

**PERBEDAAN LEFT VENTRICULAR EJECTION
FRACTION (LVEF) DAN END SISTOLIC DIMENSION
(ESD) PADA PENDERITA REGURGITASI MITRAL
KRONIK SEBELUM DAN SESUDAH MITRAL VALVE
REPLACEMENT**

***THE DIFFERENCES BETWEEN LEFT VENTRICLE
EJECTION FRACTION (LVEF) AND END SISTOLIC
DIMENSION (ESD) IN THE CHRONIC MITRAL
REGURGITATION BEFORE AND AFTER MITRAL VALVE
REPLACEMENT***



Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat sarjana S-2 dan
memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Bedah

NOVIYANTI

**PROGRAM PASCA SARJANA
MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU BEDAH
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

Tesis

**PERBEDAAN LEFT VENTRICULAR EJECTION
FRACTION (LVEF) DAN END SISTOLIC DIMENSION
(ESD) PADA PENDERITA REGURGITASI MITRAL
KRONIK SEBELUM DAN SESUDAH MITRAL VALVE
REPLACEMENT**

Disusun oleh

NOVIYANTI

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui :
Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Sahal Fatah, SpB, SpBTKV
NIP. 140 171 749

Prof.dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, Sp.ParK
NIP. 130 529 451

Mengetahui :

Ketua
Program Studi PPDS I Bedah
Universitas Diponegoro

Ketua
Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Program Pasca Sarjana
Universitas Diponegoro

dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU
NIP. 131 757 921

DR.dr. Winarto, SpMK, SpM(K)
NIP. 130 675 157

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 14 Pebruari 2009

Penulis

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. IDENTITAS

Nama : dr. NOVIYANTI
NIM Magister Biomedik : G4A003010
NIM PPDS I Bedah : G4A002107
Tempat / Tgl lahir : Jakarta, 8 Nopember 1978
Agama : Katolik
Jenis kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

1. SD St. Maria DKI Jakarta : Lulus tahun 1989
2. SMP St. Ursula DKI Jakarta : Lulus tahun 1992
3. SMA St. Ursula DKI Jakarta : Lulus tahun 1995
4. FK UNDIP Semarang, JawaTengah :Lulus tahun 2001
5. PPDS I Bedah FK UNDIP Semarang, Jawa Tengah
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang Jawa Tengah

KATA PENGANTAR

Puji Syukur dipanjatkan kehadirat Tuhan YME atas limpahan rahmat dan anugerahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “PERBEDAAN LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION (LVEF) DAN END SISTOLIC DIMENSION (ESD) PADA PENDERITA REGURGITASI MITRAL KRONIK SEBELUM DAN SESUDAH MITRAL VALVE REPLACEMENT “.

Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar derajat sarjana S2 Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat diselesaikan dengan baik tanpa dukungan dari berbagai pihak. Kepada dr. Sahal Fatah, SpB, SpBTKV dan Prof. Dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, SpParK sebagai dosen pembimbing, penulis mengucapkan terima kasih atas bimbingan, sumbangan pikiran, serta kesabarannya dalam proses penyelesaian tesis ini.

Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, SpAnd, Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. Prof. Drs. Y. Warella, MPA, PhD, Direktur Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
3. DR.dr.Winarto,SpMK,SpM (K),Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
4. dr. Soejoto, SpKK(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
5. Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K) FIAC, Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran UNDIP / RS dr. Kariadi Semarang.

6. dr. Djoko Handojo, SpB, SpB(K)Onk, Ketua Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi Semarang.
7. dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpU (K), Ketua Program Studi PPDS I Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
8. Tim penguji dan dan nara sumber yang telah dengan sabar berkenan memberi masukan, arahan dalam penelitian dan penulisan tesis ini.
9. Semua rekan sejawat Residen Bedah FK UNDIP yang tak dapat disebutkan satu per satu.
10. Ucapan terima kasih khusus kepada orang tua saya yang telah memberikan dukungan moril dan material untuk keberhasilan studi saya.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan diterima dengan senang hati. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu kedokteran.

Semarang, 14 Pebruari 2009

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR GRAFIK	xii
LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK (bahasa Indonesia)	xiv
ABSTRAK (bahasa Inggris).....	xv
I. PENDAHULUAN	1
LATAR BELAKANG	1
PERUMUSAN MASALAH	3
TUJUAN PENELITIAN	4
MANFAAT PENELITIAN	4
ORIGINALITAS	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
REGURGITASI MITRAL.....	6
Penggolongan berdasarkan penyebab	7

2.1.2 Patofisiologi	8
2.2 EKOKARDIOGRAFI REGURGITASI MITRAL	10
2.2.1 Pengukuran Regurgitasi Mitral	10
2.2.2 Derajat Regurgitasi Mitral	11
2.3 EKOKARDIOGRAFI FUNGSI VENTRIKEL KIRI	12
2.3.1 Teknik Standar	12
2.3.2 Fungsi Global	12
2.3.3 Fungsi Regional	15
2.4 OPERASI KATUP MITRAL	16
2.4.1 Indikasi Operasi	15
2.4.2 Teknik Operasi Standar MVR	19
2.4.2.1 Anatomi Katup Mitral	19
2.4.2.2 Pemaparan Katup Mitral	22
2.4.2.3 Biopsi Miokard	23
2.5 HIPERTROFI MIOKARD	24
III. KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS	27
3.1 Kerangka teori	27
3.2 Kerangka konsep	27
3.3 Hipotesis	28
IV. METODE PENELITIAN	29
4.1 Ruang Lingkup	29
4.2 Waktu dan lokasi penelitan	29
4.3 Rancangan penelitian	29

4.4 Sampel penelitian	30
4.5 Aspek Etika	32
4.6 Variabel penelitian	32
4.6.1 Variabel bebas	32
4.6.2 Variabel tergantung	32
4.6.3 Definisi operasional	33
4.7 Sampel, alat, dan prosedur penelitian	33
4.7.1 Sampel untuk perlakuan	33
4.7.2 Bahan dan alat	33
4.7.3 Prosedur pembuatan preparat histopatologi	34
4.7.4 Prosedur operasi MVR	36
4.8 Pelaksanaan penelitian	36
4.9 Alur kerja	37
5.0 Analisis data	37
V. HASIL	39
5.1. Deskriptif	39
5.2. Statistik	43
VI. PEMBAHASAN	46
VII. SIMPULAN DAN SARAN	49
7.1. Simpulan	49
7.2. Saran	49
DAFTAR PUSTAKA	50

DAFTAR TABEL

Tabel-1.	Derajat Regurgitasi Mitral	11
Tabel-2.	Karakteristik penderita Regurgitasi Mitral	39
Tabel-3	Rerata LVEF, ESD, dan diameter transversal miosit	40
Tabel-4	Uji normalitas	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar-1.	Gambar skematik Regurgitasi Mitral	6
Gambar-2	Pemetaan aliran Regurgitasi Mitral	11
Gambar-3.	Gambar ekokardiografi, menilai EDD dan ESD	14

DAFTAR GRAFIK

Grafik-1	Boxplot LVEF preoperasi	41
Grafik-2	Boxplot LVEF postoperasi	41
Grafik-3	Boxplot ESD preoperasi	42
Grafik-4	Boxplot ESD postoperasi	42
Grafik-5	Boxplot diameter miosit	43
	Flowchart penatalaksanaan Regurgitasi Mitral	18

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran foto pemeriksaan miosit jantung dan ekokardiografi	53
Lampiran hasil pemeriksaan laboratorium miosit, LVEF dan ESD	54
<i>Ethical Clearance</i>	66
<i>Informed Consent</i>	67

ABSTRAK**PERBEDAAN LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION (LVEF) DAN
END SISTOLIC DIMENSION (ESD) PADA PENDERITA REGURGITASI
MITRAL KRONIK SEBELUM DAN SESUDAH MITRAL VALVE
REPLACEMENT**

Latar Belakang : Di Indonesia penyebab terbanyak Regurgitasi Mitral adalah demam rematik yang meninggalkan kerusakan yang menetap. Mortalitas dari Regurgitasi Mitral dalam *5 year survival* 80% dan *10-year survival* 60%. Kematian disebabkan oleh gagal jantung progresif yaitu penurunan fungsi ventrikel kiri sekitar 60-70%. Di Indonesia belum ditemukan studi penelitian yang mengukur peningkatan fungsi ventrikel kiri setelah dilakukan *MVR*.

Tujuan : Menganalisis perbaikan fungsi dari ventrikel kiri setelah dilakukan operasi *MVR*, dilihat dari perubahan *LVEF*, *ESD*, dan ukuran diameter transversal miosit jantung.

Metode : *Pre and post test design* pada populasi target penderita RM derajat 3 dan 4 di RSDK Semarang tahun 2007-2008 yang menjalani *MVR*. Penilaian *LVEF* dan *ESD* dengan ekokardiografi pre *MVR* dan 6 bulan post *MVR* di bagian Kardiologi RSDK Semarang. *MVR* dan biopsi miokard waktu *MVR* dilakukan di IBS RSDK Semarang. Pengukuran diameter miosit dengan *micrometer* per 10 LPB di Laboratorium Patologi Anatomi RSDK Semarang. Data dianalisa dengan uji delta dengan *Independent T-test*. Uji korelasi variabel diameter transversal miosit jantung dan *LVEF* dengan *Pearson correlation test*.

Hasil : Didapatkan hasil rerata *LVEF* preoperasi $44,89 \pm 5,18$ % untuk RM derajat 3 dan $34,21 \pm 3,55$ % untuk RM derajat 4, rerata *LVEF* postoperasi $65,32 \pm 5,34$ % untuk RM derajat 3 dan $45,84 \pm 3,55$ % untuk RM derajat 4, rerata *ESD* preoperasi $43,00 \pm 4,20$ mm untuk RM derajat 3 dan $48,42 \pm 2,67$ mm untuk RM derajat 4, rerata *ESD* postoperasi $28,00 \pm 4,14$ mm untuk RM derajat 3 dan $38,05 \pm 2,53$ mm untuk RM derajat 4, rerata diameter miosit jantung $40,00 \pm 2,92$ μ M untuk RM derajat 3 dan $47,00 \pm 5,23$ μ M untuk RM derajat 4. Terdapat perbedaan bermakna sebesar $p < 0,0001$ untuk *LVEF* dan $p < 0,0001$ untuk *ESD* pada RM derajat tiga. RM derajat empat, didapatkan perbedaan *LVEF* ($p < 0,0001$) dan *ESD* ($p < 0,0001$) yang bermakna secara statistik. Adanya perbedaan bermakna untuk diameter miosit sebesar 7 μ M dengan 95% CI (4,21 - 9,79) dengan $p < 0,0001$. Terdapat korelasi negatif sedang antara ukuran diameter miosit dengan perubahan *LVEF* dengan koefisien korelasi -0,406, dengan $p = 0,012$.

Simpulan : Ada perbedaan bermakna *LVEF* ($p < 0,0001$) sebelum dan sesudah *MVR* pada RM derajat tiga dan empat. Ada perbedaan bermakna *ESD* ($p < 0,0001$) sebelum dan sesudah *MVR* pada RM derajat tiga dan empat. Ada perbedaan diameter miosit antara RM derajat tiga dan empat sebesar 7 μ M. Terdapat hubungan negatif sedang (-0,406) antara diameter miosit dan *LVEF* post *MVR*.

Kata kunci: *Regurgitasi Mitral, Left Ventricle Ejection Fraction, End Systolic Dimension, diameter transversal miosit*

ABSTRACT

**THE DIFFERENCES BETWEEN LEFT VENTRICLE
EJECTION FRACTION (LVEF) AND END SISTOLIC
DIMENSION (ESD) IN THE CHRONIC MITRAL
REGURGITATION BEFORE AND AFTER MITRAL VALVE
REPLACEMENT**

Background : *The most causes of Mitral Regurgitation is rheumatic fever in Indonesia, but approximately 30%, they didn't have the history of Rheumatic Fever. The mortality of Mitral Regurgitation in 5 year survival is 80% and 10 year survival 60%. The cause of death of the Mitral Regurgitation patient is cardiac failure with Left Ventricular Dysfunction is about 60-70%. For this moment, there has not been any research of measuring left ventricle function after MVR in Indonesia.*

Goal : *To analyze the recovery function of left ventricle after MVR from LVEF, ESD, transverse diameter heart myocyte.*

Methods : *A pre and post test design of the 3rd and 4th grade Mitral Regurgitation in Cardiac Surgery in Dr. Kariadi Hospital Semarang in 2007-2008. The premiere and 6 months after MVR echocardiography was performed in Cardiac Centre Kariadi Hospital to evaluate LVEF and ESD. MVR and biopsy was done in the Operation Room Kariadi Hospital Semarang. Measurement of cardiac myocyte in micrometer was performed in Anatomy Pathology Department Kariadi Hospital*

Independent t-test was done to evaluate the differences between LVEF, ESD and transverse diameter of heart myocyte. Correlation test between transverse diameter of heart myocyte and LVEF with Pearson's Correlation test.

Results : *The mean of preoperation LVEF is $44,89 \pm 5,18$ % for the 3rd grade MR and $34,21 \pm 3,55$ % for the 4th grade MR, postoperation LVEF is $65,32 \pm 5,34$ % for the 3rd grade MR and $45,84 \pm 3,55$ % for the 4th grade MR, preoperation ESD is $43,00 \pm 4,20$ mm for the 3rd grade MR and $48,42 \pm 2,67$ mm for the 4th grade MR, myocyte diameter is $40,00 \pm 2,92$ uM for the 3rd grade MR and $47,00 \pm 5,23$ uM for the 4th grade MR. There is significantly difference between LVEF ($p < 0,0001$) and ESD ($p < 0,0001$) in the 3rd grade Mitral Regurgitation, LVEF ($p < 0,0001$) and ESD ($p < 0,0001$) in the 4th grade Mitral Regurgitation. There is intermediate negative correlation between diameter myocyte and LVEF with correlation coefficient $-0,406$ with $p = 0,012$.*

Conclusions: *There is significantly difference for LVEF ($p < 0,0001$) before and after MVR in the 3rd and 4th grade MR. There is significantly difference for ESD ($p < 0,0001$) before and after MVR in the 3rd and 4th grade MR. There is the difference of cardiac myocyte diameter between the 3rd and 4th grade MR. Intermediate negative correlation between diameter myocyte and post MVR LVEF.*

Key words : *Mitral Regurgitation, Left Ventricle Ejection Fraction, End Systolic Dimension, transverse diameter of cardiac myocyte.*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Regurgitasi Mitral adalah aliran darah balik dari ventrikel kiri ke atrium kiri oleh karena insufisiensi mitral^{1,2,3}. Di Amerika Serikat kejadian Regurgitasi Mitral (baik akut maupun kronik) terjadi sekitar 5 dari 10.000 orang. Penyakit degenerasi miksomatosa telah menggantikan kedudukan penyakit jantung rematik sebagai penyebab utama abnormalitas katup mitral. Di Indonesia penyebab terbanyak Regurgitasi Mitral adalah demam rematik yang meninggalkan kerusakan yang menetap, tetapi sekitar 30%-nya tidak mempunyai riwayat demam rematik yang jelas. Mortalitas dari Regurgitasi Mitral dalam *5 year survival* 80% dan *10-year survival* 60%. Secara keseluruhan mortalitas yang berkaitan dengan operasi penggantian katup mitral (*Mitral Valve Replacement = MVR*) berkisar antara 5% untuk 5-years survival dan 12% untuk 10-years survival. Adanya penyakit iskemik yang menyertai, seperti gangguan koroner akan meningkatkan resiko kematian sampai 16%. Regurgitasi mitral tidak berkaitan dengan jenis kelamin, dan usia. Regurgitasi Mitral dapat dikelompokkan menjadi kelompok menurut fraksi regurgitasinya dari ekokardiografi^{1,2,3,4}.

Pada pasien yang tidak diterapi, kematiannya disebabkan oleh gagal jantung yang progresif yaitu penurunan fungsi ventrikel kiri (*LVD=Left Ventricular Dysfunction*) (yang dapat diukur dari ekokardiogram) yaitu sekitar 60-70%. Sisanya penyebab kematiannya adalah karena emboli sistemik (20-30%), emboli pulmonal

(10%), dan infeksi sekitar 1-5%^{1,2,3}. Pada Regurgitasi Mitral, karena ditemukan ada *overload* pada ventrikel kiri^{5,6}, maka pada otot jantung ditemukan adanya dilatasi ventrikel kiri. Hipertrofi yang terjadi pada miosit akan mempengaruhi ukuran diameter transversal miosit^{5,6,7,8}.

Regurgitasi Mitral kronik akan terjadi proses adaptasi jantung terhadap kebocoran mitral. Kenaikan tekanan pada atrium kiri saat sistolik menyebabkan dilatasi atrium kiri. Pada saat diastolik, darah regurgitasi akan masuk ke ventrikel kiri bersamaan dengan *atrial stroke volume*, hal ini menyebabkan beban volume yang berlebihan pada ventrikel kiri, yang akhirnya menyebabkan dilatasi ventrikel kiri dan hipertrofi ventrikel kiri, yang diketahui sebagai faktor resiko terhadap terjadinya morbiditas dan mortalitas jantung. Gagal jantung dapat terjadi jika mekanisme kompensasi sudah terlampaui yang disebabkan oleh perburukan progresif dari Regurgitasi Mitral⁶.

Pada kasus Regurgitasi Mitral, terdapat kriteria kapan harus dilakukan operasi. Kriteria tersebut didasarkan pada *Guidelines ACC/AHA*. Di mana salah satu kriteria dilakukan operasi katup mitral adalah pasien dengan derajat disfungsi ventrikel kiri berat dan sedang-berat (derajat 3 dan 4) yang dilihat dari *Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)* 30% sampai 40%, dan atau *End Systolic Dimension (ESD)* lebih dari atau sama dengan 40mm. Apabila ada indikasi untuk operasi, maka dapat dilakukan dengan cara *repair* atau *replacement*. Karena pada saat ini ahli bedah jantung lebih mengerti tentang hubungan yang kompleks antara katup mitral dengan fungsi ventrikel kiri, maka teknik operasi penggantian katup yang

dipilih pada saat ini adalah teknik operasi dengan preservasi korda tendinea, sebab perlekatan antara muskulus papillaris dan *annulus fibrosus* merupakan faktor penting pada fungsi ventrikel kiri^{3,4,9,10}. Fungsi ventrikel kiri setelah operasi penting untuk dievaluasi, evaluasi ini dapat dilakukan dengan melihat parameter fungsi ventrikel kiri yaitu *LVEF* dan *ESD* dengan ekokardiografi.^{2-6,11-17}

Saat ini, di Indonesia belum ditemukan studi penelitian yang mengukur peningkatan fungsi ventrikel kiri setelah dilakukan operasi penggantian katup (*MVR=Mitral Valve Replacement*).

1.2. Perumusan masalah :

Dari uraian di atas dapat dapat dirumuskan suatu masalah yaitu :

1. Apakah ada perbedaan antara perubahan *LVEF* sebelum *MVR* dan setelah *MVR* pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga dan empat?
2. Apakah ada perbedaan antara perubahan *ESD* sebelum *MVR* dan setelah *MVR* pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga dan empat?
3. Apakah ada perbedaan antara ukuran diameter transversal miosit jantung pada masing-masing kelompok Regurgitasi Mitral ?
4. Apakah ada hubungan antara ukuran diameter transversal miosit otot jantung dengan perubahan *LVEF* pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga dan empat?

1.3. Tujuan penelitian :

Tujuan umum :

Menganalisis perbaikan fungsi dari ventrikel kiri setelah dilakukan *MVR*, dilihat dari perubahan *LVEF*, *ESD*, dan ukuran diameter transversal miosit jantung

Tujuan khusus :

1. Menganalisis perbedaan antara perubahan *LVEF* sebelum *MVR* dan setelah *MVR* pada penderita Mitral Regurgitasi derajat tiga dan empat.
2. Menganalisis perbedaan antara perubahan *ESD* sebelum *MVR* dan setelah *MVR* pada penderita Mitral Regurgitasi derajat tiga dan empat.
3. Menganalisis perbedaan antara ukuran diameter transversal miosit jantung pada masing-masing kelompok Regurgitasi Mitral .
4. Menganalisis hubungan antara ukuran diameter transversal miosit jantung dengan perubahan *LVEF* pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga dan empat.

1.4. Manfaat penelitian:

1. Dapat menyumbangkan informasi terhadap ilmu bedah jantung dan untuk mengetahui keberhasilan suatu pilihan teknik *MVR*.
2. Bila didapatkan hasil yang lebih baik, maka informasi hasil dari penelitian ini dapat dijadikan landasan penelitian bedah jantung lainnya.

1.5. Originalitas

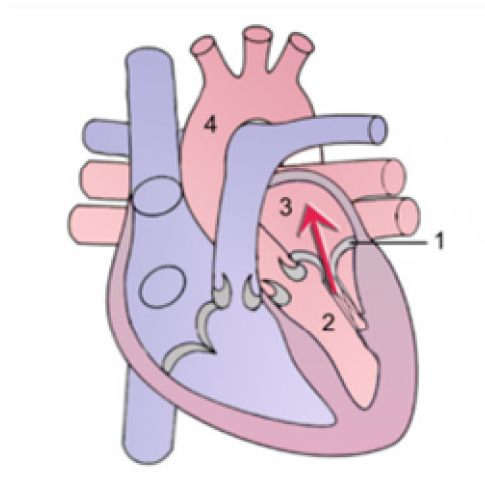
<p>Iyem, Sekuri <i>et al</i> <i>Asian Cardiovascular Thoracic Annals</i> 2007;15:459-462</p>	<p>Pasien dengan Stenosis Aorta murni atau Insufisiensi Aorta murni yang dilakukan <i>AVR</i>, diukur perbaikan remodelling geometri, regresi hipertrofi, dan peningkatan fraksi ejeksi ventrikel kiri 6 bulan setelah <i>AVR</i>.¹⁸</p>
<p>Bishay, Mc Carthy <i>et al</i> <i>European Journal of Cardio-thoracic Surgery</i>2000;17:213-221</p>	<p>Operasi katup mitral akan memberikan perbaikan simptomatis dan <i>survival benefit</i> pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri dan Regurgitasi Mitral.¹⁹</p>
<p>Laskey, Plappert <i>et al</i> <i>The Journal of Heart Valve Disease</i> 2007; 16:247-254</p>	<p>Pasien dengan Regurgitasi Mitral dilakukan evaluasi invasif dengan menggunakan <i>catheter-tip manometry</i> dan <i>M-mode echocardiography</i> dengan menganalisis hubungan <i>baseline end-systolic stress (ESS)</i> dan <i>end-systolic dimension (ESD)</i>²⁰</p>

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Regurgitasi Mitral

Regurgitasi Mitral (RM) ditandai dengan aliran darah balik yang abnormal dari ventrikel kiri ke atrium kiri. RM merupakan salah satu dari lesi katup jantung yang umum, tetapi dapat tanpa gejala sampai beberapa tahun. Penyebab yang paling umum adalah degenerasi miksomatosa, ruptur dari korda tendinea, penyakit kolagen vaskular, dan demam rematik^{1,2,3,5,6,7}.



Gambar-1. Regurgitasi Mitral (gambar skematik)

Selama sistolik, terjadi aliran balik dari ventrikel ke atrium kiri.

1 Katup Mitral, 2 Ventrikel kiri, 3 Atrium kiri, 4 Aorta

Katup mitral terdiri atas daun katup, anulus fibrosus, dan muskulus papilaris untuk menjaga daun katup agar tidak prolaps ke arah atrium, serta

korda tendinea yang menghubungkan daun katup dengan muskulus papilaris. Adanya disfungsi dari bagian-bagian katup ini, akan menyebabkan RM.

2.1.1. Penggolongan Berdasarkan Penyebab

Menurut penyebabnya dapat digolongkan menjadi :

RM Primer

yaitu penyakit yang menyerang katup mitral secara langsung. Penyebab RM primer antara lain :

- Degenerasi Miksomatosa pada katup mitral
- Penyakit jantung iskemi, penyakit arteri koroner.
- Endokarditis
- Penyakit vaskuler kolagen
- Penyakit Jantung Rematik
- Trauma

Penyakit degenerasi miksomatosa merupakan penyebab tersering di Amerika Serikat (lebih kurang 50% dari RM primer). Merupakan penyakit kolagen yang menyebabkan peregangan korda tendinea dan daun katup sehingga penutupan katup tidak sempurna.

Ischemic heart disease dapat menyebabkan RM karena kombinasi iskemik dan disfungsi dari muskulus papillaris, dan dilatasi ventrikel kiri. Dengan adanya

dilatasi ini akan terjadi pelebaran *annulus ring* yang menyebabkan *displacement* daun katup mitral.

RM sekunder.

Disebabkan oleh dilatasi ventrikel kiri sehingga terjadi pelebaran *annulus ring* yang menyebabkan *displacement* daun katup mitral. Dilatasi ini dapat disebabkan oleh dilatasi kardiomiopati, termasuk insufisiensi aorta.

2.1.2. Patofisiologi

Patofisiologi Regurgitasi Mitral dapat dibagi menjadi tiga fase yaitu :

Fase akut.

RM akut (yang dapat diakibatkan ruptur mendadak korda tendinea atau muskulus papillaris) dapat menyebabkan *volume overload* dari ventrikel dan atrium kiri. Hal ini karena setiap kali memompa darah, tidak hanya aliran darah ke arah aorta (*forward stroke volume*) saja yang dipompa, melainkan aliran regurgitasi ke arah atrium (*regurgitant volume*) juga dipompa. *Total stroke volume* ventrikel kiri merupakan kombinasi *forward stroke volume* dan *regurgitant volume*.

Pada keadaan akut *stroke volume* ventrikel kiri meningkat tetapi *forward cardiac output* menurun. Mekanisme yang menyebabkan total *stroke volume* meningkat dinamakan dengan Frank-Starling mechanism. *Regurgitant*

volume menyebabkan *overload volume* dan tekanan pada atrium kiri. Kenaikan tekanan ini akan mengakibatkan kongesti paru, karena drainase darah dari paru-paru terhambat.

Fase kronik terkompensasi.

Apabila RM timbulnya lama atau fase akut dapat teratasi dengan obat, maka individu ini akan masuk ke dalam fase kronik terkompensasi. Pada fase ini, ventrikel kiri mengalami hipertrofi yang eksentrik sebagai kompensasi peningkatan *stroke volume*. Individu dengan fase kronik terkompensasi biasanya tidak ada keluhan dan dapat melakukan aktifitas seperti biasa.

Fase kronik dekompensasi.

Seseorang mungkin dapat di dalam fase RM kompensasi selama beberapa tahun, tetapi dapat berkembang menjadi disfungsi dari ventrikel kiri yang merupakan ciri-ciri fase dekompensasi RM kronik. Sampai saat ini masih belum jelas mengapa dapat terjadi fase dekompensasi. Fase dekompensasi ditandai dengan *overload* kalsium pada miosit. Pada fase ini miokard ventrikel tidak dapat lagi berkontraksi secara kuat sebagai kompensasi *overload volume* pada RM, dan *stroke volume* ventrikel kiri akan menurun. Dengan keadaan ini akan terjadi kongesti vena pulmonalis. Pada fase ini akan terjadi dilatasi ventrikel kiri, yang berakibat dilatasi *annulus fibrosus* yang akan memperburuk derajat RM. Fraksi ejeksi meski lebih rendah dari fase akut dan kronik terkompensasi tetapi masih dalam kisaran normal (> 50%).

Gejala yang timbul pada RM tergantung dari fase mana dari penyakit ini. Pada fase akut gejala yang timbul seperti *decompensated congestive heart failure* yaitu : sesak nafas, *oedem pulmo*, *orthopnea*, paroksismal nokturnal *dispnoe*, sampai syok kardiogenik. Pada fase kronik terkompensasi mungkin tidak ada keluhan, tetapi individu ini sensitif terhadap perubahan volume intravaskuler^{1,2,3,5,6,7}.

2.2. Ekokardiografi pada Regurgitasi Mitral

Ekokardiogram umum digunakan untuk mengkonfirmasi diagnosis RM. *Color Doppler* melalui *Transthoracic Echocardiogram* (TTE) dapat melihat aliran darah dari ventrikel ke atrium selama sistolik. Faktor-faktor yang menentukan berat ringannya RM pada ekokardiografi adalah *systolic reversal of flow* pada vena pulmonalis dan pengisian ruang atrium oleh *regurgitant jet* RM^{2,14-16}.

2.2.1. Pengukuran Regurgitasi Mitral

Derajat beratnya RM dapat diukur dalam persentase dari *stroke volume* ventrikel kiri yang mengalir balik ke atrium kiri (*regurgitant fraction*). Teknik pengukuran *regurgitant fraction* dengan ekokardiografi adalah menentukan aliran maju (*forward flow*) dari atrium ke ventrikel kiri selama diastolik, dibandingkan dengan aliran keluar dari ventrikel kiri melalui katup aorta pada saat sistolik. Metoda ini diasumsikan tidak adanya insufisiensi katup aorta.

Rumus *Regurgitant fraction* adalah sebagai berikut :

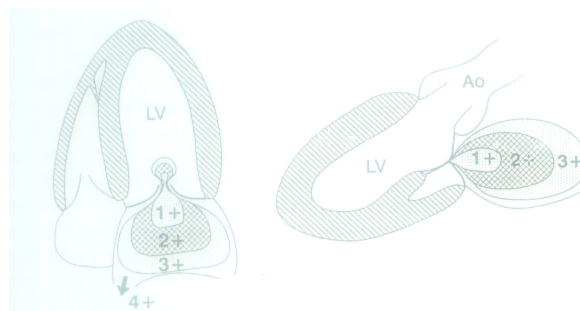
$$\frac{\text{Aliran maju yang melewati katup mitral} - \text{aliran yang melalui katup aorta}}{\text{Aliran maju yang melewati katup mitral}}$$

2.2.2. Derajat Regurgitasi Mitral

Tabel-1. Derajat regurgitasi mitral.

Derajat Regurgitasi Mitral		
Derajat Regurgitasi Mitral	Fraaksi Regurgitasi	<i>Regurgitant Orifice area</i>
Derajat 1 (Ringan)	< 20 persen	
Derajat 2 (Sedang)	20 - 40 persen	
Derajat 3 (Sedang-Berat)	40 - 60 persen	
Derajat 4 (Berat)	> 60 persen	> 0.3 cm ²

Metoda lain untuk mengukur RM adalah menentukan luas daerah regurgitasi pada katup. Hal ini disebut dengan *regurgitant orifice area* yang berhubungan dengan defek pada katup mitral².



Gambar 2. Pemetaan aliran Regurgitasi Mitral secara semikuantitatif. Regurgitasi Mitral derajat 4 berhubungan dengan terjadinya aliran balik sistolik pada vena pulmoner

2.3. Ekokardiografi fungsi ventrikel kiri

2.3.1 Teknik Standar

Dua teknik standar digunakan untuk menilai fungsi sistolik ventrikel kiri :

- Menggunakan fungsi ventrikel kiri secara global, digunakan ketika terdapat disfungsi ventrikel kiri sebagai satu ruang (contoh pada regurgitasi aorta atau mitral)
- Menentukan fungsi regional ventrikel kiri, digunakan ketika terdapat abnormalitas fungsi kontraksi segmen miokard (pada penyakit jantung koroner)

2.3.2. Fungsi global

Yang dimaksud dengan fungsi global ventrikel kiri adalah fungsi sistolik sebagai ekspresi kemampuan pompa seluruh miokard jantung kiri. Fungsi ini dalam hemodinamika ekokardiografi dapat diukur dari beberapa parameter meliputi fraksi ejeksi (*Ejection fraction, EF*), fraksi pemendekan (*fractional shortening, FS*), pemendekan miokard sirkumferensial (*myocardial velocity of circumferential fibre, mVcf*), isi sekuncup dan curah jantung. Dari parameter tersebut, yang paling sering digunakan dalam klinik adalah *EF* dan *FS*.

Evaluasi fungsi sistolik global dimulai dengan pemeriksaan ekokardiografi 2-D secara *real time*. Bagi ekokardiografer yang berpengalaman, fungsi sistolik global yang diekspresikan sebagai fraksi ejeksi, biasanya dimulai secara visual pada potongan sumbu panjang dan

pendek yang dikombinasikan. Hal ini dimungkinkan oleh karena pengalaman empiris dari sejumlah ekokardiografi yang telah dibuat oleh operator berpengalaman. Cara ini mudah dan dapat dipercaya untuk keperluan klinis sehari-hari. Perhitungan fraksi ejeksi secara akurat digunakan rumus berikut :

$$EF = \frac{EDV-ESV}{EDV} \times 100\%$$

Di mana, *EDV* adalah volume akhir diastolik dan *ESV* adalah volume akhir sistolik.

Fraksi ejeksi mewakili isi sekuncup sebagai persentase dari volume akhir diastolik ventrikel kiri. Dua teknik yang diterima umum untuk menentukan fraksi ejeksi yang pertama, teknik volumetrik yang menggunakan volume sistolik dan diastolik ventrikel kiri yang ditentukan oleh penelusuran interaktif (*interactive tracing*) pada endokard ventrikel kiri atau deteksi pinggir endokard secara otomatis pada ekokardiografi 2-D. Perhitungan biasanya dibuat dari penampang apikal ortogonal. Kebanyakan instrumentasi dapat menghitung volume dengan menggunakan metode Simpson dan menggunakan rumus diatas. Kedua, metode yang disederhanakan untuk menentukan fraksi ejeksi melalui rekaman *M-mode*.

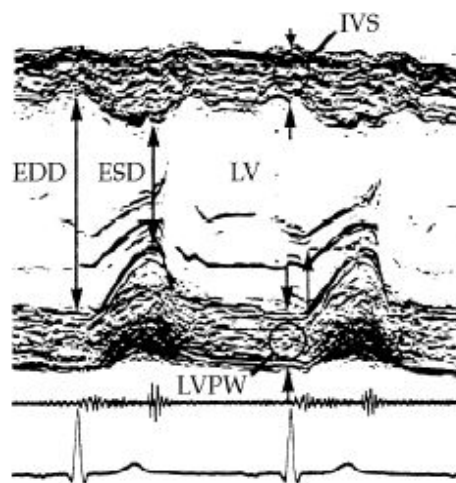
Terdapat tiga syarat yang harus diperhatikan dalam menggunakan rumus fraksi ejeksi dari *M-mode*. Pertama, *M-mode* harus diperoleh dari potongan sumbu pendek setinggi otot papilaris atau korda tendinea di mana kursor diletakkan tepat membagi dua bidang ventrikel kiri . Kedua, ventrikel

kiri tidak mengalami gangguan gerakan dinding regional seperti pada penyakit jantung koroner, kecuali bila kelainan gerakan dinding bersifat global. Syarat terakhir adalah jantung tidak mengalami gangguan gerakan septum interventrikular akibat kelebihan beban volume *RV* seperti pada stenosis mitral, regurgitasi trikuspid, dan *ASD*.

Rumus fraksi ejeksi dengan metode *M-mode* memerlukan dimensi akhir-sistolik dan akhir-diastolik ventrikel kiri pada sumbu pendek.

$$EF = \frac{EDD^2 - ESD^2}{EDD^2} \times 100\% \quad (\text{Persamaan 1})$$

di mana, *EDD* adalah dimensi akhir-diastolik dan *ESD* adalah dimensi akhir-sistolik.



Gambar-3. Ekokardiografi, menilai *EDD* dan *ESD*

Dalam keadaan kelainan gerak dinding regional, artinya pada segmen tertentu saja terjadi dissinergik (*abnormal wall motion*) di mana besarnya

nilai koreksi tergantung dari derajat dissinergik. Koreksi rumus EF dari M - $mode$ pada keadaan dissinergik adalah sebagai berikut :

$$EF_c = (\% AD^2) + [(1 - \% AD) (\%AL)] \text{ (Persamaan 2)}$$

Di mana, $\% AD^2$ adalah fraksi pemendekan dari kuadrat sumbu pendek (persamaan 1) ; $\% AL$ adalah perkiraan visual fraksi pemendekan pada sumbu panjang ventrikel, bila kontraktilitas apeks LV normal nilai $\% AL$ tersebut adalah 15%; bila hipokinetik 5%; akinetik 0%; apeks diskinetik ringan -5%; dan apeks aneurisma -10%

Fraksi pemendekan (FS) adalah persentase perubahan pada dimensi rongga ventrikel kiri saat kontraksi sistolik dan merupakan parameter yang sering digunakan untuk mengekspresikan fungsi sistolik. Persamaan di bawah ini dapat diterapkan pada ekokardiografi M - $mode$ dan 2-D.

$$FS = \frac{LVED - LVES}{LVED} \times 100\%$$

Di mana, $LVED$ adalah dimensi akhir-diastolik ventrikel kiri dan $LVES$ adalah dimensi akhir-sistolik ventrikel kiri. FS dalam satuan persen .

2.3.3. Fungsi regional

Analisis gerakan dinding regional pada ventrikel kiri merupakan dasar dalam menentukan tingkat kontraktilitas setiap segmen miokard. Yang dimaksud dengan fungsi regional adalah fungsi kontraksi segmen per segmen ventrikel kiri yang direpresentasikan sebagai kemampuan kontraksi segmen itu

sendiri. Hal ini terkait dengan kelainan pasokan darah pada area atau zona miokard tertentu sebagai akibat dari penyakit jantung koroner yang mengakibatkan iskemik atau infark miokard. Dalam kaitan dengan fungsi regional harus dipahami hubungan anatomis masing-masing segmen ventrikel kiri dan pembuluh darah koroner. Ventrikel kiri dibagi dalam tiga bagian : basal, mid dan apikal yang dibagi lagi menjadi total 16 segmen. Bagian basal dan mid dibagi menjadi 6 segmen dan apikal menjadi 4 segmen (lihat bab jantung normal)

Semakin tinggi skor, semakin berat kelainan gerakan dinding. (1 = normal, 2 = hipokinesis, 3 = akinesis, 4 = diskinesis, 5 = aneurisme). Indeks skor gerakan dinding (*wall motion score index, WMSI*) dihitung dari penjumlahan skor tiap-tiap segmen dibagi dengan jumlah segmen yang dievaluasi. *WMSI* mencerminkan luas kelainan gerakan dinding regional secara global. Karena kerumitan dan subyektivitas penilaian gerakan dinding, kontaktilitas, serta interaksi global dan regional, penilaian *WMSI* membutuhkan ekokardiografer yang sangat berpengalaman^{2-6,12-17} .

2.4. Operasi Katup Mitral

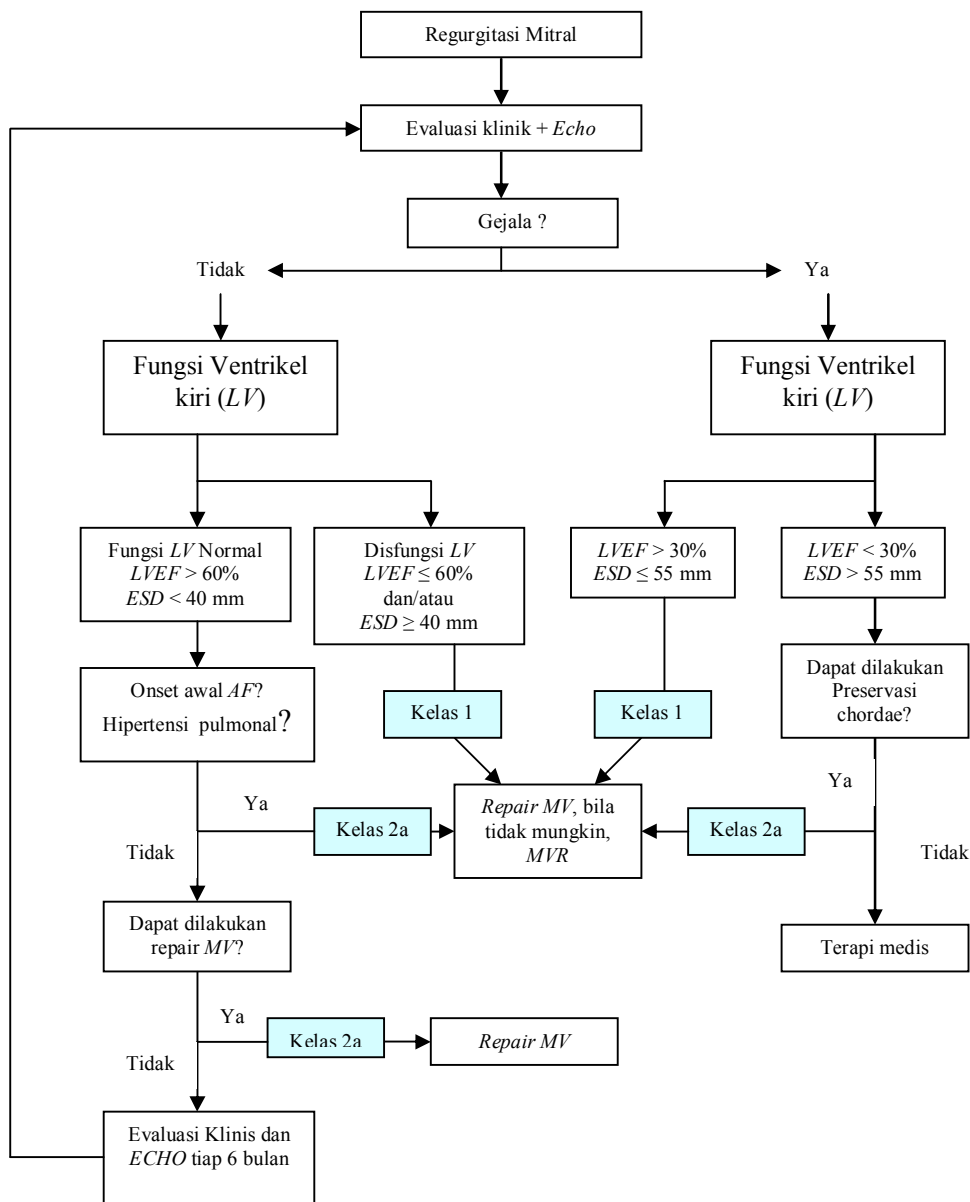
2.4.1. Indikasi operasi

Indikasi untuk operasi katup mitral berdasarkan pada *guidelines* yang dikeluarkan oleh *American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA)* tahun 2006. Ada pun kriteria tersebut salah satunya adalah kelas 1,

yaitu bahwa operasi katup mitral bermanfaat untuk pasien RM kronik asimtomatik yang berat dan disfungsi ventrikel kiri sedang sampai berat dengan ejeksi fraksi 30% - 60%, dan atau *ESD* lebih dari atau sama dengan 40mm. (*Level of Evidence B*)⁹

Sedangkan *flowchart* untuk kapan dilakukan terapi medikasi, *repair*, atau penggantian katup dapat dilihat di bawah ini ⁹

Flowchart penatalaksanaan pada penderita dengan Regurgitasi Mitral



2.4.2. Teknik Operasi standar MVR dg preservasi korda tendinae

2.4.2.1. Anatomi katup mitral

Katup mitral terdiri dari daun katup, *annulus*, korda tendinea, muskulus papillaris, dan ventrikel kiri.

Daun katup

Katup mitral mempunyai dua buah daun, yaitu daun anterior (*aortic*) dan posterior (*mural*). Daun katup melekat pada *annulus* mitral dan muskulus papillaris melalui korda tendinea. Daun katup mitral anterior secara langsung melanjut dengan *fibrous skeleton* jantung. Daun katup mitral anterior menduduki sekitar 35%-45% dari keliling *annulus*, daun ini lebih mudah diidentifikasi daripada daun posterior.

Daun katup *posterior* berbentuk empat persegi panjang. Tepi bebas dari daun *posterior* mempunyai dua tonjolan yang bervariasi atau celah yang membagi daun *posterior* menjadi 3 *scallop* yaitu : *scallop medial* (terbesar), *scallop posteromedial*, dan *scallop anterolateral*. Korda yang berbentuk kipas melekat di antara masing-masing *scallop posterior*. Gerak daun katup *posterior* lebih terbatas daripada *anterior*, meskipun kedua daun katup mitral mempunyai peran yang penting pada penutupan katup.

Permukaan katup mitral dibagi menjadi 3 zona, berdasarkan *insersi* korda dan kedudukan daun katupnya. Zona kasar adalah tepi daun *anterior* dan *posterior*. Zona ini merupakan zona kontak selama sistolik. Zona halus (*clear zone*) adalah tepi dari zona kasar dan merupakan badan

dari daun katup, dan bagian ini yang menahan darah masuk ke atrium. Zona basal merupakan daerah antara *clear zone* dan *annulus*, dan merupakan *insersi* dari korda tendinea basal (*tertiary chordae*), yang berasal secara langsung dari *trabekula* ventrikel kiri. Zona basal hanya terdapat pada daun katup *posterior*.

Annulus

Annulus mitral merupakan tempat perlekatan serabut otot atrium dan ventrikel. *Annulus* adalah fleksibel dan akan terjadi penurunan ukuran diameter sekitar 26%. Bentuk lubang katup juga berubah-ubah dari bentuk elips selama sistolik dan sirkuler pada waktu diastolik, fleksibilitas ini dapat meningkatkan penutupan katup pada saat sistolik dan pembukaan katup pada saat diastolik. *Annulus* pada bagian posterior lebih fleksibel, dan secara klinis, dilatasi *annulus* lebih banyak di posterior dengan RM.

Arteri koronaria sirkumfleksa berada di sekitar *annulus* mitral di daerah atrioventrikuler posterior. Sedangkan sinus koronaria berada di sebelah *medialnya*. Arteri yang menuju nodus *atrioventrikulare* merupakan cabang dari arteri koronaria *dextra*, berjalan paralel dan dekat dengan *annulus* di bagian daun katup *anterior* dekat dengan komisura *posteromedial*.

Korda tendinea

Korda tendinea merupakan serabut *fibroconective tissue* yang melekat pada daun katup mitral dan otot papillaris pada dinding ventrikel kiri. Sebelum melekat pada daun, biasanya terbagi dan saling berhubungan. Korda dibagi menjadi korda primer, sekunder, dan tersier. Korda primer melekat langsung pada tepi daun katup, untuk menjaga agar daun katup tidak prolaps. Korda sekunder melekat pada permukaan ventrikel katup pada peralihan *rough* dan *clear zone*, korda ini membantu fungsi ventrikel. Korda tersier hanya ada pada daun katup *posterior*, yang muncul dari *trabekula* ventrikel dan melekat pada permukaan ventrikel daun katup dekat dengan *annulus*.

Otot papillaris

Otot papillaris *anterolateral* dan *posteromedial* masing-masing mensuplai kordae pada masing-masing daun katup. Otot papillaris *anterolateral* menerima aliran darah dari arteri koronaria *anterior desenden* dan cabang *marginal* arteri sirkumfleksa *sinistra*. Otot papillaris *posteromedial* mendapat aliran darah dari arteri sirkumfleksa *sinistra*, atau cabang *distal* dari arteri koronaria *dextra*. Karena aliran darah hanya berasal dari satu cabang, maka *infark* pada otot papillaris *posteromedial* paling sering terjadi.

Ventrikel kiri

Dinding *posterior* ventrikel kiri dan otot papillaris mempunyai peran penting dalam penutupan daun katup dan kompetensi katup. Otot papillaris berjajar paralel terhadap dinding ventrikel dan melekat pada tepi bebas daun katup melalui perantaraan korda. Dilatasi ventrikel mempengaruhi *alignment* dan ketegangan dari otot papillaris dan kompetensi katup^{22,23}.

2.4.2.2. Operasi katup mitral

Memaparkan katup mitral.

Pemaparan dari katup mitral selama operasi sangat penting. Cara lama untuk operasi katup adalah dengan *median sternotomi*. Setelah *median sternotomi*, *perikardium* dibuka sedikit ke arah kanan dari *median* dan bagian kanan *perikardium* disematkan ke *drapes* dengan sedikit tegangan. *Bypass cardiopulmoner* dilakukan dengan *bicaval cannulation*, dan jantung dihentikan dengan *antegrade* dan *retrograde cardioplegia*. Kemudian *kardioplegia* darah diberikan secara *intermittent*. Vena cava *superior* dan *inferior* dimobilisasi. Kemudian dipasang torniket mengelilingi vena cava *inferior* dan ditarik ke arah kaki penderita, hal ini akan mengangkat bagian jantung sebelah kanan.

Untuk mengurangi kemungkinan embolisasi *trombus*, atrium kiri tidak dimanipulasi sampai dipasang *cross-clamp aorta*. Lapangan operasi ditiup dengan CO₂ 6L/menit. Atrium kiri diinsisi paralel pada celah intraatrial.

Insisi diperluas ke sebelah belakang vena cava *superior* dan diperluas sampai di bawah vena cava *inferior*. Kemudian lapangan operasi diperluas dengan menggunakan retraktor khusus.

Pemaparan dari otot papillaris dan komisura *anterolateral* mungkin memerlukan manuver tambahan. Pemaparan otot papillaris *posteromedial* difasilitasi dengan meletakkan *sponge* antara *diafragma* dan permukaan *diafragma* ventrikel kiri. Penekanan secara pelan-pelan ke arah ventrikel kanan akan memperluas komisura *anterolateral* untuk penjahitan *anuloplasti*.

MVR dengan preservasi perlekatan korda ke annulus posterior

Pada teknik ini *central core* daun katup *anterior* direseksi, tepi bebas daun katup *anterior* tidak dipisahkan dan diikatkan pada bagian *posterior annulus*. Kemudian baru dilakukan pemasangan katup prostetik^{10,11}.

2.4.2.3. Biopsi Miokard

Sekarang ini, biopsi jantung sudah dapat dikerjakan untuk pemeriksaan histomorfologi, imunohistologi, dan biologi molekular. Hal ini dilakukan untuk membedakan kardiomiopati primer atau sekunder atau untuk membuktikan suatu kecurigaan suatu proses inflamasi jantung. Untuk menjawab suatu pertanyaan klinis pada penderita dengan penyakit katup, biopsi ini sangatlah menolong untuk mengetahui mekanisme adaptasi jantung akibat *chronic volume* atau *pressure overload*^{10,11,21}.

2.5. Hipertrofi miokard

Miosit kardium merupakan sel yang sudah mengalami diferensiasi akhir, sehingga kehilangan kemampuannya untuk membelah. Pada keadaan normal, hiperplasia tidak akan terjadi. Peningkatan beban mekanik akan menyebabkan kenaikan komponen subseluler yang akan berakibat meningkatnya ukuran sel (hipertrofi). Kenaikan aktifitas mekanik pada *overload* tekanan dan volume atau signal-signal trofik (seperti hipertiroidisme yang menstimulasi reseptor beta adrenergik) meningkatkan sintesis protein akan meningkatkan jumlah protein pada tiap sel, jumlah sarkomer dan mitokondria, ukuran dan besar dari miosit dan pada akhirnya meningkatkan ukuran dari jantung.

Hipertrofi yang terjadi bervariasi tergantung penyebab yang mendasarinya. Berat jantung normal bervariasi antara 350-600 gram. Pada hipertensi 400-800 gram (2-3x normal), pada Regurgitasi Mitral atau dilatasi kardiomiopati berkisar 600-1000 gram (3x/lebih berat normal). Gambaran hipertrofi sesuai dengan penyebab stimulusnya. Pada *pressure overloaded ventricles* akan terlihat sebagai *concentric hypertrophy* ventrikel kiri dengan peningkatan ketebalan dinding yang akan menurunkan diameter ruang ventrikel. Pada *pressure overloaded ventricles* deposisi sarkomer predominannya adalah paralel sepanjang aksis sel akan melebar tetapi tidak memanjang.

Pada *volume overloaded* stimulasi deposisi sarkomer dan panjang sel (juga lebarnya) meningkat. Jadi *volume overloaded hypertrophy* khas ditandai dengan dilatasi dan peningkatan diameter ventrikel. Pada *volume overloaded* otot dan dinding menebal sebanding dengan diameter ruang ventrikel.

Hipertrofi jantung juga mempengaruhi beberapa perubahan secara morfologi dan transkripsional. Pada *overload* hemodinamik yang lama, ekspresi gen akan berubah, menjadi *re-ekspresi* bentuk sintesis protein yang analog dengan yang terlihat pada pertumbuhan jantung anak; perubahan lain adalah terjadinya keadaan yang analog dengan saat terjadinya mitosis pada proliferasi normal sel. Mediator awal dari hipertrofi adalah *immediate-early genes* (*c-fos*, *c-myc*, *c-jun*, *EGR1*). Terjadi juga *upregulation* atau re-ekspresi dari bentuk embrionik protein kontraktil, yaitu β -*myosin heavy chain*, *ANP*, dan kolagen. Peningkatan ukuran miosit yang terjadi pada hipertrofi jantung biasanya disertai penurunan densitas kapiler, peningkatan jarak interkapiler, dan deposisi jaringan fibrous. Pada akhirnya peningkatan massa otot akan meningkatkan kebutuhan metabolik dan kenaikan ketegangan dinding, yang akan meningkatkan konsumsi oksigen jantung.

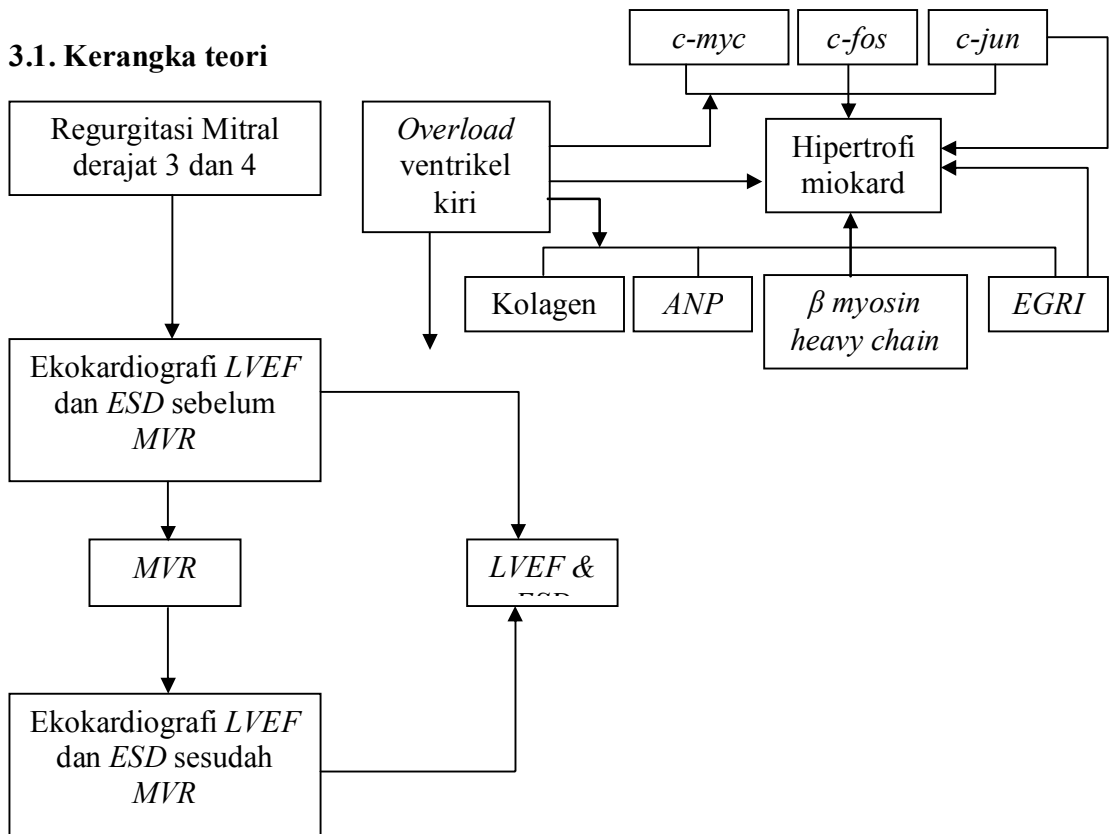
Struktur biokimia dan molekuler dari kegagalan kontraksi pada berbagai kasus belum jelas. Perubahan molekuler dan selular yang terjadi pada hipertrofi jantung yang dipicu oleh peningkatan fungsi mungkin

mempunyai kontribusi pada perkembangan ke arah gagal jantung. Protein yang berkaitan terhadap elemen kontraktil, *excitation-contraction coupling* dan pemakaian energi mungkin berubah secara signifikan selama adanya produksi *isoform* yang berbeda yang mempunyai fungsi kurang dari normal. Perubahan kalsium intraseluler juga mempunyai kontribusi pada kegagalan kontraksi dan relaksasi. Hilangnya miosit karena apoptosis juga memberi kontribusi pada disfungsi miokard yang progresif.

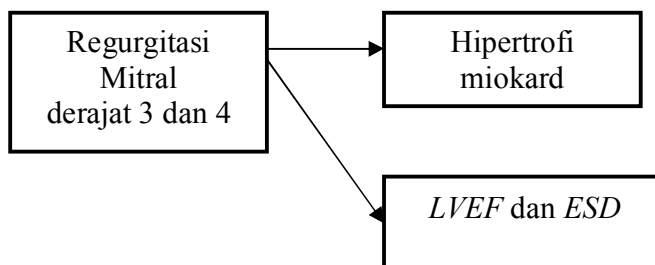
Ukuran diameter transversal miosit normal adalah sekitar 15 μm . Bila lebih dari 40 μm disebut hipertrofi yang ekstensif^{24,25}.

BAB 3

KERANGKA TEORI



3.2. Kerangka konsep :



3.3. Hipotesis :

1. Terdapat perbedaan antara perubahan *LVEF* sebelum *MVR* dan setelah *MVR* pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga dan empat.
2. Terdapat perbedaan antara perubahan *ESD* sebelum *MVR* dan setelah *MVR*. pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga dan empat
3. Terdapat perbedaan antara ukuran diameter transversal miosit jantung pada masing-masing kelompok Regurgitasi Mitral .
4. Mengetahui hubungan antara ukuran diameter transversal miosit jantung dengan perubahan *LVEF* pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga dan empat.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Ruang Lingkup

- Bedah Jantung FK UNDIP – RSDK Semarang
- Kardiologi FK UNDIP – RSDK Semarang
- Bagian Patologi Anatomi FK UNDIP – RSDK Semarang

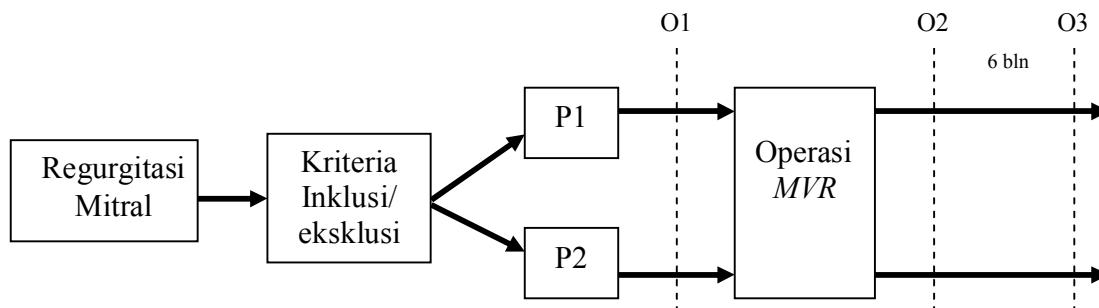
4.2. Waktu dan lokasi penelitian

Penelitian dan pengumpulan data dilakukan dari penderita yang datang ke Instalasi Bedah Jantung RS Dr. Kariadi Semarang tahun 2007-2008. Pemeriksaan Ekokardiografi dilakukan di bagian Kardiologi RS. Dr. Kariadi-Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang, sedangkan operasi bedah jantung terbuka dilakukan di Instalasi Bedah Sentral RS. Dr. Kariadi Semarang - Fakultas Kedokteran UNDIP. Pengukuran diameter transversal miosit jantung dilakukan dibagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNDIP.

4.3. Rancangan penelitian :

Penelitian ini merupakan penelitian *pre test and post test design*

Skema rancangan penelitian adalah sebagai berikut:



P1 = Penderita Mitral Regurgitasi derajat 3

P2 = Penderita Mitral Regurgitasi derajat 4

O1 = Observasi terhadap *LVEF* dan *ESD* sebelum operasi *MVR*

O2 = Observasi terhadap ukuran diameter transversal miosit jantung dengan biopsi

O3 = Observasi terhadap *LVEF* dan *ESD* 6 bulan sesudah operasi *MVR*.

4.4. Sampel penelitian

Penderita Regurgitasi Mitral yang dikelola di bagian Bedah Jantung Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang.

Kriteria Inklusi :

- Penderita Dewasa (umur > 14 tahun)
- Penderita dengan Regurgitasi Mitral derajat 3 dan 4 yang memenuhi kriteria *ACC/AHA* untuk dilakukan *MVR*.

Kriteria Eksklusi :

- Penderita *Ischemic Heart Disease*

- Penderita dengan *Atrial Fibrilasi (AF)* adalah suatu keadaan dimana banyak terdapat daerah *reentry* atau banyaknya fokus didalam atrium.
- Penderita dengan *Mitral Stenosis (MS)* adalah obstruksi aliran darah antara atrium kiri dan ventrikel kiri disebabkan oleh fungsi katub mitral.
- Penderita dengan *Aorta Insufisiensi (AI)* adalah suatu keadaan yang tidak mencukupi atau tidak memadai untuk melaksanakan beban yang diberikan.
- Penderita dengan *Aorta Stenosis (AS)* adalah suatu obstruksi aliran darah dari ventrikel kiri ke aorta. Stenosis dapat terjadi pada katub, diatas katub (supravalvular), atau dibawah katub (subvalvular) ¹²

Besar sampel menurut WHO dengan *Two- Sample Situation* ²⁶ :

$$n1 = n2 = \frac{Z_{1-\alpha}^2 [P1(1-P1)+P2(1-P2)]}{d^2}$$

$Z_{1-\alpha}$ dengan *Confident Interval 95%* = 1,96

d = tingkat ketepatan absolut = 0,25

$[P1(1-P1)+P2(1-P2)] = V = 0,304$

sehingga pada tabel *Sample size for confidence level 95%* didapatkan jumlah n masing-masing kelompok perlakuan adalah 19 sampel, hal ini berarti untuk 2 kelompok perlakuan, dibutuhkan $2 \times 19 = 38$ sampel.

Populasi target: penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga dan empat yang menjalani operasi MVR di Instalasi Bedah Jantung RSDK Semarang pada tahun 2007-2008.

Sampling : *consecutive* sampling

4.5. Aspek Etika

Biopsi jantung pada saat ini sudah lazim dan sangat aman dalam pelaksanaannya. Biopsi jantung juga tidak akan menimbulkan masalah atau komplikasi yang berbahaya. Biopsi dilakukan pada waktu operasi *MVR* dengan menggunakan *bioptome* pada miokard ventrikel kiri, kemudian *bioptome* diarahkan pada miokard, *forcep* dibuka, *bioptome* didorong ke arah miokard dan *forcep* ditutup. Hasil biopsi disimpan dalam botol berisi 4% *paraformaldehyde* dalam 0,1M *phosphate-buffered saline (PBS)*. Setelah itu, pasien dimonitor dengan EKG ²¹ .

4.6. Variabel penelitian

4.6.1. Variabel bebas

Sebagai variabel bebas adalah: nilai *LVEF* , nilai *ESD* dan ukuran diameter transversal miosit sebelum *MVR*

4.6.2. Variabel tergantung

Sebagai variabel tergantung adalah : nilai *LVEF* dan nilai *ESD* sesudah *MVR*

4.6.3. Definisi operasional

1. Perubahan nilai *LVEF* diukur dengan ekokardiografi *Doppler*. Diukur pada saat sebelum operasi *Mitral Valve Replacement (MVR)* dan 6 bulan setelah operasi *MVR* kemudian dicari nilai selisihnya. (Skala Numerik)
2. Perubahan nilai *ESD* diukur dengan ekokardiografi *Doppler*. Diukur pada saat sebelum operasi *Mitral Valve Replacement (MVR)* dan 6 bulan setelah operasi *MVR* kemudian dicari nilai selisihnya. (Skala Numerik)
3. Ukuran diameter transversal miosit jantung dengan cara biopsi dari otot dinding ventrikel kiri. Kemudian dilakukan pengecatan *Hematoxylene-Eosin*. Dilihat dibawah mikroskop dengan pembesaran 400x, diukur diameter transversal miosit dengan menggunakan mikrometer (dalam satuan mikrometer) pada 10 miosit kemudian hasilnya dirata-rata. Dilakukan pada 10 lapangan pandang dan hasilnya dirata-rata ulang. (Skala Numerik)
 Cara pengambilan 10 lapangan pandang dimulai dari sudut kanan atas, sudut kiri atas, sudut kanan bawah, sudut kiri bawah, sentral, atas tengah kanan dan kiri, bawah tengah kanan dan kiri, tengah sebelah kanan dan kiri²¹.

4.7. Sampel, alat, dan prosedur penelitian

4.7.1 Sampel untuk perlakuan

Sampel sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

4.7.2. Bahan dan alat

Bahan untuk standar operasi jantung terbuka yang dipergunakan adalah :

- Bahan standar operasi jantung terbuka

Bahan untuk pemeriksaan histopatologi rutin

- a. Fosfat *buffer* formalin 10%
- b. Alkohol 70%, 80%, 96%, absolut
- c. Xylol
- d. Parafin cair (*Histoplast*)
- e. Albumin dan *Poly-L-Lysine*
- f. Bahan pengecatan Hematoksin-Eosin (HE)
- g. Canada balsam dan Entelan

Alat yang dipergunakan adalah :

Diagnostik :

- Ekokardiografi *Doppler*.
- *Blood Gas Analyzer unit*
- *Spectrum Analyzer* untuk pemeriksaan darah rutin

Operatif :

- *Prothese* katup
- Peralatan standard operasi jantung terbuka

Alat yang dipergunakan untuk pemeriksaan histopatologi :

- a. *Digital Tissue Processor Leica^R*
- b. *Tissue Blocking Leica^R EG-1160*
- c. Inkubator suhu 56⁰ C *Memmert^R*

- d. Mikrotom *Leica^R RM-2135*
- e. *Auto Stainer Leica-XL^R*
- f. Kaca obyek dan kaca penutup
- g. Unit *Multi Head Microscope Olympus^R*
- h. *Nikon^R Digital Net Camera DN 100 + SD Card*
- i. 1 Unit Personal Computer *Intel Pentium^R Processor*

4.7.3. Prosedur pembuatan preparat histopatologi

a. Fiksasi

Potongan otot jantung dimasukkan dalam larutan formalin *buffer* (larutan formalin 10% dalam *buffer Natrium Phosphat* sampai mencapai pH 7,0). Setelah fiksasi selesai, jaringan dimasukkan dalam larutan aquadest selama 1 jam untuk proses penghilangan larutan fiksasi.

b. Dehidrasi

Potongan otot jantung dimasukkan dalam alkohol konsentrasi bertingkat. Jaringan menjadi lebih jernih dan transparan. Jaringan kemudian dimasukkan dalam larutan alkohol-xylol selama 1 jam dan kemudian larutan *xylol* murni selama 2 x 2jam.

c. Impregnasi

Jaringan dimasukkan dalam *paraffin* cair selama 2x2 jam.

d. *Embedding* .

Jaringan ditanam dalam *paraffin* padat yang mempunyai titik lebur 56-58⁰C, ditunggu sampai *paraffin* padat. Jaringan dalam *paraffin* dipotong

setebal 4 mikron dengan mikrotom. Potongan jaringan ditempelkan pada kaca obyek yang sebelumnya telah diolesi polilisin sebagai perekat. Jaringan pada kaca obyek dipanaskan dalam inkubator suhu 56-58⁰C sampai *paraffin* mencair.

e. Pewarnaan jaringan dengan H&E

Secara berurutan jaringan pada kaca obyek dimasukkan dalam:

- | | | | |
|--------------------------------------|-----------|------------------|----------|
| 1. <i>Xylol</i> | 1 menit | 11. Air | 15 detik |
| 2. <i>Xylol</i> | 2 menit | 12. Alkohol 80% | 15 detik |
| 3. <i>Xylol</i> | 2 menit | 13. Alkohol 96% | 30 detik |
| 4. Alkohol 100% | 2 menit | 14. Alkohol 100% | 45 detik |
| 5. Alkohol 96% | 2 menit | 15. <i>Xylol</i> | 1 menit |
| 6. Alkohol 70% | 1 menit | 16. <i>Xylol</i> | 1 menit |
| 7. Air | 1 menit | | |
| 8. Mayer HE | 7,5 menit | | |
| 9. Air | 7,5 menit | | |
| 10. Eosin (0,5%)–alkohol–asam asetat | 1 menit | | |

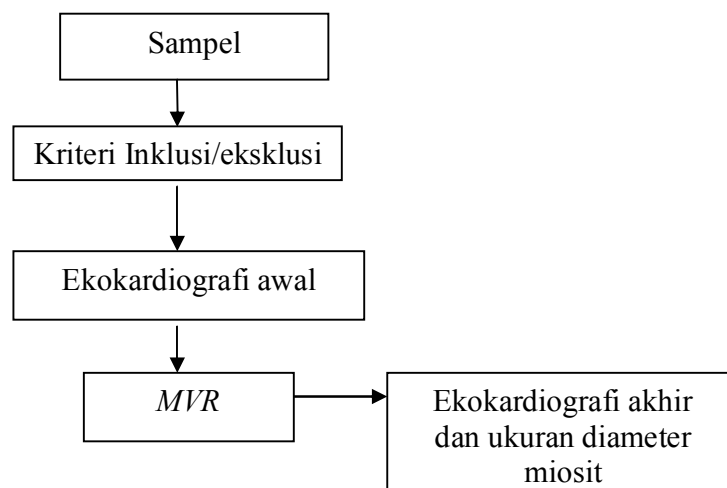
4.7.4. Prosedur operasi *MVR*

Sesuai dengan prosedur operasi yang telah dikemukakan pada Bab 2.

4.8. Pelaksanaan penelitian

Penderita yang datang setelah masuk kriteria inklusi dan tidak masuk dalam kriteria eksklusi dimasukkan sebagai subyek penelitian. Dilakukan pemeriksaan ekokardiografi dan pemeriksaan rutin persiapan operasi, dilakukan operasi *MVR* dengan preservasi korda tendinea. Setelah 6 bulan dilakukan pemeriksaan ekokardiografi ulang.

4.9. Alur kerja



5.0. Analisis data

Setelah data terkumpul dilakukan *data cleaning*, *coding* dan tabulasi. Analisa data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Pada analisa deskriptif nilai *LVEF*, *ESD*, dan ukuran diameter miosit disajikan dalam bentuk tabel rerata, *SD*, *median*, dan grafik garis.

Pada variabel *LVEF* dan *ESD*, data yang didapat mempunyai distribusi yang normal dan homogen, maka dilakukan uji delta dengan *Independent T-test*. Uji beda pada ukuran diameter transversal miosit jantung dilakukan dengan *Independent T-test* oleh karena data terdistribusi normal. Uji korelasi antara variabel ukuran diameter transversal miosit jantung dan *LVEF* dilakukan dengan *Pearson correlation test* oleh karena data dapat diuji secara parametrik^{27,28}.

Batas derajat kemaknaan adalah apabila $p < 0,05$ dengan 95% interval kepercayaan. Analisa data dilakukan dengan *software SPSS Ver. 10.0 for Windows*^{27,28}.

BAB V

HASIL

5.1. Deskriptif

Dalam penelitian ini, didapatkan sebanyak 38 penderita. Kelompok pertama, yaitu kelompok penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga, didapatkan sebanyak 19 penderita. Kelompok kedua, kelompok penderita Regurgitasi Mitral derajat empat, juga didapatkan sebanyak 19 penderita. Karakteristik selengkapnya dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 2. Karakteristik penderita mitral regurgitasi

Karakteristik		Derajat 3	Derajat 4
Jenis kelamin	Laki – laki	12 orang	10 orang
	Perempuan	7 orang	9 orang
Umur	< 20 tahun	-	-
	20 – 30 tahun	8 orang	6 orang
	> 30 tahun	11 orang	13 orang
Pekerjaan	Bekerja	5 orang	2 orang
	Tidak bekerja	14 orang	17 orang

Dari tabel diatas, diketahui bahwa perbandingan jenis kelamin pria lebih banyak dibanding wanita, kebanyakan pada kelompok umur diatas 30 tahun.

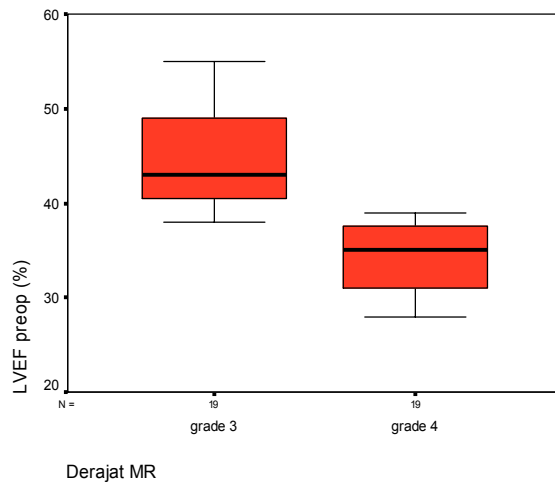
Hasil pengukuran *Left Ventricle Ejection Fraction (LVEF)* dan *End Systolic Dimension (ESD)* sebelum dan setelah *MVR* dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 3. Rerata *LVEF*, *ESD* dan diameter transversal miosit

	Derajat RM	Derajat III	Derajat IV
Variabel <i>LVEF</i> (%)	Pre operasi	44,89 ± 5,18	34,21 ± 3,55
	Paska operasi	65,32 ± 5,34	45,84 ± 3,55
	Delta <i>LVEF</i>	20,43 ± 0,16	11,63
Variabel <i>ESD</i> (mm)	Pre operasi	43,00 ± 4,20	48,42 ± 2,67
	Paska operasi	28,00 ± 4,14	38,05 ± 2,53
	Delta <i>ESD</i>	15,00 ± 0,06	10,37 ± 0,14
Diameter transversal miosit (uM)		40,00 ± 2,92	47,00 ± 5,23

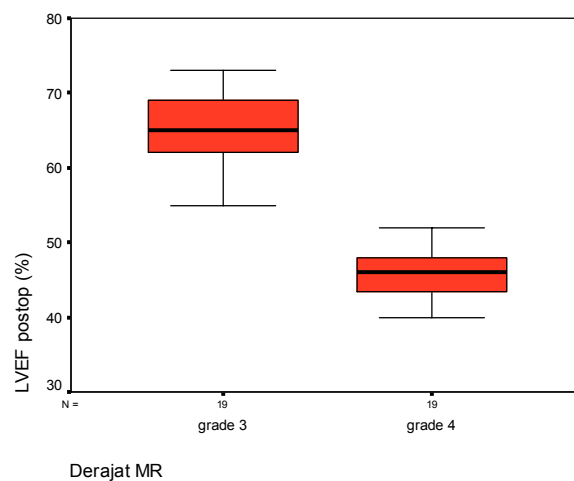
Dari tabel diatas, dapat dilihat bahwa dengan dilakukannya operasi penggantian katup mitral, maka didapatkan perbaikan nilai *LVEF* maupun *ESD*.

Rerata diameter miosit kelompok derajat III adalah 40,00 ± 2,92 uM, sedangkan pada kelompok derajat IV adalah 47,00 ± 5,23 uM.



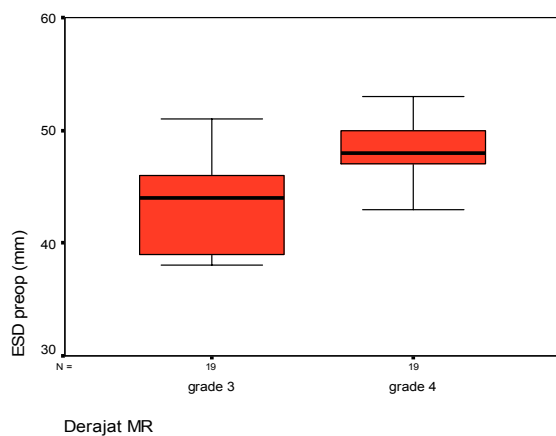
Grafik-1: *Box plot LVEF preoperasi*

Dari *boxplot* diatas, diketahui bahwa rerata *LVEF* preoperasi pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga lebih tinggi dibanding dengan rerata *LVEF* preoperasi pada penderita Regurgitasi Mitral derajat empat.



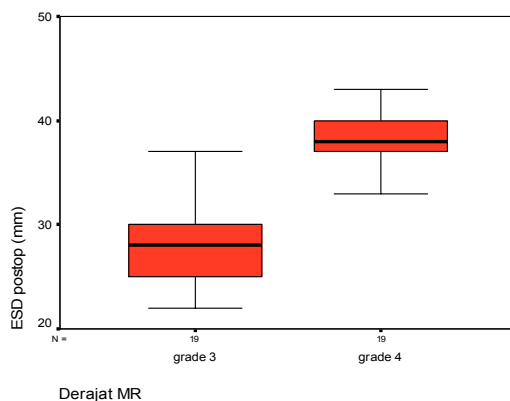
Grafik-2: *Box plot LVEF postoperasi*

Dari *boxplot* diatas, diketahui bahwa rerata *LVEF* postoperasi pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga lebih tinggi dibanding dengan rerata *LVEF* postoperasi pada penderita Regurgitasi Mitral derajat empat.



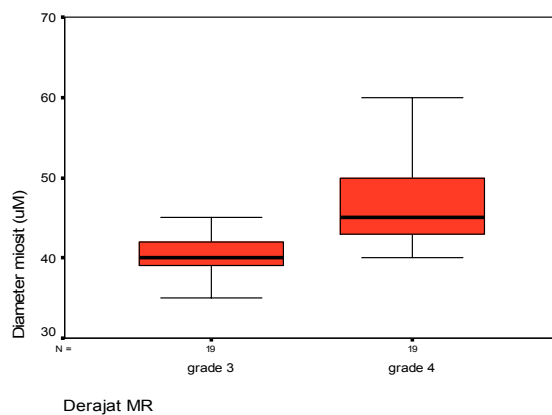
Grafik-3: Box plot ESD preoperasi

Dari *boxplot* diatas, diketahui bahwa rerata *ESD* preoperasi pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga lebih besar dibanding dengan rerata *ESD* preoperasi pada penderita Regurgitasi Mitral derajat empat.



Grafik-4: Box plot ESD postoperasi

Dari *boxplot* diatas, diketahui bahwa rerata *ESD* postoperasi pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga lebih kecil dibanding dengan rerata *ESD* postoperasi pada penderita Regurgitasi Mitral derajat empat.



Grafik-5: *Box plot* diameter miosit

Dari *boxplot* diatas, diketahui bahwa rerata diameter miosit jantung pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga lebih kecil dibanding dengan rerata diameter miosit jantung pada penderita Regurgitasi Mitral derajat empat.

5.2. Statistik

Uji normalitas dilakukan dengan Shapiro-Wilk. Hasil uji normalitas dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 4. Uji normalitas

	Derajat MR	Shapiro – Wilk
<i>LVEF</i> pre operasi	Derajat III	,121
	Derajat IV	,226
<i>LVEF</i> post operasi	Derajat III	,290
	Derajat IV	,383
<i>ESD</i> pre operasi	Derajat III	,059
	Derajat IV	,412
<i>ESD</i> paska operasi	Derajat III	,240
	Derajat IV	,642
Diameter miosit	Derajat III	,223
	Derajat IV	,099

Dari tabel diatas, didapatkan bahwa seluruh data yang akan dianalisis memiliki sebaran yang normal.

Dilakukan uji t berpasangan untuk mengetahui perbedaan *LVEF* dan *ESD* sebelum dan sesudah dilakukan operasi penggantian katup mitral.

Pada Regurgitasi Mitral derajat tiga, didapatkan perbedaan *LVEF* ($p < 0,0001$) dan *ESD* ($p < 0,0001$) yang bermakna secara statistik, karena $p < 0,05$.

Pada Regurgitasi Mitral derajat empat, didapatkan perbedaan *LVEF* ($p < 0,0001$) dan *ESD* ($p < 0,0001$) yang bermakna secara statistik, karena $p < 0,05$.

Dilakukan uji t tidak berpasangan untuk mengetahui perbedaan diameter miosit. Didapatkan hasil bahwa ada perbedaan sebesar 7 uM dengan 95% *CI* (4,21 - 9,79). Hasil ini bermakna karena $p < 0,0001$ ($p < 0,05$). Berarti bahwa rerata diameter miosit pada penderita Regurgitasi Mitral derajat empat 7uM lebih besar daripada penderita MR derajat tiga.

Pada uji korelasi Pearson untuk mencari hubungan antara diameter miosit dan perubahan *LVEF* setelah operasi didapatkan hasil sebesar -0,406, dengan $p = 0,012$ ($p < 0,05$). Hal ini berarti bahwa ada hubungan negatif sedang antara ukuran diameter miosit dengan perubahan *LVEF*.

BAB VI

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, didapatkan hasil bahwa terjadi perbaikan *LVEF* maupun *ESD* pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga maupun empat yang menjalani operasi *MVR*.

Diketahui bahwa pada Regurgitasi Mitral, terjadinya hipertrofi ventrikel kiri yang merupakan suatu proses adaptasi terhadap *volume overload* pada ventrikel kiri, sehingga terjadi penurunan *LVEF* dan pembesaran *ESD* sehingga dengan dilakukan penggantian katup mitral, diharapkan terjadi perbaikan *LVEF* dan pengecilan *ESD*. Hal ini terbukti dalam penelitian ini, bahwa pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga dan empat yang menjalani operasi *MVR* mengalami perbaikan *LVEF* dan *ESD*.

Iyem, Sekuri *et al* mengadakan penelitian pada penderita *AS* dan *AI* murni yang menjalani operasi *AVR*. Hipertrofi ventrikel kiri yang terjadi pada penderita dengan *AS* atau *AI* murni berbeda dengan hipertrofi ventrikel kiri yang terjadi pada Regurgitasi Mitral. Pada *AS* atau *AI* murni, hipertrofi ventrikel kiri dapat disebabkan oleh *pressure* dan *volume load* sehingga yang terjadi adalah *concentric* dan *eccentric hypertrophy*. Enam bulan dan dua tahun pasca operasi *AVR*, penderita juga dievaluasi dari *geometric remodelling*, regresi hipertrofi, dan perbaikan *EF* ventrikel kiri dengan menggunakan *Transthoracic Echocardiography (TTE)*, dengan hasil terdapat adanya perbaikan *geometric remodelling*, regresi hipertrofi, dan peningkatan *EF*. Akan tetapi, ada beberapa kasus tertentu dengan Regurgitasi Aorta yang disertai dengan *EF* yang

sangat rendah dan dilatasi ventrikel kiri berat sebelum operasi terjadi kegagalan dalam regresi hipertrofi ventrikel kiri setelah dilakukan *AVR*¹⁸.

Dalam penelitian ini, didapatkan hasil bahwa diameter miosit pada penderita Regurgitasi Mitral derajat empat lebih besar daripada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga. Perlu diketahui bahwa otot jantung tersusun atas miosit yang telah terdiferensiasi sempurna (terminal), yang tidak dapat membelah lagi. Keperluan yang dibutuhkan untuk memenuhi kerja jantung yang bertambah, dipenuhi hanya dengan penambahan ukuran sel otot. Hal ini yang menyebabkan tidak terjadinya hiperplasia pada jantung. Otot skelet yang mempunyai sel cadangan (*reserve cells*), yang secara teori dapat membelah dan menambah massa otot ternyata tidak terjadi pada kondisi normal. Karenanya kebutuhan untuk kerja/beban tambahan dipenuhi dengan hipertrofi sel. Sewaktu berlangsung pembesaran miosit jantung, inti akan membesar dan diperlukan sitoplasma lebih banyak yang mengandung lebih banyak protein. Jumlah DNA dan RNA dalam inti meningkat secara proporsional terhadap ukuran sel. Sel yang hipertrofi menunjukkan beberapa gen yang tidak terlihat pada sel normal. Fungsi gen ini belum diketahui. Hipertrofi jantung disebabkan oleh rangsang mekanik (kerja yang meningkat) dan substansi vasoaktif (*Angiotensin II*) dimana calcium berperan sebagai *messenger*. Hipertrofi miosit akan meningkatkan *cardiac output*, sepanjang otot jantung cukup mendapat darah. Ketidakseimbangan antara pembesaran jantung dengan banyaknya pasokan darah melalui arteria koronaria akan menyebabkan iskemia dan menurunkan efisiensi jantung²¹. Oleh karena itu, diameter

miosit pada penderita Regurgitasi Mitral derajat empat lebih besar dibanding diameter miosit Regurgitasi Mitral derajat tiga.

Juga didapatkan hubungan negatif sedang antara ukuran diameter miosit terhadap perubahan *LVEF*, yang berarti bahwa semakin besar diameter miosit akan memberikan perubahan *LVEF* yang kecil, juga sebaliknya. Secara teori diketahui bahwa miosit berperan dalam kontraktilitas otot jantung, sehingga bila semakin besar miosit, maka perubahan *LVEF* juga akan semakin kecil.

Dalam hal ini, diartikan bahwa bila dilakukan operasi *MVR* pada penderita Regurgitasi Mitral derajat empat, akan didapatkan perubahan *LVEF* yang lebih kecil daripada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga, karena diameter miosit pada penderita Regurgitasi Mitral derajat empat lebih besar daripada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. Simpulan

1. Ada perbedaan bermakna *LVEF* sebesar ($p < 0,0001$) sebelum dan sesudah dilakukan *MVR* pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga dan empat.
2. Ada perbedaan bermakna *ESD* sebesar ($p < 0,0001$) sebelum dan sesudah dilakukan *MVR* pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga dan empat.
3. Ada perbedaan diameter miosit pada penderita Regurgitasi Mitral derajat tiga dan empat sebesar $7\mu\text{M}$.
4. Ada hubungan negatif sedang ($-0,406$) antara besarnya diameter miosit dengan perubahan *LVEF* post *MVR*.

7.2. Saran

Pada penelitian ini diketahui bahwa operasi *MVR* pada penderita Regurgitasi Mitral memberi manfaat berupa perbaikan *LVEF* dan *ESD*. Namun, perbaikan *LVEF* dan *ESD* pada penderita Regurgitasi Mitral derajat empat lebih kecil dibanding perbaikan *LVEF* dan *ESD* pada Regurgitasi Mitral derajat tiga, sehingga perlu ditinjau ulang mengenai operasi *MVR* pada penderita Regurgitasi Mitral derajat empat dilihat dari segi biaya dan kualitas hidup pada penderita Regurgitasi Mitral derajat empat.

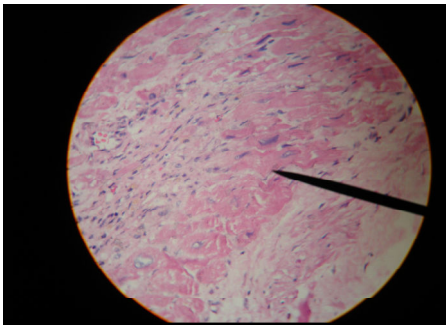
DAFTAR PUSTAKA

1. Medical dictionary. Definition of mitral regurgitation. Webster new world. Oct 2006. Available from:
URL: <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=440903.htm>
2. The Wikipedia free encyclopedia. Mitral regurgitation. Adelaide: Wikimedia Foundation Inc; 2007. p. 1-7. Available from: URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Mitral_regurgitation
3. Shivkumar Jha, Kishorkumar D. Mitral regurgitation. In: Martin K, Talavera F, Ronald JO. editors. Cardiology. February 2006. Available from:
URL: <http://www.emedicine.com/med/topic1485.htm>
4. Lee CS, Lim HK, Cha YD, Kim TJ, Shin HR. Evaluation of left ventricular ejection fraction before mitral valve replacement in patient with chronic mitral regurgitation. Korean J Anesthesiol 2000;39(3):346-51. Available from: URL: <http://www.koreamed.org/searchBasic.php?RID=243352&DT=1>
5. Daniel DS. Mitral regurgitation. In: Robert MM, Talavera F, Paul B. editors. Cardiovascular. May 2006. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/emerg/topic314.htm>
6. Crawford MH. Mitral regurgitation. In: Crawford MH, Flinn RS. editors. Current diagnosis & treatment in cardiology. 1st ed. Connecticut : Appleton & Lange; 1995. p. 121-7.
7. Abbas AK, Kumar V, Fausto N. Robbin and cotran : Pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders; 2005. p. 7-8,556-8,560-3,604-6.
8. Walsh RA. Molecular and cellular biology of the normal, hypertrophy, and failing heart. In: Valentine F, Alexander RW. editors. Hurst's the heart. 10th ed. New York : McGraw-Hill; 2001. p. 115-23.
9. American College of Cardiology/American Heart Association. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease; Bethesda (US): ACC/AHA; 2006. p. e59-e67.
10. Gillinov AM, Cosgrove DM. Mitral valve repair. In: Edmund H. editor. Cardiac surgery in the adult. 2nd ed. London : Edward Arnold; 2003. p. 2-7.
11. Hetzer R, Drews T, Siniawski H, Komoda T, Hofmeister J. Preservation of papillary muscles and chordae during mitral valve replacement : possibilities and limitations. J Heart Valve Disease 1995;4 Suppl II:S115-S123.

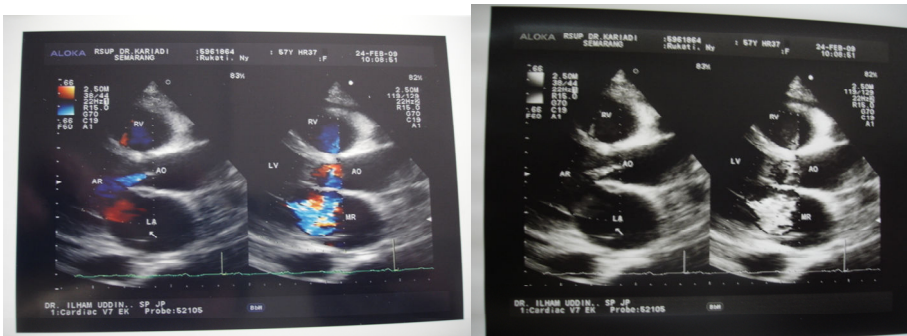
12. DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. In: Valentine F, Alexander RW. editors. Hurst's the heart. 10th ed. New York : McGraw-Hill; 2001. p. 395-401.
13. Brunner M, Moeslinger P, Spieckermann PG. Echocardiography for teaching cardiac physiology in practical student courses. *Advance in Physiology Education* 2005;268:2-9. Available from: URL: <http://highwire.stanford.edu/lists/artbytopic.dtl>
14. Yellin EL, Laniado S, Peskin CS, Frater RWM. Flow studies of experimental mitral stenosis and regurgitation. In: Kalmanson D. editor. *The mitral valve : a pluridisciplinary approach*. London : Edward Arnold; 1976. p. 201-2.
15. Chambers J. The effect of left ventricular function on the echocardiographic assessment of heart valve disease. *J Heart Valve Disease* 1995;4 Suppl II:145-53.
16. Hamed O. Interpretasi dan diagnosis klinik. In: *Textbook of echocardiography*. Jakarta:YMB Publisher; 2005. p. 47-52,57-61,90-2,145-8.
17. Rahimtoola SH, Enriquez SM, Schaff HV. Mitral valve disease : mitral regurgitation. In: Valentine F, Alexander RW. editors. *Hurst's the heart*. 10th ed. New York : McGraw-Hill; 2001. p. 1708-23.
18. Iyem H, Sekuri C, Cha YD, Tavli M, Buket S. Left Ventricular Hypertrophy and Remodelling after Aortic valve replacement. *Turkey Cardiovascular Surgery Department* 2007;15:459-62. Available from: URL: <http://www.asianannals.ctsnetjournals.org/searchBasic.php?RID=243352&DT=1>
19. Bishay ES, McCarthy PM, Cosgrove DM, Hoercher KJ. Mitral valve surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *American Thoracic and Cardiovascular Surgery Department* 2000;17: 213-21. Available from: URL: <http://www.eurj.cardiorhoracsurg.org/searchBasic.php?RID=243352&DT=1>
20. Laskey WK, Plappert TA, Sutton MG. Left ventricular mechanical load and contractile function in patients with chronic mitral regurgitation. *New Mexico Cardiology Department* 2007; 16: 247-54.
21. Piper C, Horstkotte D. Endomyocardial Biopsy. In: *The Journal of Heart Valve Disease*. Germany Cardiology Department 2003;12:153-5.
22. Ranganathan N, Silver MD, Wigle ED. Recent advances in the knowledge of the anatomy of the mitral valve. In: Kalmanson D. editor. *The mitral valve : a pluridisciplinary approach*. London : Edward Arnold; 1976. p. 3-12.
23. Yacoub M. Anatomy of the mitral valve, chordae, and cusp. In: Kalmanson D. editor. *The mitral valve : a pluridisciplinary approach*. London : Edward Arnold; 1976. p. 15-20.

24. Robbins SL. Pathologic basis of disease. 1st ed. Boston : WB Saunders Company; 1974. p. 640.
25. Sarjadi. Patologi umum.. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2003. p. 24-5.
26. SK Lwanga, S Lemeshow. Sample Size Determination in Health Studies. A Practical Manual. World Health Organization, Geneva 1991 : 6 – 8.
27. Trapp RG, Beth DS. Basic and clinical biostatistics. 10th ed. Connecticut (EN): Appleton & Lange; 1994. p. 124-40,162-82.
28. Santoso S. SPSS (Statistical Product and Service Solution). Jakarta: PT. Elex Media Komputindo; 1999. p. 300-80.

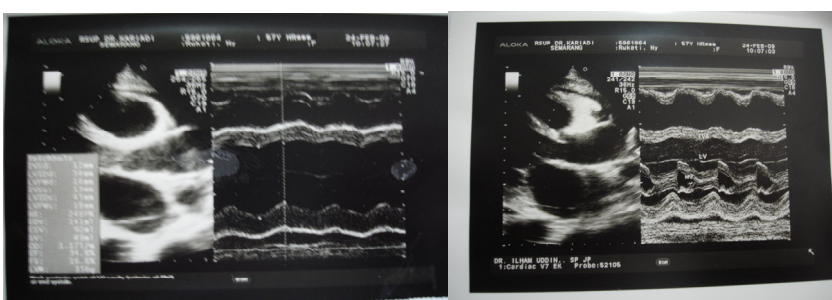
LAMPIRAN



MIOSIT JANTUNG



EKOKARDIOGRAFI PREOPERASI



EKOKARDIOGRAFI POST OPERASI

