

KEPATUHAN PROFILAKSIS BENZATHINE PENICILLIN G DAN KEPARAHAN PENYAKIT JANTUNG REMATIK : *LITERATURE REVIEW*

Ni Putu Devi Maheswari^{1*}, Desak Made Vina Puspita Sari², Kadek Kovaleviska Okaniawan³, Made Bayu Permasutha⁴, I Ketut Susila⁵

Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Pendidikan Ganesha, Buleleng, Bali^{1,2,3}, Divisi Parasitologi Departemen Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Pendidikan Ganesha, Buleleng, Bali⁴, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Pendidikan Ganesha, Buleleng, Bali⁵

*Corresponding Author : devimaheswr@gmail.com email

ABSTRAK

Penyakit Jantung Rematik (PJR) merupakan salah satu penyakit kardiovaskular dengan angka mortalitas tinggi secara global, terutama di negara berkembang. Penyakit ini merupakan komplikasi kronis dari demam rematik akut (ARF) yang disebabkan oleh infeksi *Streptococcus* grup A dan ditandai dengan kerusakan katup jantung permanen. Upaya pencegahan sekunder menggunakan *Benzathine Penicillin G* (BPG) terbukti efektif mencegah kekambuhan ARF dan memperlambat progresivitas PJR, meskipun tingkat kepatuhan pasien masih rendah. Penelitian ini merupakan kajian literatur yang bertujuan menelaah hubungan antara kepatuhan terhadap profilaksis sekunder BPG dan tingkat keparahan PJR. Pencarian dilakukan melalui PubMed dan Google Scholar menggunakan kata kunci terkait, dan diperoleh sepuluh artikel terbitan 2020–2025 yang dianalisis secara deskriptif-naratif. Hasil kajian menunjukkan bahwa kepatuhan tinggi terhadap BPG secara signifikan menurunkan risiko progresi PJR dari derajat ringan ke berat, meningkatkan regresi lesi valvular, serta menekan angka kekambuhan ARF dan mortalitas. Faktor yang memengaruhi kepatuhan meliputi akses pelayanan, status sosial ekonomi, nyeri injeksi, dan kurangnya edukasi. Kepatuhan tinggi terhadap profilaksis BPG memiliki peran krusial dalam pengendalian progresivitas PJR. Diperlukan pendekatan komprehensif melalui edukasi kesehatan, pelatihan tenaga medis, sistem tindak lanjut yang terintegrasi, serta dukungan kebijakan publik untuk memastikan keberlanjutan program profilaksis di wilayah endemis.

Kata kunci : benzathine penicillin G, demam rematik akut, faktor risiko, kepatuhan, penyakit jantung rematik

ABSTRACT

Rheumatic Heart Disease (RHD) is one of the major cardiovascular diseases with a high global mortality rate, particularly in developing countries. It is a chronic complication of Acute Rheumatic Fever (ARF), caused by Group A Streptococcus infection, and is characterized by permanent valvular damage. Secondary prevention using Benzathine Penicillin G (BPG) has proven effective in preventing ARF recurrence and slowing RHD progression; however, patient adherence remains suboptimal. This study is a literature review aimed at examining the relationship between adherence to secondary BPG prophylaxis and the severity of RHD. Literature searches were conducted through PubMed and Google Scholar using relevant keywords, resulting in ten studies published between 2020 and 2025 that were analyzed descriptively and narratively. The review found that high adherence to BPG significantly reduced the risk of disease progression from mild to severe RHD, promoted regression of valvular lesions, and lowered ARF recurrence and mortality rates. Factors influencing adherence included healthcare access, socioeconomic status, injection pain, and inadequate patient education. High adherence to BPG prophylaxis plays a crucial role in controlling RHD progression. A comprehensive approach involving health education, medical staff training, integrated follow-up systems, and public policy support is essential to ensure the sustainability of secondary prophylaxis programs in endemic regions.

Keywords : acute rheumatic fever, adherence, benzathine penicillin G, rheumatic heart disease, risk factors

PENDAHULUAN

Penyakit Jantung Rematik (PJR) merupakan salah satu penyakit kardiovaskular yang memiliki mortalitas tinggi secara global. Penyakit ini ditandai dengan kerusakan katup jantung permanen setelah satu atau beberapa episode demam rematik akut (ARF), yaitu reaksi peradangan autoimun terhadap infeksi tenggorokan yang disebabkan oleh streptokokus grup A yang tidak tertangani dengan baik (Tang *et al.*, 2025). Menurut data dari *Global Burden Disease and Injuries* (GBD) 2021, terdapat peningkatan signifikan jumlah total kasus PJR pada populasi umum antara tahun 1990-2021 yaitu dari 32,3 juta menjadi 54,8 juta. PJR juga menjadi penyebab utama kematian terkait kardiovaskular pada anak-anak dan remaja di negara-negara berkembang hingga menyebabkan sekitar 200.000–250.000 kematian dini setiap tahunnya (Li *et al.*, 2025).

Angka kejadian PJR paling tinggi ditemukan di wilayah Oseania, Afrika Sub-Sahara bagian tengah, dan Asia Selatan. Pada tahun 2015, dilaporkan sekitar 3,4 kasus per 100.000 penduduk di negara yang tidak termasuk daerah endemik, sementara di negara endemik dapat mencapai 444 kasus per 100.000 penduduk (Mayosi *et al.*, 2017). Prevalensi PJR di Indonesia masih tergolong tinggi yaitu 0-8 kasus per 1.000 anak usia sekolah pada kelompok usia 5–14 tahun (Almazini, 2014). Pada tahun 2015, terdapat sebanyak 1,18 juta kasus PJR yang menempatkan Indonesia pada urutan ke-empat dengan perkiraan jumlah kasus PJR terbesar di dunia. Kondisi ini memerlukan perhatian khusus karena menyerang populasi usia muda dan produktif, sifatnya progresif dan ireversibel, menyebabkan disabilitas jangka panjang dan beban ekonomi yang besar, serta masih terdapat kesenjangan dalam akses pencegahan dan pengobatannya (Amalia & Platini, 2020).

Secara klinis, gejala awal PJR berupa sesak napas saat beraktivitas, kelelahan, dan lemas yang berkembang perlahan hingga menyebabkan gagal jantung. Akibat progresivitasnya yang lambat, sebagian besar pasien tidak menyadari gejalanya hingga timbul komplikasi seperti gagal jantung akut, fibrilasi atrium, emboli, atau endokarditis infektif (Zhang *et al.*, 2013). PJR paling sering menyerang katup jantung sisi kiri, khususnya katup mitral. Lesi yang muncul berupa dilatasi anulus mitral, pemanjangan korda tendinea, dan prolaps daun anterior yang menyebabkan regurgitasi mitral, terutama pada pasien usia muda (R. K. Kumar *et al.*, 2020). Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara lain elektrokardiogram (EKG), foto toraks dan ekokardiografi transtorakal. Bila kelainan tampak pada ekokardiografi tanpa adanya bising jantung pada auskultasi, kondisi tersebut disebut penyakit jantung rematik subklinis atau laten (Dass & Kanmanthareddy, 2023).

Penyakit jantung rematik (PJR) tetap menjadi masalah kesehatan global yang serius, terutama di negara berpenghasilan rendah dan menengah, meskipun angka kejadiannya menurun di negara maju berkat peningkatan status sosial ekonomi dan penggunaan luas benzathine penicillin G (BPG) untuk pengobatan faringitis streptokokus (Liang *et al.*, 2023). Pencegahan sekunder menggunakan BPG merupakan langkah paling efektif untuk mencegah kekambuhan demam rematik akut (ARF) dan memperlambat progresivitas PJR melalui eradikasi *Group A β -hemolytic Streptococcus* serta pencegahan peradangan katup berulang (Al-jazairi *et al.*, 2017). Pemberian BPG bertujuan untuk mengeradikasi bakteri *Group A β -hemolytic Streptococcus* (GABHS) serta sebagai dosis awal profilaksis sekunder yang dilanjutkan secara berkala setiap 21 hingga 28 hari. Dosis BPG yang dianjurkan adalah 600.000 IU untuk anak dengan berat badan di bawah 30 kg dan 1,2 juta IU untuk anak di atas 30 kg, diberikan secara intramuskular (Manyemba & Bm, 2002).

Durasi profilaksis ditentukan berdasarkan risiko kekambuhan dan tingkat keparahan penyakit, umumnya diberikan selama 10 tahun atau hingga pasien berusia 21 tahun. Kepatuhan terhadap profilaksis BPG berkaitan erat dengan tingkat keparahan penyakit jantung rematik (Mekonen *et al.*, 2020). Kepatuhan terhadap profilaksis ini menjadi faktor penentu dalam

mencegah kekambuhan ARF, karena setiap episode baru meningkatkan risiko kerusakan katup jantung yang lebih berat (Armstrong, 2010). Meskipun efektivitas terapi profilaksis BPG telah terbukti, AHA menyoroti adanya kesenjangan antara pedoman dan praktik klinis, terutama di negara berkembang akibat rendahnya tingkat kepatuhan terhadap terapi profilaksis.

Berdasarkan hal tersebut, studi literatur ini disusun untuk menelaah hubungan antara kepatuhan terhadap terapi profilaksis benzathine penicillin G dengan tingkat keparahan penyakit jantung rematik. Kajian ini juga bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang memengaruhi kepatuhan pasien terhadap profilaksis, serta menyoroti pentingnya strategi peningkatan kepatuhan melalui edukasi, sistem follow-up, dan dukungan layanan kesehatan berkelanjutan. Dengan demikian, hasil kajian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi penguatan program pencegahan sekunder PJR dan menjadi rujukan bagi upaya penurunan angka morbiditas dan mortalitas akibat penyakit jantung rematik di daerah endemis.

METODE

Artikel ini disusun berdasarkan metode *literature review* untuk mengkaji hubungan antara kepatuhan terhadap terapi profilaksis BPG dan tingkat keparahan PJR. Sumber data yang digunakan merupakan artikel hasil penelitian yang telah diterbitkan dalam jurnal ilmiah nasional maupun internasional yang dapat diakses melalui media daring. Penelusuran literatur dilakukan dengan menggunakan dua basis data utama, yaitu Google Scholar dan PubMed, untuk memperoleh sumber referensi yang relevan dan berkualitas. Proses pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan kata kunci: *Rheumatic heart disease, RHD, Secondary prophylaxis, Benzathine penicillin G, Penicillin prophylaxis, Adherence OR Compliance, dan Severity OR Disease progression OR Valve lesion severity*. Operator Boolean (AND, OR) digunakan untuk memperluas dan memperjelas hasil pencarian.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi artikel yang diterbitkan dalam lima tahun terakhir (2020–2025), berbahasa Indonesia atau Inggris, serta memiliki data yang relevan dengan topik kepatuhan terhadap terapi profilaksis BPG dan hubungannya dengan keparahan penyakit jantung rematik. Artikel yang tidak memuat data empiris, tidak lengkap, atau tidak relevan dengan topik penelitian dikeluarkan dari analisis. Dari hasil penelusuran awal, diperoleh sebanyak 1129 artikel, kemudian diseleksi berdasarkan kelengkapan data dan kesesuaian topik. Terpilih 10 artikel final yang memenuhi kriteria inklusi untuk dianalisis lebih lanjut. Artikel-artikel terpilih kemudian dikaji secara mendalam dan dikelompokkan berdasarkan tiga fokus utama: (1) tingkat kepatuhan terhadap profilaksis benzathine penicillin G, (2) faktor-faktor yang memengaruhi kepatuhan terhadap profilaksis BPG, (3) hubungan antara kepatuhan profilaksis dengan keparahan penyakit jantung rematik. Analisis dilakukan secara deskriptif-naratif, dengan menelaah temuan dari berbagai penelitian untuk mengidentifikasi pola hubungan dan implikasi klinis dari kepatuhan terhadap profilaksis penicillin dalam pencegahan progresivitas RHD. Hasil dari kajian ini diharapkan dapat memberikan gambaran ilmiah yang lebih komprehensif mengenai pentingnya kepatuhan terhadap terapi profilaksis sebagai upaya pencegahan sekunder dalam mengurangi keparahan dan beban penyakit jantung rematik.

HASIL

Hasil kajian ini mengidentifikasi berbagai penelitian yang menelaah hubungan antara kepatuhan terhadap terapi profilaksis benzathine penicillin G (BPG) dan tingkat keparahan penyakit jantung rematik di berbagai negara. Artikel yang dianalisis menggunakan beragam desain penelitian, seperti studi kohort prospektif, kohort retrospektif, *cross-sectional*, penelitian *multicenter*, serta uji klinis terkontrol acak (RCT). Tabel berikut menyajikan

ringkasan hasil analisis dari 10 artikel yang terpilih, mencakup informasi tentang penulis dan tahun publikasi, tujuan penelitian, metode yang digunakan, serta hasil utama yang menggambarkan hubungan antara kepatuhan terhadap profilaksis BPG dan keparahan penyakit jantung rematik serta faktor-faktor yang memengaruhi kepatuhan pada pasien.

Tabel 1. Hasil Literature Review

No	Judul	Peneliti	Tujuan	Metode	Hasil
1.	<i>Secondary Antibiotic Prophylaxis for Latent Rheumatic Heart Disease</i>	Beaton et al. (2021)	Mengevaluasi efektivitas profilaksis sekunder Benzathine Penicillin G (BPG) dalam mencegah progresi PJR laten.	<i>Randomized Controlled Trial (RCT)</i>	Pemberian profilaksis BPG setiap 4 minggu selama 2 tahun terbukti efektif dalam mengurangi risiko progresi PJR laten.
2.	<i>Community-based prevalence of rheumatic heart disease in rural Ethiopia: Five-year follow-up</i>	Gemechu et al. (2021)	Mengetahui prevalensi dan perjalanan klinis penyakit jantung rematik laten dalam <i>follow-up</i> lima tahun.	Studi kohort prospektif	Kepatuhan pasien terhadap profilaksis BPG sangat buruk. Sebagian besar pasien yang tidak patuh menunjukkan progresi atau menetapnya lesi valvular setelah lima tahun. Faktor risiko utama ketidakpatuhan meliputi kurangnya pelatihan perawat dan petugas kesehatan di pusat layanan kesehatan lokal, kurangnya pemahaman terhadap pentingnya BPG, akses yang sulit dan biaya yang tinggi, pasokan obat terbatas, dan rasa tidak nyaman akibat suntikan intramuscular. Terdapat peningkatan risiko PJR pada anggota keluarga (<i>first-degree relatives</i>) di daerah endemis.
3	<i>Rheumatic heart disease in The Gambia: clinical and valvular aspects at presentation and evolution under penicillin prophylaxis</i>	Jaiteh et al. (2021)	Menilai karakteristik klinis, kepatuhan terhadap profilaksis BPG, dan perkembangan lesi katup jantung pada pasien penyakit jantung rematik di Gambia.	Studi kohort retrospektif	Kepatuhan terhadap profilaksis sekunder BPG mengurangi keparahan PJR dengan mencegah progresi penyakit dan meningkatkan regresi regurgitasi mitral. Faktor risiko ketidakpatuhan meliputi keterbatasan ekonomi, kurangnya motivasi, serta jarak yang jauh ke fasilitas kesehatan.
4	<i>Poor Adherence to Secondary Prophylaxis is Associated with More Severe Rheumatic Valve in Pediatric Patients: A Cross-Sectional Study</i>	Makhmud et al. (2020)	Menganalisis hubungan antara kepatuhan terhadap profilaksis sekunder BPG dengan tingkat keparahan penyakit jantung rematik pada anak-anak di Indonesia.	Studi <i>cross-sectional</i>	Kepatuhan yang rendah berhubungan dengan kerusakan katup jantung rematik yang lebih berat dan peningkatan kejadian ARF berulang. Tingkat kepatuhan terhadap terapi profilaksis dalam satu tahun terakhir merupakan

					faktor yang paling berpengaruh terhadap derajat keparahan katup jantung rematik.
5	<i>Improvement of Rheumatic Valvular Heart Disease in Patients Undergoing Prolonged Antibiotic Prophylaxis</i>	Torres et al. (2021)	Memantau perkembangan klinis pasien dengan PJR yang menjalani profilaksis sekunder BPG jangka panjang.	Studi kohort prospektif	Kepatuhan terhadap profilaksis BPG mencegah kekambuhan demam reumatik dan progresi penyakit jantung rematik. BPG juga bermanfaat dalam menyebabkan regresi total atau sebagian pada lesi jantung khususnya regenerasi katup mitral yang lebih tinggi dibandingkan katup aorta. Sementara pasien yang tidak patuh menunjukkan angka kekambuhan ARF yang signifikan. Faktor ketidakpatuhan meliputi kurangnya ketersediaan obat di pusat kesehatan, keterbatasan pelatihan tenaga kesehatan, serta rasa nyeri yang timbul akibat suntikan.
6	<i>The Effect of Secondary Prophylaxis Adherence on Rheumatic Heart Disease and Determinants of Poor Adherence in Children: A 10-Year Retrospective Cohort Study</i>	Ulkersoy et al. (2025)	Menilai pengaruh kepatuhan terhadap terapi profilaksis sekunder terhadap kekambuhan dan luaran jantung, serta mengidentifikasi faktor penyebab ketidakpatuhan pada pasien dengan penyakit jantung rematik.	Studi kohort retrospektif	Kepatuhan terhadap profilaksis yang tinggi berhubungan dengan penurunan signifikan jumlah serta derajat regurgitasi katup. Ketidakpatuhan berhubungan dengan angka kekambuhan lebih tinggi dan keterlibatan katup yang lebih parah. Faktor risiko ketidakpatuhan meliputi status sosial ekonomi rendah, valvulitis ringan pada awal diagnosis, dan durasi <i>follow-up</i> yang lebih lama.
7	<i>Mid-term outcome of children with latent rheumatic heart disease in eastern Nepal</i>	Shrestha et al. (2021)	Mengetahui perkembangan PJR laten pada anak-anak dan remaja, serta mengidentifikasi faktor-faktor yang berhubungan dengan progresi maupun regresi lesi katup subklinis.	Studi kohort prospektif	Kepatuhan terhadap profilaksis BPG menunjukkan regresi lesi katup jantung rematik pada anak-anak yang termasuk ke dalam kasus <i>borderline</i> maupun <i>definite</i> .
8	<i>The Evidence that Rheumatic Heart Disease Control Programs in</i>	Stacey et al. (2023)	Menilai efektivitas program pengendalian PJR di Australia terhadap angka kekambuhan,	Studi kohort retrospektif	Kepatuhan terhadap profilaksis BPG meningkat tajam dan dosis BPG $\geq 80\%$ secara signifikan bersifat protektif terhadap

	<i>Australia Are Making an Impact</i>		progresi penyakit, dan kepatuhan profilaksis sekunder.		progresi dari PJR ringan menjadi PJR berat atau kematian dalam 2 tahun. Namun, hal tersebut tidak berhubungan dengan tingkat kekambuhan ARF.
9	<i>Secondary prevention of rheumatic heart disease in Ethiopia: a multicenter study</i>	Belay <i>et al.</i> (2022)	Menilai tingkat kepatuhan dan faktor yang memengaruhi terhadap profilaksis BPG pada anak dengan PJR di Ethiopia.	Studi multicenter prospektif (2019–2021) di tiga pusat rujukan.	Kepatuhan yang tinggi terhadap profilaksis BPG menurunkan risiko kekambuhan ARF. Adapun prediktor kepatuhan antara lain jenis kelamin perempuan, profilaksis yang digunakan adalah BPG (secara intramuskular), dan durasi terapi profilaksis yang lebih singkat.
10	<i>Rheumatic Heart Disease in Timor Leste School Students (RHD-TL) Follow-Up Study: Assessment of Secondary Prophylaxis and Outcomes in Timor Leste</i>	Horton <i>et al.</i> (2020)	Menilai pelaksanaan dan hasil dari program profilaksis sekunder pada pasien PJR <i>borderline</i> dan <i>definite</i> yang terdeteksi melalui skrining ekokardiografi.	Studi kohort prospektif	Pasien dengan kepatuhan yang baik terhadap profilaksis BPG menunjukkan angka perbaikan (regresi) yang jauh lebih tinggi. Sementara pada kelompok yang tidak mendapatkan atau tidak patuh terhadap BPG cenderung mengalami lesi katup jantung yang menetap atau memburuk.

Secara umum, sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa kepatuhan tinggi terhadap BPG berkorelasi dengan penurunan risiko progresi PJR, peningkatan regresi lesi valvular, dan pencegahan kekambuhan demam rematik akut. Studi dengan kepatuhan rendah menunjukkan peningkatan derajat regurgitasi katup, progresi penyakit, serta angka mortalitas yang lebih tinggi. Faktor-faktor seperti keterbatasan akses pelayanan kesehatan, kondisi sosial ekonomi, durasi terapi panjang, dan nyeri akibat injeksi menjadi hambatan utama terhadap kepatuhan pasien.

PEMBAHASAN

Tinjauan terhadap 10 artikel ini menunjukkan bahwa tingkat kepatuhan terhadap profilaksis sekunder benzathine penicillin G (BPG) berkaitan dengan progresi dan regresi dari lesi katup jantung rematik, serta kekambuhan dari demam rematik (ARF). Regresi penyakit didefinisikan sebagai perbaikan kondisi valvular secara parsial, yaitu perubahan dari PJR kategori *definite* menjadi *borderline*, atau sebagai pemulihan total dengan hilangnya seluruh kelainan katup jantung (remisi lengkap). Progresi penyakit didefinisikan sebagai perburukan kelainan katup jantung, ditandai dengan perubahan status dari *borderline* RHD menjadi *definite* RHD (Shrestha *et al.*, 2021). Hampir seluruh studi secara konsisten melaporkan bahwa kepatuhan terhadap profilaksis BPG berhubungan dengan pencegahan progresivitas penyakit jantung rematik (PJR). Terdapat perbedaan yang signifikan antara risiko terjadinya progresivitas penyakit jantung rematik antara kelompok yang secara patuh menerima profilaksis BPG setiap 4 minggu selama 2 tahun dengan kelompok kontrol (tanpa profilaksis dan plasebo). Profilaksis BPG memiliki efek protektif yang sangat tinggi terhadap risiko

peningkatan keparahan penyakit jantung rematik sehingga pasien yang patuh terhadap profilaksis tersebut memiliki risiko progresi penyakit jantung rematik 91% lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak menerima profilaksis BPG (Beaton *et al.*, 2022).

Penelitian oleh Stacey *et al.* (2023) juga melaporkan bahwa penerimaan terhadap $\geq 80\%$ dosis profilaksis sekunder BPG memiliki efek protektif yang signifikan terhadap progresi penyakit dari PJR ringan menjadi PJR berat/kematian dalam 2 tahun (Stacey *et al.*, 2023). Secara patofisiologis, mekanisme protektif Benzathine Penicillin G (BPG) terhadap progresivitas penyakit jantung rematik (PJR) berhubungan erat dengan kemampuannya menekan kolonisasi *Group A β -hemolytic Streptococcus* (GAS) yang menjadi pemicu utama demam rematik akut (ARF). Infeksi ulang oleh GAS memicu respons imun abnormal melalui mekanisme *molecular mimicry*, yaitu kesamaan epitop antara protein M bakteri dengan protein miosin dan tropomiosin pada miokardium, sehingga menimbulkan reaksi autoimun terhadap jaringan jantung dan katup (Carapetis *et al.*, 2017; Gewitz *et al.*, 2015). Dengan terhentinya paparan antigen streptokokus berulang, aktivasi sel T autoreaktif dan pembentukan kompleks imun dapat ditekan, sehingga menghambat terjadinya inflamasi kronik yang menyebabkan fibrosis dan deformitas katup jantung (Wyber *et al.*, 2021).

Hasil penelitian lainnya oleh Stacey *et al.* (2023) adalah kepatuhan terhadap profilaksis BPG tidak dapat mencegah kekambuhan ARF dalam 2 tahun. Hal ini berbeda dengan hasil penelitian Makhmud *et al.* (2020), Torres *et al.* (2021), dan Belay *et al.* (2022) yang secara kompak menunjukkan bahwa kepatuhan terhadap profilaksis BPG dapat mencegah kekambuhan ARF. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh variasi desain studi, lama periode pengamatan, dan sensitivitas pelaporan kasus ARF antar populasi. Studi Stacey *et al.* menggunakan data registri nasional dengan observasi relatif singkat (dua tahun) dan populasi dewasa muda, sedangkan penelitian lain dilakukan pada kelompok usia anak dan remaja dengan pemantauan klinis langsung serta durasi tindak lanjut lebih panjang (≥ 5 tahun), sehingga efek protektif BPG lebih nyata terlihat pada kelompok tersebut. BPG berperan dalam pengendalian respon imun tubuh terhadap antigen streptokokus. Pemberian BPG secara teratur mempertahankan kadar penicillin dalam darah pada tingkat bakterisidal selama 3–4 minggu, sehingga mencegah kolonisasi ulang GAS dan paparan antigen berulang yang dapat mengaktifkan kembali sel T autoreaktif penyebab inflamasi miokard dan endokard (Guilherme & Kalil, 2013). Selain itu, formulasi depot BPG memungkinkan pelepasan antibiotik secara lambat dan stabil, menjamin kadar terapeutik konstan selama interval dosis dan menghindari periode subterapeutik yang dapat memicu kekambuhan (Karthikeyan & Guilherme, 2018). Dengan demikian, kepatuhan terhadap profilaksis BPG tidak hanya mencegah infeksi streptokokus baru, tetapi juga menekan reaktivasi imun dan inflamasi berulang yang menjadi dasar kekambuhan.

Selain mencegah progresivitas penyakit jantung rematik (PJR), sejumlah penelitian juga menunjukkan bahwa kepatuhan tinggi terhadap profilaksis Benzathine Penicillin G (BPG) berhubungan dengan peningkatan angka regresi lesi valvular, ditandai oleh penurunan signifikan jumlah dan derajat regurgitasi katup (Horton *et al.*, 2020; Ulkersoy *et al.*, 2025). Kepatuhan terhadap terapi profilaksis sekunder secara konsisten menurunkan keparahan PJR melalui perbaikan regurgitasi mitral, sedangkan tingkat kepatuhan dalam satu tahun terakhir merupakan faktor paling berpengaruh terhadap derajat keparahan kelainan katup jantung rematik (Jaiteh *et al.*, 2021; Makhmud *et al.*, 2020). Penggunaan Benzathine Penicillin G (BPG) sebagai profilaksis sekunder pada pasien penyakit jantung rematik (PJR) berhubungan dengan penurunan kadar sitokin proinflamasi, terutama interleukin-1 beta (IL-1 β), yang berperan penting dalam proses inflamasi dan kerusakan katup jantung. Pasien yang rutin menerima BPG setiap tiga minggu memiliki kadar IL-1 β yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak menjalani profilaksis, menandakan bahwa BPG tidak hanya bekerja melalui eradikasi *Group A Streptococcus* (GAS) tetapi juga menekan aktivasi

imun dan inflamasi kronis pada jaringan valvular. Efek antiinflamasi tidak langsung ini berkontribusi terhadap penurunan risiko stenosis mitral dan kekambuhan demam rematik akut (ARF), karena pencegahan infeksi ulang GAS menghambat pelepasan mediator inflamasi seperti IL-1 β yang berperan dalam progresi dan kekambuhan PJR. Temuan ini memperkuat bahwa kepatuhan terhadap profilaksis BPG memiliki peran protektif ganda, yaitu mencegah infeksi streptokokus berulang dan mengurangi proses inflamasi yang menyebabkan kerusakan katup berulang (S. Kumar *et al.*, 2025).

Faktor risiko ketidakpatuhan terhadap profilaksis sekunder Benzathine Penicillin G (BPG) pada penyakit jantung rematik (PJR) meliputi kendala individu, sosial, dan sistem pelayanan kesehatan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kurangnya pemahaman pasien tentang pentingnya profilaksis, keterbatasan tenaga kesehatan terlatih, akses fasilitas yang sulit dijangkau, serta rasa nyeri akibat suntikan berulang menjadi penyebab utama rendahnya kepatuhan (Gemechu *et al.*, 2021; Torres *et al.*, 2021). Hambatan ekonomi dan jarak ke pusat pelayanan turut memperburuk ketidakpatuhan, terutama di wilayah pedesaan dan daerah endemis dengan infrastruktur kesehatan terbatas. Durasi terapi yang panjang dan ketidaknyamanan prosedur injeksi juga menurunkan motivasi pasien untuk melanjutkan pengobatan jangka panjang (Jaiteh *et al.*, 2021; Ulkersoy *et al.*, 2025). Faktor prediktor kepatuhan yang dilaporkan oleh Belay *et al.* (2022) seperti jenis kelamin perempuan, penggunaan regimen intramuskular, dan durasi terapi yang lebih singkat menunjukkan bahwa perempuan lebih cenderung mematuhi terapi kronik karena persepsi risiko yang lebih tinggi dan kedisiplinan pengobatan yang lebih baik, sedangkan pemberian BPG intramuskular dinilai meningkatkan kepatuhan karena interval dosis yang lebih jarang dan hasil klinis yang lebih stabil (Belay *et al.*, 2022).

Secara keseluruhan, pembahasan ini menegaskan bahwa kepatuhan terhadap profilaksis sekunder Benzathine Penicillin G (BPG) berperan krusial dalam menekan progresivitas, menurunkan kekambuhan, dan meningkatkan regresi lesi valvular pada penyakit jantung rematik. Kepatuhan tinggi terhadap BPG tidak hanya mencegah infeksi streptokokus berulang, tetapi juga menekan proses inflamasi kronis yang menjadi dasar kerusakan katup jantung, sehingga berkontribusi signifikan terhadap perbaikan prognosis pasien. Hal ini menjadikan pentingnya pendekatan komprehensif dan berkelanjutan dalam pencegahan serta pengendalian penyakit jantung rematik melalui peningkatan kepatuhan terhadap profilaksis Benzathine Penicillin G (BPG). Upaya ini dapat dilakukan dengan memperkuat edukasi kesehatan, pelatihan tenaga medis, peningkatan akses pelayanan, dan penyediaan obat yang memadai, disertai dukungan kebijakan kesehatan masyarakat untuk memastikan keberlangsungan program profilaksis sekunder yang efektif dan berkeadilan di wilayah endemis.

Selain itu, keberhasilan program pencegahan sekunder juga memerlukan kolaborasi lintas sektor antara pemerintah, institusi pendidikan, dan organisasi nonpemerintah untuk memperluas jangkauan edukasi serta memperkuat sistem pemantauan kepatuhan pasien (Zuhlke *et al.*, 2015). Lebih lanjut, Rashid *et al.* (2024) menekankan pentingnya dukungan psikososial dan peran keluarga dalam mempertahankan terapi jangka panjang, terutama pada pasien anak dan remaja yang rentan terhadap penurunan motivasi pengobatan. Dengan demikian, pencegahan dan pengendalian PJR yang efektif membutuhkan pendekatan terintegrasi yang menggabungkan aspek klinis, sosial, dan teknologi untuk memastikan kepatuhan pasien terhadap profilaksis BPG secara berkelanjutan (Jjh *et al.*, 2024).

KESIMPULAN

Secara keseluruhan, tinjauan literatur ini menunjukkan bahwa kepatuhan terhadap profilaksis sekunder Benzathine Penicillin G (BPG) memiliki peran penting dalam mencegah progresivitas penyakit jantung rematik (PJR) dan memperbaiki fungsi katup yang masih

reversibel. Kepatuhan $\geq 80\%$ dosis memberikan efek protektif signifikan terhadap perburukan dari PJR ringan menjadi berat atau kematian, serta meningkatkan angka regresi lesi valvular. Walaupun hasil penelitian terkait efek BPG terhadap kekambuhan ARF menunjukkan variasi, bukti ilmiah secara umum mendukung bahwa pencegahan infeksi streptokokus berulang melalui profilaksis jangka panjang adalah strategi kunci untuk menekan inflamasi berulang dan kerusakan katup progresif. Faktor-faktor seperti keterbatasan akses pelayanan, kondisi sosial ekonomi, motivasi pasien, dan nyeri akibat suntikan merupakan tantangan utama yang memengaruhi kepatuhan. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan holistik yang melibatkan edukasi pasien, penguatan sistem follow-up, dan kebijakan kesehatan masyarakat yang mendukung ketersediaan BPG secara berkelanjutan, terutama di daerah endemis seperti Indonesia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing, Fakultas Kedokteran Universitas Pendidikan Ganesha, serta seluruh pihak yang telah memberikan dukungan, baik secara akademik maupun moral, selama proses penyusunan artikel ini. Apresiasi juga disampaikan kepada seluruh peneliti dan institusi yang telah menghasilkan data ilmiah terkait pencegahan sekunder penyakit jantung rematik yang menjadi dasar kajian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-jazairi, A., Al-jaser, R., Al-halees, Z., & Shahid, M. (2017). International Journal of Pediatrics and Guidelines for the secondary prevention of rheumatic heart disease Endorsed by Saudi Pediatric Infectious Diseases Society (SPIDS). *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 4(1), 47–50. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2017.02.002>
- Almazini, P. (2014). Antibiotik untuk Pencegahan Demam Reumatik Akut dan Penyakit Jantung Reumatik. *Continuing Professional Development*, 41(7), 497–501.
- Amalia, L. R., & Platini, H. (2020). Manajemen Kardiovaskuler pada Pasien Penyakit Jantung Rematik di Rumah Sakit: Studi Kasus. *Canadian Family Physician*, 47(10), 788–789. [file:///C:/Users/ASUS/Downloads/46136-176536-1-PB \(3\).pdf](file:///C:/Users/ASUS/Downloads/46136-176536-1-PB%20(3).pdf)
- Armstrong, C. (2010). AHA Guidelines on Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis. *American Family Physician*, 81(3), 346–359.
- Beaton, A., Okello, E., Rwebembera, J., Grobler, A., Engelman, D., Alepere, J., Canales, L., Carapetis, J., DeWyer, A., Lwabi, P., Mirabel, M., Mocumbi, A. O., Murali, M., Nakitto, M., Ndagire, E., Nunes, M. C. P., Omara, I. O., Sarnacki, R., Scheel, A., ... Steer, A. C. (2022). Secondary Antibiotic Prophylaxis for Latent Rheumatic Heart Disease. *New England Journal of Medicine*, 386(3), 230–240. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2102074>
- Belay, W., Dessie, A., Ahmed, H., Gedlu, E., Mariyo, A., Shehibo, A., Tigabu, Z., Aliyu, M. H., & Soslow, J. (2022). Secondary prevention of rheumatic heart disease in Ethiopia: a multicenter study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02473-4>
- Carapetis, J. R., Beaton, A., Cunningham, M. W., Guilherme, L., Karthikeyan, G., Mayosi, B. M., Sable, C., Steer, A., Wilson, N., Wyber, R., & Zühlke, L. (2017). Eliminating acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *The Lancet*, 390(10091), 212–213. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31608-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31608-2)
- Gemechu, T., Parry, E. H. O., Yacoub, M. H., Phillips, D. I. W., & Kotit, S. (2021).

- Community-based prevalence of rheumatic heart disease in rural ethiopia: Five-year follow-up. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(10), 8–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009830>
- Gewitz, M. H., Baltimore, R. S., Tani, L. Y., Sable, C. A., Shulman, S. T., Carapetis, J., Remenyi, B., Taubert, K. A., Bolger, A. F., Beerman, L., Mayosi, B. M., Beaton, A., Pandian, N. G., & Kaplan, E. L. (2015). Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography a scientific statement from the American heart association. *Circulation*, 131(20), 1806–1818. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000205>
- Guilherme, L., & Kalil, J. (2013). Rheumatic Heart Disease: Molecules Involved in Valve Tissue Inflammation Leading to the Autoimmune Process and Anti-S. pyogenes Vaccine. *Frontiers in Immunology*, 4(October), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00352>
- Horton, A., Remenyi, B., Davis, K., Mock, N., Paratz, E., Harries, J., Dos Santos, J. A., & Francis, J. R. (2020). 225 Rheumatic heart disease in Timor Leste school students (RHD-TL) follow-up study: assessment of secondary prophylaxis and outcomes in Timor Leste. *European Heart Journal*, 41(Supplement_1), 225. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehz872.010>
- Jaiteh, L. E. S., Drammeh, L., Anderson, S. T., Mendy, J., Ceesay, S., D'Alessandro, U., Carapetis, J., Mirabel, M., & Erhart, A. (2021). Rheumatic heart disease in The Gambia: clinical and valvular aspects at presentation and evolution under penicillin prophylaxis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02308-8>
- Jjh, B., Thompson, S., Seitler, S., SA, A., Yiu, J., Salehi, M., Ahmad, M., Pelone, F., Gashau, H., Shokrane, F., Ahmed, N., Cassandra, M., Marijon, E., Ds, C., Providencia, R., Jjh, B., Thompson, S., Seitler, S., Sa, A., ... Providencia, R. (2024). *Long-term antibiotic prophylaxis for prevention of rheumatic fever recurrence and progression to rheumatic heart disease* (Review). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015779>. www.cochranelibrary.com
- Kumar, R. K., MD, DM, C., Manuel J. Antunes, M., PhD, Ds., Andrea Beaton, M., FAHA, Mariana Mirabel, MD, P., Vuyisile T. Nkomo, M., MPH, Emmy Okello, Mbc., MMed, P., Prakash Raj Regmi, M., Boglarka Reményi, M., FRACP, P., Karen Sliwa-Hähnle, M., PhD, Liesl Joanna Zühlke, M., CHB, DCH, Fcp., Cert Card MPH, Ms., & PhD. (2020). *Contemporary Diagnosis and Management of Rheumatic Heart Disease : Implications for Closing the Gap A Scientific Statement From the American Heart Association*. 337–357. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000921>
- Kumar, S., Chand Negi, P., Asotra, S., Chandel, M., Kumar, J., Merwah, R., Sharma, R., Kumar, R., Bhardwaj, V., & Thakur, P. S. (2025). Inflammatory cytokine levels in rheumatic heart disease and their association with use of benzathine penicillin: A case-control pilot study. *Indian Heart Journal*, 77(2), 59–62. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2025.01.007>
- Li, C., Gao, L., & Wang, Y. (2025). Changes in the burden and underlying causes of rheumatic heart disease in children and youths, 1990–2021: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 12(June), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1597855>
- Liang, Y., Yu, D., Lu, Q., & Zheng, Y. (2023). *rheumatic fever and rheumatic*. May, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1183606>
- Makhmud, T. R., Rohman, M. S., Suwarniaty, R., Sargowo, D., Nugroho, F. W., Hasanah, A., Kusbandono, B., Tarannita, C., Kusumawardani, R., Widito, S., & Martini, H. (2020). Severe Rheumatic Valve in Pediatric Patients : *Heart Sci J*, 1(March), 15–20.
- Manyemba, J., & Bm, M. (2002). *Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever* (

- Review). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002227>. www.cochranelibrary.com
- Mayosi, B. M., Ch, B., Phil, D., Mensah, G. A., Nascimento, B. R., Ph, D., Ribeiro, A. L. P., Ph, D., Sable, C. A., Steer, A. C., & Ph, D. (2017). *Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990-2015*. 713–722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603693>
- Mekonen, K. K., Yismaw, M. B., Abiye, A. A., & Tadesse, T. A. (2020). *Adherence to Benzathine Penicillin G Secondary Prophylaxis and Its Determinants in Patients with Rheumatic Heart Disease at a Cardiac Center of an Ethiopian Tertiary Care Teaching Hospital*. 343–352.
- Shrestha, N. R., Bruelisauer, D., Uranw, S., Mahato, R., Sherpa, K., Agrawal, K., Rothenbühler, M., Karki, P., & Pilgrim, T. (2021). Mid-term outcome of children with latent rheumatic heart disease in eastern Nepal. *Open Heart*, 8(1), 1–7. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001605>
- Stacey, I., Ralph, A., de Dassel, J., Nedkoff, L., Wade, V., Francia, C., Wyber, R., Murray, K., Hung, J., & Katzenellenbogen, J. (2023). The evidence that rheumatic heart disease control programs in Australia are making an impact. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 47(4), 100071. <https://doi.org/10.1016/j.anzjph.2023.100071>
- Tang, Z., Wang, Z., & Wang, X. (2025). Global Burden of Pediatric Rheumatic Heart Disease, 1990–2021: Analysis of the GBD 2021 Study. *Children*, 12(7), 1–23. <https://doi.org/10.3390/children12070843>
- Torres, R. P. de A., Torres, R. F. de A., Crombrughe, G. de, Moraes da Silva, S. P., Cordeiro, S. L. V., Bosi, K. A., Smeesters, P. R., & Torres, R. S. L. de A. (2021). Improvement of Rheumatic Valvular Heart Disease in Patients Undergoing Prolonged Antibiotic Prophylaxis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8(June). <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.676098>
- Ulkersoy, I., Karagozlu, F., Coskun, Y. I., Murt, N. U., Yildiz, M., Haslak, F., Dedeoglu, R., Kasapcopur, O., & Oztunc, F. (2025). *The Effect of Secondary Prophylaxis Adherence on Rheumatic Heart Disease and Determinants of Poor Adherence in Children : A 10 - Year Retrospective Cohort Study*. 4005.
- Wyber, R., Bowen, A. C., Ralph, A. P., & Peiris, D. (2021). Primary Prevention of Acute Rheumatic Fever. *Australian Journal of General Practice*, 50(5), 265–269. <https://doi.org/10.31128/AJGP-02-21-5852>
- Zhang, W., Mondo, C., Okello, E., Musoke, C., Kakande, B., Nyakoojo, W., Kayima, J., & Freers, J. (2013). Presenting features of newly diagnosed rheumatic heart disease patients in Mulago Hospital: A pilot study. *Cardiovascular Journal of Africa*, 24(2), 28–33. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2012-076>
- Zuhlke, L., Engel, M. E., Karthikeyan, G., Rangarajan, S., Mackie, P., Cupido, B., Mauff, K., Islam, S., Joachim, A., Daniels, R., Francis, V., Ogendo, S., Gitura, B., Mondo, C., Okello, E., Lwabi, P., Al-kebsi, M. M., Hugo-hamman, C., Sheta, S. S., ... Mntla, P. (2015). *Characteristics , complications , and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease : the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study)*. January 2010, 1115–1122. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu449>