

Laporan kasus

## INSUFFISIENSI KATUP MITRAL PADA SEORANG PENDERITA LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK

Surya Sanjaya, Gede Kambayana, I K Rina, Tjokorda Raka Putra  
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah, Denpasar  
e-mail: gede\_kambayana@yahoo.com

ABSTRACT

### MITRAL VALVE INSUFFICIENCY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem inflammatory disease that is often difficult to diagnose and the etiology still unclear. Before the diagnosis can be established, four of eleven clinical and laboratory criteria must be met. The progression of SLE is acute fulminant, chronic remission and exacerbation. Prevalens of SLE in the many countries is variously between 2.9 – 400 per 100.000. SLE usually occur in reproduction period of human (15 – 40 years old) and female is more common than male 5.5 – 9.0 : 1. Cardiovascular manifestation of SLE is an serious case and increasing of mortality. Pericarditis, miocarditis and fibrinous Libmann-Sacks endocarditis are a common cardiovascular manifestation. Insufficiency of mitral and aorta valve is a rare complication of SLE and usually combination with pulmonal vein congestion and lung edema. We reported a systemic lupus erythematosus with insufficiency mitral valve in Sanglah hospital because this case is very rare in population and complicated. Accurate diagnosis of SLE is important because prompt treatment can reduce morbidity and mortality.

Keywords: systemic lupus erythematosus, mitral valve insufficiency

### PENDAHULUAN

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit peradangan multi sistem yang penyebabnya belum diketahui, perjalanan penyakit akut atau fulminan dan kronik remisi atau eksaserbasi, disertai oleh berbagai macam autoantibodi dalam tubuh.<sup>1-3</sup> Insiden LES di berbagai negara sangat bervariasi. Prevalensi pada berbagai populasi yang berbeda-beda dapat bervariasi antara 2,9/100.000 – 400/100.000. Penyakit ini dapat ditemukan pada semua usia, tetapi paling banyak ditemukan pada usia 15 – 40 tahun (masa reproduksi).

Frekuensi pada wanita dibandingkan dengan pria berkisar antara 5,5 – 9,0 : 1.<sup>1,3,4</sup>

Manifestasi LES pada sistem kardiovaskular merupakan salah satu masalah yang sangat serius dari penyakit ini, karena dapat menyebabkan kondisi yang fatal. Perikarditis merupakan manifestasi yang paling sering dijumpai dan biasanya mempunyai respon terhadap terapi anti inflamasi. Manifestasi yang serius lainnya adalah miokarditis dan endokarditis *fibrinous Libmann-Sacks*. Keterlibatan endokardium dapat mengakibatkan gangguan pada katup jantung berupa insufisiensi, terutama pada katup mitral dan aorta. Pada

insufisiensi katup mitral terjadi penurunan kontraktilitas yang biasanya bersifat irreversibel dan disertai dengan terjadinya kongesti vena pulmonalis yang berat dan edema pulmonal.<sup>1-4</sup>

Berikut ini akan dilaporkan sebuah kasus LES dengan manifestasi insufisiensi katup mitral dan edema paru. Kasus ini dilaporkan mengingat kasus lupus eritematosus sistemik yang melibatkan insufisiensi katup mitral dan hipertensi pulmonal adalah kasus jarang dan mempunyai manifestasi yang kompleks.

### KASUS

Seorang wanita, usia 40 tahun, ibu rumah tangga, suku Bali datang ke rumah sakit Sanglah dengan keluhan utama sesak nafas. Sesak nafas yang dirasakan seperti rasa berat pada kedua dada sehingga penderita kesulitan untuk menarik dan mengeluarkan nafas. Sesak ini sudah dirasakan sejak satu minggu sebelum masuk rumah sakit. Sesak nafas dirasakan menjadi berkurang dengan posisi duduk dan sesak makin bertambah berat bila pasien berbaring. Penderita juga mengeluh batuk sejak satu minggu sebelum masuk rumah sakit. Batuk ini dirasakan sangat berat disertai dahak berwarna putih kemerahan dan berbuih. Batuk dirasakan terus memberat seiring dengan sesak nafas dan bertambah bila penderita tidur berbaring dan merasa lebih baik bila duduk. Penderita juga merasakan panas badan pada seluruh tubuh. Panas dirasakan sangat mengganggu sehingga penderita tidak bisa istirahat. Panas badan ini sudah mulai dirasakan penderita sejak tiga hari sebelum masuk rumah sakit terjadi secara perlahan-lahan, tidak disertai menggigil dan dirasakan semakin memberat. Penderita juga mengeluh bengkak pada kedua kelopak mata. Bengkak ini dirasakan seperti rasa yang berat pada kelopak mata. Bengkak pada kedua kelopak mata ini dirasakan sejak dua minggu sebelum masuk rumah sakit, timbul perlahan-lahan dan dirasakan terus semakin memberat.

Penderita juga mengeluh bengkak pada keempat tungkai. Bengkak ini dirasakan seperti rasa yang berat dan penuh pada keempat tungkai dan menjadi beban tambahan jika berjalan atau beraktifitas. Bengkak pada keempat tungkai ini dirasakan sejak dua bulan sebelum masuk rumah sakit dan terus bertambah berat secara perlahan-lahan hingga sampai pada kedua lutut dan sampai pasien merasa seluruh badannya bengkak. Pasien sering mengeluh nyeri sendi pada keempat anggota gerak. Nyeri sendi tersebut terutama dirasakan pada kedua lutut dan jari-jari tangan. Nyeri ini sudah dirasakan sejak enam bulan sebelum masuk rumah sakit dan dirasakan secara perlahan-lahan dan terus bertambah berat. Penderita juga mengeluh buang air kecilnya berkurang sejak satu minggu sebelum MRS dengan jumlah air kencing kurang lebih satu gelas (200 cc) dalam sehari. Pasien pernah dirawat sepuluh bulan yang lalu, selama empat belas hari dengan keluhan badan bengkak dan dikatakan menderita sindroma nefrotik. Pasien mendapat obat furosemid, kaptopril dan prednison.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesan umum sakit berat, kesadaran (GCS) E3V4M5, tekanan darah 180/100 mm Hg, nadi 150 kali/menit, respirasi 40 kali/menit, temperatur 38,3<sup>0</sup> C. Pada pemeriksaan kepala, tidak ditemukan adanya *butterfly rash* atau dermatitis, terdapat anemia pada kedua konjungtiva palpebra, hiperemi pada kedua konjungtiva bulbi. Pada pemeriksaan telinga, hidung dan tenggorokan tidak ditemukan adanya ulkus. Pemeriksaan leher tidak terdapat pembesaran kelenjar getah bening dan pemeriksaan JVP ditemukan PR+3 cm H<sub>2</sub>O. Pemeriksaan fisik thorak ditemukan simetris pada saat statis dan dinamis, vokal fremitus thorak kanan dan kiri yang meningkat, perkusi yang redup pada torak kanan dan kiri, batas jantung dan paru yang sulit dievaluasi. Auskultasi jantung ditemukan suara jantung satu dan suara jantung dua tunggal reguler, murmur sulit didengar karena lapangan paru penuh dengan ronki dan tidak ditemukan adanya gesekan

perikardial. Auskultasi paru ditemukan suara nafas bronkovesikuler dan terdapat ronki basah kasar pada kedua lapangan paru yang terdengar saat inspirasi atau ekspirasi. Pada pemeriksaan fisik abdomen ditemukan nyeri tekan ringan dan difus, adanya distensi ringan, suara peristaltik empat sampai enam kali permenit. Terdapat pembesaran hati dengan ukuran tiga jari dibawah *arcus costae* dan tiga jari dibawah *processus xiphoideus* dan tidak ditemukan pembesaran limpa, asites dengan *shifting dullness* positif. Pada pemeriksaan ekstremitas ditemukan nyeri sendi pada kedua lutut disertai warna kemerahan, teraba hangat, tanpa adanya krepitasi. Warna keempat ekstremitas pucat dan terdapat edema (*pitting edema*).

Pemeriksaan laboratorium saat penderita masuk rumah sakit didapatkan, darah lengkap: WBC: 5,41 k/uL, Hb: 7,9 g/dL, Hct: 25,3%, MCV: 103,3 fL, MCHC: 31,2g/dL, PLT: 155 k/uL. Kimia klinik: BUN: 37 mg/dL, SC: 1.4 mg/dL, AST: 93 IU/L, ALT: 74 IU/L, albumin: 2,3 g/dL, kolesterol: 322 mg/dL. Urine lengkap didapatkan PH: 6,0, leukosit: 20 leu/uL, protein: 500 (4+) mg/dL, eritrosit: 8-10 ery/uL, hialin: positif, bakteri: positif. Pada pemeriksaan analisa gas darah didapatkan PH: 7,18, PCO<sub>2</sub>: 52 mmHg, PO<sub>2</sub>: 55 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 19,4 mmol/L, BE: -9,0 mmol/L, natrium: 142 mmol/L, kalium: 3,6 mmol/L, kalsium: 0,68 mmol/L.

Pemeriksaan foto thorak saat masuk rumah sakit ditemukan jantung membesar dengan batas jantung dan paru yang sulit dievaluasi, pinggang jantung menghilang, *aorta knob* tidak menonjol, ditemukan gambaran edema pulmonal pada lapangan paru kanan dan kiri serta ditemukan diaphragma letak tinggi. Pada pemeriksaan EKG didapatkan sinus takikardi 150 kali/menit, aksis normal dan tidak ditemukan atrial fibrilasi.

Penderita saat masuk rumah sakit didiagnosis dengan edema paru akut *et causa suspek acut respiratory distress syndrome*, asidosis metabolik, suspek LES (suspek sindroma nefrotik, hipertensi grade II, efusi perikardial, anemia sedang makrositer *et causa* suspek

anemia hemolitik, hipoalbumin) dengan pneumonia.

Penderita dirawat di *high care unit* dengan pemberian oksigen sungkup 4 liter per menit, IVFD NaCl 0,9% sebagai IV line, diet 2100 kalori, 40 gram protein, rendah garam, furosemid 3 kali 40 mg, natrium bikarbonat bolus 25 mg dilanjutkan drip 50 mg, kaptopril 2 kali 25 mg, irbesartan 1 kali 150 mg, metilprednisolon 2 kali 125 mg, levofloksasin 1 kali 500 mg dan simvastatin 1 kali 30 mg.

Selama perawatan di HCU keluhan penderita berkurang, hal ini dapat dilihat dari kesadaran (GCS) E4V5M6, tekanan darah 130/90 mmHg, nadi 86 kali menit, respirasi 28 kali/ menit dan temperatur 37,2<sup>o</sup> C. Pada pemeriksaan fisik ditemukan anemia pada kedua konjungtiva mata, JVP PR + 2 cmH<sub>2</sub>O, didapatkan ronki basah kasar pada basal lapangan paru dan masih ditemukan edema pada keempat ekstremitas dan keseimbangan cairan yang negatif. Selama perawatan dilakukan pemeriksaan penunjang lain seperti: analisa cairan pleura dengan hasil pemeriksaan: hitung jenis cairan pleura, mononuklear: 74 sel/ml, PMN: 26 sel/mL, Jumlah sel: 198 sel/mL, dan Rivalta: negatif, pemeriksaan ekokardiografi dengan hasil mitral insufisiensi moderat, efusi perikardial minimal, fungsi ventrikel kiri menurun, pulmonal hipertensi (PHT) ringan.

Perkembangan selanjutnya menunjukkan kondisi penderita yang terus membaik, keluhan sesak dan batuk penderita mulai berkurang, kesadaran (GCS) E4V5M6, tekanan darah 130/90 mmHg, nadi 96 kali/menit, respirasi 27 kali/menit. Pada pemeriksaan fisik ditemukan JVP PR +2 cm H<sub>2</sub>O, suara nafas bronkovesikuler dan ronki basah kasar pada kedua basal lapangan paru. Hepar ditemukan membesar 2 jari dibawah *arcus costae* dan 2 jari bawah *prosesus xiphoideus* dan edema tungkai sudah berkurang, keseimbangan cairan negatif dengan produksi urine 1000-2000 cc/hr. Pemeriksaan analisa gas darah dengan hasil PH: 7,4, PO<sub>2</sub>: 85 mmHg, PCO<sub>2</sub>: 55 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 21,1 mmol/L, BE: -3,4 mmol/L, saturasi

oksigen: 99%. Tes serologi untuk siphilis didapat hasil negatif, pemeriksaan tes ANA didapat hasil positif dan pemeriksaan coomb test didapatkan hasil negatif. Dari tambahan hasil pemeriksaan laboratorium maka penderita didiagnosis dengan lupus eritematosus sistemik dengan manifestasi insufisiensi katup mitral, edema paru akut dan sindrom nefrotik, efusi perikardial dan efusi pleura bilateral. Terapi masih dilanjutkan sama seperti hari sebelumnya.

Setelah dua belas hari perawatan penderita mengeluh sesak berkurang, batuk minimal dengan dahak warna putih. Kesadaran (GCS) E4V5M6, tekanan 120/80 mmHg, nadi 92 kali/menit, respirasi menjadi 24 kali/menit, temperatur 37,0 derajat C. Pada pemeriksaan fisik ditemukan JVP PR + 2 cmH<sub>2</sub>O, suara nafas bronkove-sikuler dan ronki minimal di basal kedua lapangan paru. Hepar ditemukan membesar 2 jari bawah *arcus costae* dan 2 jari bawah *prosesus xipoides*. Edema tungkai sudah berkurang serta keseimbangan cairan yang tetap negatif.

## PEMBAHASAN

Diagnosis LES ditegakkan berdasarkan Kriteria ARA (*American Rheumatism association*). Diagnosis LES ditegakkan apabila terdapat 4 atau lebih dari 11 kriteria tersebut yang terjadi secara bersamaan atau dengan tenggang waktu.<sup>3-6</sup> Pada penderita ini diagnosis LES ditegakkan berdasarkan atas adanya bukti gejala klinis berupa atralgia dan artritis non erosif, manifestasi pada ginjal berupa proteinuria, adanya manifestasi pada paru-paru berupa efusi pleura bilateral dan edema paru, manifestasi pada jantung berupa efusi perikardial serta adanya tes ANA yang positif. Lupus eritematosus sistemik merupakan penyakit peradangan autoimun dengan manifestasi multi organ. Manifestasi klinik merupakan akibat adanya kompleks antigen-antibodi pada pembuluh darah kapiler atau struktur viseral. Pada lupus eritematosus sistemik akan timbul respon imun

yang abnormal. Respon imun melibatkan hiperaktifitas dan hipersensitivitas limfosit T dan B. Hiperaktifitas ini ditandai dengan peningkatan HLA-D dan CD40L. Produk akhir dari abnormalitas ini adalah terbentuknya autoantibodi patogen dan pembentukan kompleks imun. Kompleks imun akan menyebabkan kerusakan *Ig-coated circulating cell*, fiksasi komplemen protein, pengeluaran kemotaksin, vasoaktif peptida dan enzim yang dapat merusak jaringan. Manifestasi pada jantung dapat menyebabkan peradangan pada dinding dalam jantung sehingga sering menimbulkan endokarditis yang mengakibatkan kerusakan pada katup jantung.<sup>3-7</sup>

Insufisiensi mitral akut akan menyebabkan gejala dan tanda gagal jantung kongestif dekompensata (sesak nafas, edema paru, *orthopneu*, *paroxysmal nocturnal dyspnea*). Gejala yang timbul disebabkan oleh penurunan *cardiac output*. Kolap kardiovaskular yang disertai syok (syok kardiogenik) sering terjadi pada pasien dengan insufisiensi mitral akut oleh karena ruptur *m. papillary* atau ruptur *chordae tendineae*.<sup>7-10</sup>

Pada penderita ini terdapat keluhan sesak nafas yang membaik bila penderita duduk. Pemeriksaan tanda vital didapatkan frekuensi respirasi yang meningkat dan pada pemeriksaan fisik ditemukan adanya peningkatan denyut vena jugular, distensi vena leher, perkusi redup pada thorak kanan dan kiri, adanya ronki basah kasar diseluruh lapangan paru, hepar yang membesar disertai nyeri tekan dan edema pada keempat tungkai. Pada pasien ini mempunyai tanda-tanda kegagalan nafas akut yang diduga kuat disebabkan karena terlibatnya gangguan fungsi jantung dan paru. Tanda adanya edema paru sangat mungkin terjadi jika dilihat dari segi adanya insufisiensi katup mitral.

Ada beberapa tes diagnostik yang bisa menunjukkan hasil abnormal pada insufisiensi mitral. Elektrokardiogram akan menunjukkan adanya pembesaran atrium kiri dan hipertropi ventrikel kiri. Atrial fibrilasi sering terjadi pada insufisiensi mitral kronik, tetapi elektrokardiogram tidak menunjukkan

kelainan seperti diatas pada insufisiensi mitral akut. *Chest X ray* pada seseorang dengan insufisiensi mitral kronik ditandai dengan pembesaran atrium kiri dan ventrikel kiri. Tanda pembuluh darah paru sering terlihat normal bila tekanan vena pulmonal tidak meningkat signifikan.<sup>7-11</sup>

Pemeriksaan radiologi penderita lupus akan menunjukkan adanya perubahan pada pleura, parenkim paru dan jantung. Perubahan dapat berupa kelainan campuran pada jantung dan lesi parenkim. Pleura dapat menunjukkan *shaggy thickening* pada permukaannya. Perubahan pada parenkim dapat berupa *focal patches, linier bands, infiltrat small nodul*. Kelainan pada jantung dapat berupa kardiomegali minimal sampai sedang. Diaphragma letak tinggi dapat ditemukan pada sekitar 5 sampai 18% pasien.<sup>7-11</sup>

Pemeriksaan radiologi pada saat pasien masuk rumah sakit menunjukkan batas jantung dan paru yang sulit dievaluasi. Dan pemeriksaan foto thorak ulangan setelah didapatkan kardiomegali dengan CTR 57% serta pinggang jantung menghilang. Adanya efusi pleura bilateral disertai tanda edema parenkim paru yang berat.

Ekokardiografi dapat digunakan sebagai konfirmasi diagnosis. Warna doppler aliran darah pada *transthoracic echocardiogram* (TTE) akan menunjukkan aliran darah yang cepat dari ventrikel kiri ke atrium kiri selama sistolik ventrikel. Ekokardiografi penderita ini menunjukkan adanya mitral insufisiensi moderat, adanya gangguan fungsi ventrikel kiri, efusi perikardial dan hipertensi pulmonal.<sup>8-12</sup>

Patofisiologi mitral insufisiensi dapat dibagi kedalam fase akut, fase kronik yang terkompensasi dan fase kronik dekompensasi. Pada fase akut sering disebabkan adanya kelebihan volume di atrium dan ventrikel kiri. Ventrikel kiri menjadi *overload* oleh karena tiap kontraksi tidak hanya memompa darah menuju aorta (*cardiac output* atau *stroke volume* kedepan) tetapi juga terjadi regurgitasi ke atrium kiri (regurgitasi volume). Kombinasi *stroke volume* kedepan dan regurgitasi

volume dikenal sebagai *total stroke volume*. Pada kasus akut, *stroke volume* ventrikel kiri meningkat (ejeksi fraksi meningkat) tetapi *cardiac output* menurun. Volume regurgitasi akan menimbulkan *overload* volume dan *overload* tekanan pada atrium kiri dan peningkatan tekanan di atrium kiri akan menghambat aliran darah dari paru yang melalui vena pulmonalis.<sup>11-14</sup>

Pada fase kronik terkompensasi, insufisiensi mitral terjadi secara perlahan-lahan dari beberapa bulan sampai beberapa tahun atau jika pada fase akut diobati dengan medikamentosa maka pasien akan memasuki fase terkompensasi. Pada fase ini ventrikel kiri menjadi hipertropi dan terjadi peningkatan volume diastolik yang bertujuan untuk meningkatkan *stroke volume* agar mendekati nilai normal. Pada atrium kiri, akan terjadi kelebihan volume yang menyebabkan pelebaran atrium kiri dan tekanan pada atrium akan berkurang. Hal ini akan memperbaiki drainase dari vena pulmonalis sehingga gejala dan tanda kongesti pulmonal akan berkurang.<sup>11-14</sup>

Pada fase kronik dekompensasi akan terjadi kontraksi miokardium ventrikel kiri yang inadkuat untuk mengkompensasi kelebihan volume dan *stroke volume* ventrikel kiri akan menurun. Penurunan *stroke volume* menyebabkan penurunan *cardiac output* dan peningkatan *end-systolic volume*. Peningkatan *end-systolic volume* akan meningkatkan tekanan pada ventrikel dan kongesti vena pulmonalis sehingga akan timbul gejala gagal jantung kongestif. Pada fase lebih lanjut akan terjadi cairan ekstrasvaskular pulmonal (*pulmonary ekstrasvaskular fluid*). Ketika regurgitasi meningkat secara tiba-tiba, akan mengakibatkan peningkatan tekanan atrium kiri dan akan diarahkan balik ke sirkulasi pulmonal, yang dapat mengakibatkan edema pulmonal. Regurgitasi mitral juga akan menyebabkan terjadinya edema paru pada pasien dengan mitral regurgitasi yang kronik, dimana daerah lubang regurgitasi akan dapat berubah secara dinamis dan bertanggung jawab terhadap kondisi kapasitas,

perubahan daun katup mitral dan ukuran ventrikel kiri serta akan menurunkan kekuatan menutup dari katup mitral. Dari beberapa penelitian dikatakan bahwa pasien yang mengalami disfungsi sistolik ventrikel kiri, edema pulmonal akut mempunyai hubungan yang erat dengan perubahan dinamik pada regurgitasi mitral iskemi dan menghasilkan peningkatan tekanan pembuluh darah pulmonal.<sup>11-14</sup>

Edema pulmonal akut merupakan proses yang dramatis dan merupakan manifestasi dari gagal jantung. Patogenesisnya belum diketahui sepenuhnya dan penyebabnya dapat berupa sindrom koroner akut, takiaritmia, lesi valvular, disfungsi diastolik dengan eksaserbasi akut pada hipertensi. Edema pulmonal pada insufisiensi mitral terjadi ketika cairan dari pembuluh darah pulmonal ke interstitial meningkat. Hukum starling akan menentukan keseimbangan cairan antara alveoli pulmonal dengan pembuluh darah. Edema pulmonal disebabkan karena peningkatan tekanan hidrostatik kapiler paru yang menyebabkan transudasi cairan ke interstitial dan alveoli. Peningkatan tekanan atrium kiri juga akan meningkatkan tekanan vena pulmonalis dan tekanan di pembuluh darah kecil paru sehingga timbul edema paru.<sup>8-11</sup>

Adanya tanda gagal jantung kanan dengan nyeri hepar akibat kongesti, edema tungkai, vena leher distensi, asites, sering terjadi pada pasien mitral regurgitasi yang dihubungkan dengan hipertensi pulmonal. Pada pasien dengan regurgitasi mitral akut dan berat sering disertai dengan gagal ventrikel kiri dan edema pulmonal akut. Fibrilasi atrium dapat terjadi sebagaimana biasanya terdapat pada regurgitasi yang lama.<sup>12-14</sup>

Selain patofisiologi yang diterangkan diatas, hipertensi pulmonal yang berat merupakan manifestasi jarang yang melibatkan paru-paru dan jantung. Dari beberapa literatur dikatakan bahwa adanya bukti deposit imun pada pembuluh darah pulmonal. Hal ini tidak diketahui secara pasti apakah ini berperan dalam

patogenesis LES atau merupakan fenomena sekunder dari LES.<sup>13,14</sup>

## RINGKASAN

Telah dilaporkan sebuah kasus lupus eritematosus sistemik dengan manifestasi insufisiensi katup mitral yang menyebabkan komplikasi lainnya berupa edema paru dan kegagalan sistem pernafasan. Manifestasi yang terjadi pada pasien ini berupa insufisiensi mitral yang akan mengakibatkan resistensi pengosongan ventrikel kiri menjadi menurun, sehingga terjadi peningkatan volume ventrikel kiri dan penurunan *cardiac output*. Kontraktilitas ventrikel kiri pasien ini menurun yang merupakan dasar terjadinya peningkatan tekanan pada vena pulmonal dan merupakan dasar dari edema paru dan keluhan yang terjadi. Patofisiologi ini sangat penting untuk diketahui sehingga akan sangat berguna bagi penanganan yang akan diberikan.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Bevera HH. Systemic lupus erythematosus. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JD, Kasper DL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill; 2005.p.1960-7.
2. Braunwald E, Valvular heart disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JD, Kasper DL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill; 2005.p.1390-7.
3. Systemic lupus erythematosus. In: Klippel J, Leslie J, John H, Cornelia M, editors. Primer on the rheumatic disease. 12<sup>th</sup> ed. Georgia: Arthritis foundation; 1999.p.335-43.

4. Systemic lupus erythematosus. In: Lee-Ellen, editor. Perspective on pathophysiology. Philadelphia: WB Saunders company; 1998.p.1016-7.
5. Gerald R, Andrew F, Allen B, Renu F. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Tatiana TA, editors. Pathology of systemic lupus erythematosus. Washington DC: Armed forced institute of pathology; 1995.p.111-27.
6. Hildebrand J. Systemic lupus erythematosus. Available at: <http://www.Emedicine.com/med/topic/2228.htm>. Accessed Oct 24<sup>th</sup>, 2007.
7. Ronald J, Pulmonary hipertensi primary. Available at: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic/1348.htm>. Accessed Oct 24<sup>th</sup>, 2007.
8. Manurung D. Regurgitasi mitral. In: Aru W, Bambang S, Idrus A, Marcellus S, Siti S, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid III. Edisi keempat. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2001.p.1587-90.
9. Mitral regurgitation. Available at: [http://en.wikipedia.org/wiki/Mitral\\_insufficiency](http://en.wikipedia.org/wiki/Mitral_insufficiency). Accessed July 21<sup>th</sup>, 2006.
10. William MM, Douglas PZ. Acquired valvular heart disease. In: Thomas EA, Claude B, Charles CJ, Fred P, Llyoid HS. Editors. Cecil Essentials of medicine. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders company; 1993.p.52-9.
11. Fransisco P. Pulmonary manifestations. In: Daniel J, Bevra HH, editor. Dubois' lupus erythematosus. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1998.p.343-55.
12. Luc AP, Patricio L. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acut pulmonary edema. N Engl J Med 2004;351:1627-34.
13. Shivkumar J. Mitral regurgitasi. Available at: <http://www.emedicine.com/med/topic1485.htm>. 2006; Accessed February 14<sup>th</sup> URL: <http://www.emedicine.com/med/topic1485.htm>. 2006; Accessed February 14<sup>th</sup>, 2006.
14. Amal M. Pulmonary edema. Available at: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic1955.htm>. 2003; Accessed February 7<sup>th</sup>, 2003.