan (12,9%) kematian terkait PJR pada kelompok yang didiagnosis secara klinis dan satu pada kelompok yang terdeteksi skrining. Komplikasi PJR diamati pada 39 (55,7%) kasus yang didiagnosis secara klinis, empat (20%) kasus yang terdeteksi skrining dan satu (1,4%) kasus negatif. Ada perbedaan yang signifikan dalam kurva komplikasi kumulatif dari kelompok (p <0,001). Tingkat masuk RS dan operasi tertinggi pada kelompok yang didiagnosis secara klinis, sedangkan kelompok skrining termasuk lebih rendah.¹⁶

Penelitian kelima juga dilakukan oleh Engelman dkk (2016). Mereka melakukan penelitian dengan memasukkan 2.004. Akurasi diagnostik dari tes skrining adalah 0.89 (IK 95% = 0,83-0,94) dengan sensitivitas 84,2% dan spesifisitas 85,6% (83,9-87,1).¹⁷ Beaton, dkk (2014) menunjukkan bahwa ekokardiografi sangat sensitif (90,2%) dan spesifik (92,9%) untuk membedakan pasien normal dan PJR. Hasil negatif palsu hanya didapatkan pada empat pasien. Hal ini disebabkan oleh perkiraan panjang regurgitasi mitral yang terlalu rendah.¹⁸

PEMBAHASAN

Diagnosis dan pengobatan infeksi SGA yang tepat waktu tidak akan mencegah kasus DRA. Pedoman diagnostik DRA sulit dilakukan di iklim tropis dan subtropis, dimana diagnosis banding untuk penyakit demam dengan nyeri sendi sangatlah luas dan fasilitas laboratorium masih terbatas.¹² Hal ini menjadikan ekokardiografi aktif yang dilakukan untuk penemuan kasus penyakit ringan hingga sedang berperan penting untuk meningkatkan harapan hidup dan derajat kesehatan pasien dengan mendeteksi PJR pada tahap awal, ketika profilaksis sekunder mungkin memiliki peluang keberhasilan yang lebih besar.¹⁹

Tabel 1. Hasil Pencarian

Peneliti, Tahun	Asal	Metode	Jumlah Sampel	Periode	Hasil Penelitian
Beaton, 2017 ¹³	Uganda	Penelitian prospektif	227 pasien dengan PJR laten	2010-2015	Skruing ekokardiografi dapat menjadi alat yang menjanjikan dalam deteksi dini PJR, meskipun dalam penelitian ini PJR laten masih belum terlihat jelas.
Zuhlke, 2016 ¹⁴	Afrika Selatan	Penelitian prospektif	55 orang pasien dengan PJR	Agustus 2013 s/d September 2014	Penelitian ini menunjukkan bahwa pemeriksaan ekokardiografi sebaiknya diulang sebelum mempertimbangkan untuk melakukan intervensi
Engelman, 2016 ¹⁵	Australia	Penelitian prospektif	98 orang pasien dengan PJR	Agustus s/d November 2015	Perjalanan penyakit jantung rematik yang ringan dapat dideteksi selama skrining oleh ekokardiografi. Sebagian besar kasus PJR yang bertahan dan yang lain mungkin memerlukan pembedahan. Perkembangan kasus ambang menjadi PJR berat berat menunjukkan perlunya pemantauan dan pertimbangan profilaksis secara individual.
Engelman, 2017 ¹⁶	Fiji	Penelitian prospektif	70 orang pasien dengan PJR	2015 s/d 2016	Pasien muda yang terdeteksi PJR melalui skrining memiliki hasil kesehatan yang lebih buruk daripada kasus negatif. Prognosis PJR yang terdiagnosis secara klinis tetap buruk, dimana mortalitas dan tingkat komplikasi dari penyakit tersebut sangat tinggi.
Engelman, 2016 ¹⁷	Fiji	Penelitian prospektif	2004 orang pasien dengan PJR	September 2012 s/d 2013	Skruing singkat menggunakan skrining ultrasonografi akurat untuk diagnosis PJR. Akurasi diagnostik dari tes skrining adalah 0.89 (IK 95% = 0,83-0,94) dengan sensitivitas 84,2% dan spesifisitas 85,6% (83,9-87,1).
Beaton, 2014 ¹⁸	Uganda	Penelitian prospektif	125 anak dengan PJR	Selama tahun 2012	Ekokardiografi sangat sensitif (90,2%) dan spesifik (92,9%) untuk membedakan pasien normal dan PJR.

Deteksi dini PJR berat memungkinkan waktu operasi jantung pada stadium penyakit dalam masa emas, ketika hasil jangka pendek dan jangka panjang dari operasi jantung dilaporkan lebih baik. Pasien dengan PJR pada umumnya tidak menyadari kondisi yang mereka alami, sehingga mayoritas pasien berobat ke dokter setelah PJR menjadi lebih berat dan telah menimbulkan komplikasi. Komplikasi PJR yang sering ditemukan adalah gagal jantung, aritmia, hipertensi pulmonal, stroke, kejadian emboli sistemik, endokarditis infeksi, dan komplikasi terkait kehamilan.^{6,8,20}

Penyakit jantung rematik yang sudah berat dapat memberikan risiko morbiditas dan mortalitas yang tinggi, dimana tingkat kematian dalam dua tahun adalah 16,9%.²⁰ Akses ke intervensi bedah atau berbasis kateter yang penyelamatan seringkali terbatas atau mahal. Sifat kumulatif dari kasus DRA berulang yang mengarah ke PJR menunjukkan bahwa terdapat periode laten antara episode DRA awal dan perkembangan penyakit jantung di kemudian. Skrining, atau penemuan kasus aktif bertujuan untuk mengidentifikasi individu dengan PJR selama periode laten ini.¹⁰

Deteksi kasus aktif dan skrining berbasis ekokardiografi untuk pasien dengan PJR dapat terjadi di beberapa pengaturan yang berbeda, termasuk skrining berbasis populasi klinis dan sistematis, studi epidemiologi, studi penelitian lainnya, dan proyek advokasi. Populasi sasaran yang paling cocok adalah anak-anak usia sekolah dan ibu hamil. Insiden episode primer dari DRA paling tinggi pada kelompok usia 5 sampai dengan 15 tahun, dan insiden episode DRA berulang tertinggi dalam 5 tahun sejak presentasi awal. Oleh karena itu, anak-anak usia sekolah yang tetap bertahan. pada risiko tertinggi kekambuhan DRA dan kemungkinan besar mendapat manfaat dari profilaksis sekunder.^{10,21}

Prevalensi PJR tertinggi adalah pada kelompok usia 20 hingga 30 tahun sebagai akibat dari episode kumulatif DRA yang tidak dikenali atau tidak diobati.⁸ Beaton menunjukkan bahwa ekokardiografi dapat digunakan untuk menekan dampak yang didapatkan dari PJR.^{13,15} Penyakit jantung rematik laten yang sebelumnya tidak terdeteksi menimbulkan risiko khusus selama kehamilan, jika penyakitnya berat dapat membahayakan kehidupan ibu dan bayinya. Deteksi klinis PJR sangat menantang selama kehamilan karena tanda dan gejala PJR tumpang tindih dengan kehamilan dan murmur aliran jantung.²²

Sampai saat ini, skrining dan penemuan kasus aktif hampir secara eksklusif dilakukan di arena penelitian dan difokuskan terutama pada anak-anak usia sekolah. Fokus utamanya adalah (1) menetapkan beban penyakit, dengan demikian menunjukkan perlunya penemuan kasus aktif; (2) menggunakan data prevalensi untuk advokasi regional dan global; (3) memastikan hasil jangka pendek dan menengah dari PJR laten yang terdeteksi secara ekokardiografi, sehingga menunjukkan signifikansi klinisnya; dan (4) mengembangkan model dalam membuat skrining ekokardiografi menjadi lebih praktis dan terjangkau pada tempat dengan sumber daya terbatas.²

KESIMPULAN

Skrining PJR menggunakan ekokardiografi dapat menjadi salah satu strategi dalam menekan morbiditas dan mortalitas pasien dengan PJR. Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan yang menjalani skrining memiliki komplikasi dan tingkat operasi yang lebih rendah daripada mereka yang diketahui mengalami PJR berdasarkan klinis. Ekokardiografi dapat dimasukkan ke dalam strategi dalam manajemen pasien PJR, baik sebelum dan setelah pasien menjalani intervensi.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Meira ZMA, Goulart EMA, Colosimo EA, Mota CCC. Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. *Heart*. 2005;91(8):1019–22.
- [2] Kumar RK, Antunes MJ, Beaton A, Mirabel M, Nkomo VT, Okello E, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Rheumatic Heart Disease: Implications for Closing the Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 17 November 2020;142(20):e337–57. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000921>
- [3] Rutter MJ, Alarcón A, Manning PB. *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care*. London: Springer-Verlag; 2014.
- [4] Cardoso F. Chapter 14 - Sydenham's chorea. In: Weiner WJ, Tolosa EBT-H of CN, editor. *Hyperkinetic Movement Disorders* [Internet]. Elsevier; 2011. hal. 221–9. Tersedia pada: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444520142000148>
- [5] Marcadante K, Kliegman RM. *Nelson Essentials of Pediatrics*. Elsevier Health Sciences; 2016.
- [6] Okello E, Wanzhu Z, Musoke C, Twalib A, Kakande B, Lwabi P, et al. Cardiovascular complications in newly diagnosed rheumatic heart disease patients at Mulago Hospital, Uganda: cardiovascular topics. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(3):80–5.
- [7] Zipes D, Libby P, Bonow R. *Braunwald's Heart Disease*. 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
- [8] Zühlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J*. 2015;36(18):1115–22.
- [9] Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. Agustus 2017;377(8):713–22.
- [10] Arvind B, Ramakrishnan S. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Children. *Indian J Pediatr*. April 2020;87(4):305–11.
- [11] Dass C, Kanmanthareddy A. *Rheumatic Heart Disease*. In Treasure Island (FL); 2022.
- [12] Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. Mei 2015;131(20):1806–18.
- [13] Beaton A, Aliku T, Dewyer A, Jacobs M, Jiang J, Longenecker CT, et al. Latent rheumatic heart disease: identifying the children at highest risk of unfavorable outcome. *Circulation*. 2017;136(23):2233–44.
- [14] Zühlke L, Engel ME, Lemmer CE, van de Wall M, Nkepu S, Meiring A, et al. The natural history of latent rheumatic heart disease in a 5 year follow-up study: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2016;16(1):46. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0225-3>
- [15] Engelman D, Wheaton GR, Mataika RL, Kado JH, Colquhoun SM, Remenyi B, et al. Screening-detected rheumatic heart disease can progress to severe disease. *Heart Asia*. 2016;8(2):67–73.
- [16] Engelman D, Mataika RL, Kee MA, Donath S, Parks T, Colquhoun SM, et al. Clinical outcomes for young people with screening-detected and clinically-diagnosed rheumatic heart disease in Fiji. *Int J Cardiol*. 2017;240:422–7.
- [17] Engelman D, Kado JH, Reményi B, Colquhoun SM, Carapetis JR, Donath S, et al. Focused cardiac ultrasound screening for rheumatic heart disease by briefly trained health workers: a study of diagnostic accuracy. *Lancet Glob Heal*. 2016;4(6):e386–94.
- [18] Beaton A, Aliku T, Okello E, Lubega S, McCarter R, Lwabi P, et al. The Utility of Handheld Echocardiography for Early Diagnosis of Rheumatic Heart Disease. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2014;27(1):42–9. Tersedia pada: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0894731713007669>

- [19] ToMPKINS DG, BOXERBAUM B, LIEBMAN J. Long-term prognosis of rheumatic fever patients receiving regular intramuscular benzathine penicillin. *Circulation*. 1972;45(3):543–51.
- [20] Zühlke L, Karthikeyan G, Engel ME, Rangarajan S, Mackie P, Cupido-Katya Mauff B, et al. Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low-and middle-income countries: two-year follow-up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). *Circulation*. 2016;134(19):1456–66.
- [21] Park MK. *Park's Pediatric Cardiology for Practitioners*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2014.
- [22] Beaton A, Okello E, Scheel A, DeWyer A, Ssembatya R, Baaka O, et al. Impact of heart disease on maternal, fetal and neonatal outcomes in a low-resource setting. *Heart*. 2019;105(10):755–60.