

Laporan kasus berbasis bukti

Pemberian *Benzathine Penicillin G* Setiap 3 Minggu Dibandingkan 4 Minggu untuk Pencegahan Infeksi *Streptokokus* pada Anak dengan Penyakit Jantung Rematik

Muhammad Yusra Firdaus,¹ Piprim Basarah Yanuarso²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, ²Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Infeksi *Streptococcus* yang memicu demam rematik dapat mendasari terjadinya penyakit jantung didapat pada anak. Demam rematik dapat dicegah baik dari pencegahan primordial, primer, dan sekunder. Anak dengan penyakit jantung rematik dapat dicegah keparahan penyakitnya dengan mencegah terjadinya infeksi *Streptococcus* berulang atau pencegahan sekunder. Pencegahan sekunder dianjurkan oleh *World Health Organization* (WHO) adalah dengan pemberian *Benzathine Penicillin G* (BPG) setiap 3 – 4 minggu.

Tujuan. Mengetahui apakah pemberian BPG setiap 3 minggu dapat mengurangi peristiwa infeksi *Streptococcus* pada anak dengan penyakit jantung rematik dibanding pemberian setiap 4 minggu.

Metode. Penelusuran pustaka *database* elektronik, yaitu *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Cochrane*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci “*rheumatic heart disease*”, “*AND*” “*benzathine penicillin g*”, “*AND*”, “*streptococcal infection*”, “*AND*”, “*children*”.

Hasil. Diperoleh satu studi *systematic review* dan satu studi kohort yang sesuai. Kedua studi menunjukkan bahwa pemberian BPG setiap 3 minggu mengurangi kejadian infeksi *Streptococcus* daripada pemberian setiap 4 minggu dengan nilai NNT berturut-turut 6 dan 8.

Kesimpulan. Pemberian BPG setiap 3 minggu terbukti dapat menurunkan kejadian infeksi *Streptococcus* pada pasien dengan penyakit jantung rematik. **Sari Pediatri** 2022;24(1):56-61

Kata kunci: *benzathine penicillin G*, penyakit jantung rematik, pencegahan sekunder, anak

Evidence base case report

Benzathine Penicillin G Administration Every 3 Weeks Compared to Every 4 Weeks for Prevention of *Streptococcal* Infection in Children with Rheumatic Heart Disease

Muhammad Yusra Firdaus,¹ Piprim Basarah Yanuarso²

Background. *Streptococcal* infection encourages rheumatic fever that underlies the occurrence of acquired heart disease in children throughout the world. Rheumatic fever can be prevented through primordial, primary, and secondary prevention. Children with rheumatic heart disease can be prevented the severity of the disease by preventing recurrent *Streptococcal* infection (secondary prevention). Secondary prevention of rheumatic heart disease is recommended by WHO by administering *Benzathine Penicillin G* (BPG) every 3 – 4 weeks.

Objective. To know whether giving BPG every 3 weeks can reduce the incidence of *Streptococcal* infection in children with rheumatic heart disease compared with giving it every 4 weeks.

Method. Electronic literature searches using *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Cochrane*, and *Google Scholar* with keywords “*rheumatic heart disease*”, “*AND*” “*benzathine penicillin g*”, “*AND*” “*streptococcal infection*”, “*AND*” “*children*”.

Results. There are a systematic review study and a cohort study that were obtained for critical appraisal. Both studies show that giving BPG every 3 weeks reduces the incidence of *Streptococcal* infection rather than every 4 weeks with NNT 6 and 8.

Conclusion. Giving BPG every 3 weeks has been proven to reduce the incidence of *Streptococcal* infection in patients with rheumatic heart disease. **Sari Pediatri** 2022;24(1):56-61

Keywords: benzathine penicillin G, rheumatic heart disease, secondary prevention, children

Alamat korespondensi: Piprim B, Yanuarso. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Email: piprim@gmail.com

Demam rematik merupakan suatu penyakit autoimun yang didasari oleh infeksi *Group A β -hemolytic Streptococcus* (GABHS) sehingga menyebabkan peradangan multiorgan.¹ Pasien yang mengalami demam rematik dapat menjadi karditis (50-78%), artritis (35-88%), chorea (2-19%), eritema marginatum (<6%), dan nodul subkutan (<1-13%).²

World Health Organization (WHO) dan World Heart Federation (WHF) memiliki tujuan penurunan 25% masalah kardiovaskular, termasuk penyakit jantung rematik, pada tahun 2025. Pada tahun 2015, Indonesia termasuk salah satu negara dengan estimasi jumlah kasus penyakit jantung rematik terbesar di dunia (1,18 juta kasus). Negara lainnya adalah India (13,17 juta), China (7,07 juta), Pakistan (2,25 juta), dan Kongo (805.000). Seluruh negara tersebut menyumbang 73% dari seluruh kasus di dunia.³

Infeksi Streptokokus yang mendasari demam rematik merupakan salah satu penyakit yang dapat dicegah. Pencegahan tersebut dibagi menjadi tiga, yaitu pencegahan primordial, pencegahan primer, dan pencegahan sekunder. Pencegahan primordial dimaksudkan untuk mengurangi faktor sosial terhadap risiko demam rematik, seperti peningkatan status ekonomi dan peningkatan akses pelayanan kesehatan. Pencegahan primer ditujukan terhadap serangan awal demam rematik, seperti terapi yang tepat terhadap faringitis Streptokokus, sedangkan pencegahan sekunder ditujukan untuk serangan berulang demam rematik, seperti pemberian jangka panjang obat berbasis penisilin.^{4,5}

American Heart Association (AHA) merekomendasikan regimen pencegahan untuk demam rematik berulang (pencegahan sekunder) dengan injeksi 1,2 juta BPG setiap 4 minggu sekali. Pada populasi insiden demam rematik tinggi di Amerika, pemberian BPG dapat dilakukan setiap 3 minggu sekali karena kadar serum dapat dibawah level proteksi sebelum minggu keempat. Selain itu, terdapat perhatian khusus pada pasien yang sering mendapat BPG diakibatkan rasa tidak nyaman dan nyeri saat penyuntikkan sehingga beberapa individu tidak melanjutkan pencegahan.⁵

Studi kasus berbasis bukti ini memiliki tujuan untuk mengetahui apakah pemberian BPG setiap 3 minggu dapat mengurangi peristiwa infeksi Streptokokus pada anak dengan penyakit jantung rematik dibanding pemberian setiap 4 minggu.

Kasus

Seorang anak laki-laki usia 8 tahun datang dengan pasca demam selama 1 minggu. Demam terakhir dirasakan 3 hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Saat itu suhu pasien tidak diukur, tetapi demam dirasakan semakin lama semakin meningkat. Pasien saat itu juga mengeluhkan radang tenggorokan dan nyeri saat menelan. Pasien pernah punya riwayat kemerahan di badan dan bengkak pada daerah lutut kiri. Pasien dibawa ke pusat kesehatan masyarakat dan diduga memiliki demam rematik akut lalu diberikan obat parasetamol 1 kali dan dirujuk ke rumah sakit (RS). Tidak ada riwayat gerakan yang tiba-tiba timbul tanpa tidak disadari. Saat ini, keluhan demam, nyeri tenggorokan dan bengkak pada lutut kiri sudah tidak dirasakan. Pasien merupakan anak kedua dari tiga bersaudara, lahir spontan dibantu oleh bidan dengan berat lahir dan panjang lahir yang ibu pasien lupa berapa persisnya. Ibu pasien mengatakan bahwa pasien mendapatkan imunisasi dasar lengkap. Di sekolah, pasien tidak mengalami kesulitan dalam meraih prestasi. Pasien makan sama seperti anggota keluarga lain dengan frekuensi sebanyak tiga kali sehari.

Dari pemeriksaan fisik, keadaan umum didapatkan tampak sakit ringan dengan kesadaran kompos mentis. Tekanan darah 96/69 mmHg, nadi 88 kali per menit, suhu 36,8°C, pernapasan 24 kali per menit, berat badan 33 kg, tinggi badan 143 cm. Konjungtiva mata tidak anemis dan sklera tidak ikterik. Bunyi napas paru vesikular, tidak ada suara napas tambahan, seperti *rhonki* dan *wheezing*. Terdengar murmur diastolik di sela iga 2 midclavícula kanan. Abdomen terlihat datar, bising usus normal, tidak ada pembesaran organ saat perabaan. Ekstremitas teraba hangat, tidak ada edema, dan *capillary refill time* (CRT) kurang dari dua detik.

Pasien dilakukan *echocardiography* dan didapatkan kesimpulan terdapat *mild mitral regurgitation*, *mild aortic regurgitation*, dan *pulmonal regurgitation*.

Pasien didiagnosis dengan penyakit jantung rematik. Pemeriksaan penunjang lain yang perlu dilakukan adalah darah perifer lengkap (DPL), laju endap darah (LED), *C-reactive protein* (CRP), *Anti-Streptolisin O* (ASTO). Pasien direncanakan pemberian injeksi muscular *benzathine penicillin G* (BPG) setiap 28 hari (4 minggu) dengan tujuan pencegahan serangan demam rematik berulang.

Masalah klinis

Berdasarkan kasus di atas, timbul pertanyaan klinis sebagai berikut: apakah pemberian BPG setiap 3 minggu dapat mengurangi peristiwa infeksi Streptokokus pada anak dengan penyakit jantung rematik dibanding pemberian BPG setiap 4 minggu?

Metode

Pertanyaan klinis (PICO)

Patient (P) : Anak dengan penyakit jantung rematik

Intervention (I) : benzathine penicillin G intramuskular setiap 3 minggu

Comparison (C) : benzathine penicillin G intramuskular setiap 4 minggu

Outcome (O) : Tidak terserang infeksi Streptokokus

Strategi pencarian

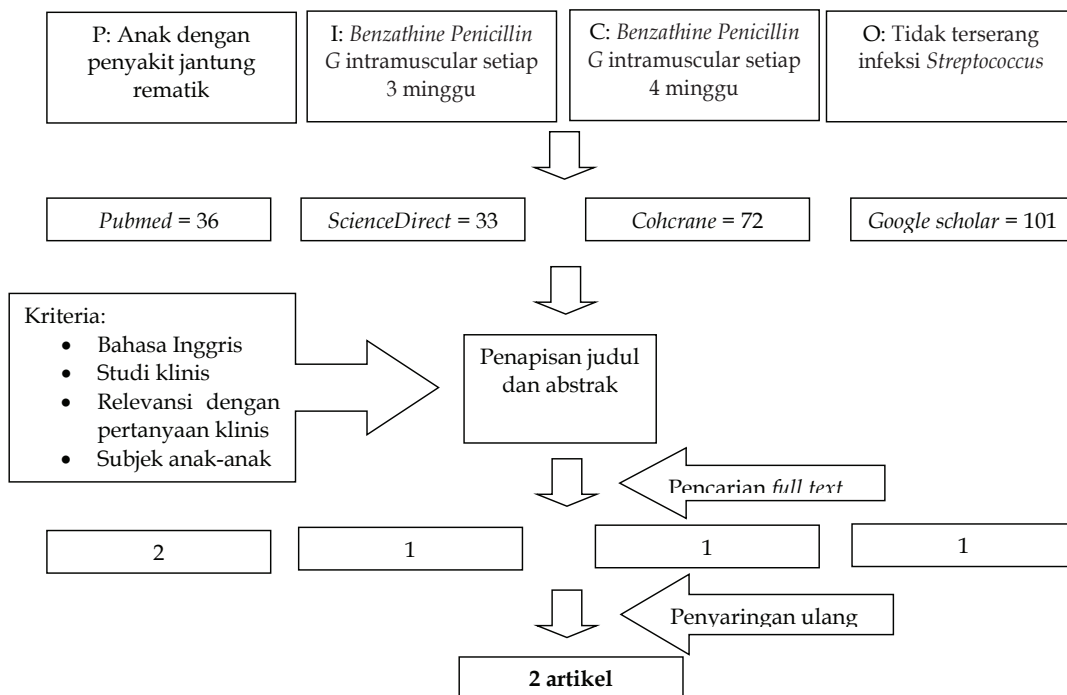
Prosedur pencarian literatur ilmiah dilakukan dengan online melalui basis data *Pubmed*, *Cochrane*, *ScienceDirect* dan *Google scholar*. Jenis pertanyaan klinis yang dipilih adalah terapi dan tipe studi yang diprioritaskan untuk

telaah kritis adalah *meta-analysis*, *systematic review*, *randomized control trial*, dan studi kohort. Pencarian menggunakan penyaring dengan keberadaan teks lengkap.

Kriteria seleksi

Kata kunci yang digunakan ialah “*rheumatic heart disease*”, “*benzathine penicillin g*”, “*secondary prevention*”, “*children*”. Batasan yang digunakan sebagai literatur telaah kritis adalah: 1) berbahasa Inggris; 2) berupa studi klinis; 3) sesuai dengan pertanyaan klinis; 4) subjek adalah anak-anak; 5) dipublikasi dalam 10 tahun terakhir. Berdasarkan hal tersebut, didapatkan total 212 artikel. Dari basis data *Pubmed*, terdapat 1 artikel yang sesuai kriteria dari total 39 artikel. Pada penelusuran dari basis data *Cochrane* ditemukan 1 artikel yang sesuai kriteria dari 72 artikel. Untuk penelusuran dari basis data *ScienceDirect* ditemukan 0 artikel yang sesuai kriteria dari 33 artikel yang ditemukan. Sementara itu, penelusuran *Google scholar* didapatkan 1 artikel yang sesuai kriteria dari 101 artikel yang ditemukan.

Kedua artikel yang sudah dipilih tersebut digunakan sebagai tinjauan kasus berbasis bukti dengan menjalani seleksi dengan alur sebagai berikut,



Gambar 1. Alur pemilihan literatur (dilakukan pada tanggal 2 Desember 2019)

Tabel 1. Hasil telaah kritis melalui kriteria studi terapeutik *evidence-based medicine, University of Oxford*

Artikel	Tahun	Study design	Validity					Relevance				
			Number of patients	Randomization	Safety and control therapy	Blinding	Comparable therapy	Intention to treat	Domain	Determinant	Measurement	Level of evidence
Manyemba J dkk	2013	Systematic review	249	+	+	-	+	-	+	+	+	1a
Zegeye N dkk	2016	Cohort prospective	75	-	+	-	+	-	+	+	+	2b

Telaah kritis

Ketiga artikel yang sesuai dengan pertanyaan klinis dilakukan telaah kritis melalui kriteria studi terapeutik *evidence-based medicine, University of Oxford*.

Hasil

Sebuah studi tinjauan sistematis berjudul *Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever (review)* yang dilakukan oleh Manyemba dan Mayosi⁶ pada tahun 2002. Studi tersebut kemudian direview ulang oleh *Cochrane* dan dipublikasikan kembali pada tahun 2013. Pencarian data di studi tersebut dilakukan untuk artikel mulai tahun 1980 hingga tahun 2009. Studi ini bertujuan untuk melakukan perbandingan antara 1) penisilin dengan control; 2) penisilin oral dengan penisilin intramuskular; 3) 2 atau 3 minggu dengan 4 minggu penisilin intramuskular; pada pasien dengan riwayat demam rematik sebelumnya. Hasil pencarian studi di tinjauan sistematis tersebut menemukan satu studi dengan jumlah subjek 249 pasien, 124 menerima injeksi penisilin setiap 3 minggu dan 125 menerima injeksi penisilin setiap 4 minggu (Studi Lue dkk, 1996). Terdapat 39 infeksi Streptokokus di tenggorokan pada pasien yang mendapat injeksi setiap 3 minggu dan 59 infeksi tersebut pada pasien yang mendapat injeksi setiap 4 minggu (RR 0,67, 95% KI 0,48-0,92, $p < 0,01$). Selain itu, terdapat 9 kasus demam rematik kambuh pada pasien yang diinjeksi penisilin setiap 3 minggu dan 16 kasus demam rematik kambuh pada pasien

yang diinjeksi penisilin setiap 4 minggu, tetapi tidak ada perbedaan signifikan secara statistik pada kedua kelompok tersebut (RR 0,57, 95% KI 0,26-1,23). Dari studi dengan luaran infeksi Streptokokus ini, didapatkan nilai *relative risk reduction* (RRR) 33,47%, *absolute risk reduction* (ARR) 15,8%, dan *number needed to treat* 6 (95% KI ARR 0,2756; 0,04, 95% KI NNT 4; 25).⁶

Zegeye dkk⁷ melakukan studi kohort retrospektif mengenai pencegahan sekunder penyakit jantung rematik di Ethiopia pada tahun 2016. Studi tersebut menggunakan sampel berjumlah 233 anak dimana 25 anak mendapat injeksi penisilin dengan rentang 17-21 hari dan 50 anak mendapat injeksi penisilin dengan rentang 22-28 hari untuk mencegah sekunder penyakit jantung rematik. Hasilnya adalah 5 anak didapati kultur tenggorokan positif Streptokokus pada anak yang diinjeksi penisilin dengan rentang 17-21 hari dan 16 anak positif Streptokokus kultur tenggorokan pada anak yang mendapat injeksi penisilin dengan rentang 22-28 hari (OR 2,6; 95% KI 1,2-5,9; $p = 0,02$). Dari studi tersebut, didapatkan nilai RRR 37,5%, ARR 12%, dan NNT 8.⁷

Pembahasan

Terapi pencegahan merupakan bagian penting pada pasien dengan demam rematik dan penyakit jantung rematik akut. Tujuan pencegahan adalah tidak terjadinya kerusakan lebih lanjut terhadap katup jantung. Salah

satu pencegahan yang penting adalah pencegahan sekunder. Pencegahan sekunder merupakan pencegahan yang ditujukan terhadap individu yang memiliki riwayat demam rematik dan berisiko tinggi mengalami kekambuhan.^{1,4} Ketika penisilin belum ditemukan, hanya 11% penderita penyakit jantung rematik yang dapat bebas dari gejala murmur jantung setelah diikuti selama 10 tahun.⁸ Setelah penisilinditemukan, 70% penderita penyakit jantung rematik mengalami perbaikan murmur setelah diikuti selama 8 tahun.⁹

Studi menunjukkan bahwa kejadian demam rematik akut dapat disebabkan oleh faringitis disebabkan oleh GABHS yang tidak bergejala. Berdasarkan hal tersebut, maka pencegahan dengan pemberian antibiotik yang berkelanjutan harus diberikan pada pasien dengan riwayat penyakit jantung rematik.⁶

Sediaan optimal penisilinyang terbaik untuk mencegah terjadinya infeksi Streptokokus adalah sediaan injeksi. Studi *Randomized Controlled Trial* (RCT) membandingkan sediaan penisilin injeksi dengan sediaan oral yang menunjukkan bahwa sediaan injeksi lebih menurunkan angka kekambuhan pada penyakit jantung rematik.⁶ Meskipun terasa lebih menyakitkan dengan sediaan injeksi, injeksi penisilin sebaiknya tetap direkomendasikan oleh tenaga kesehatan. Keluarga juga harus diedukasi bahwa anak dengan riwayat penyakit jantung rematik memiliki risiko kekambuhan demam rematik dan hal tersebut dapat dicegah dengan pemberian injeksi penisilin secara teratur.¹⁰

Sampai saat ini, masih terdapat perdebatan untuk frekuensi optimal pemberian penisilin. Pemberian injeksi penisilin setiap 4 minggu mulai menjadi standar regimen untuk pencegahan sekunder penyakit jantung rematik sejak abad 19.¹¹

Di Indonesia, estimasi prevalensi penyakit jantung rematik sekitar 0,3 – 0,8 per 100 anak usia sekolah (5 – 15 tahun). Salah satu studi di Indonesia yang dilakukan oleh Madiyono dkk¹² membandingkan kadar protektif pada serum dengan pemberian sekali penisilin dalam 21 hari dengan pemberian penisilin sekali dalam 28 hari. Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna kemampuan injeksi *single* penisilin dalam 21 hari dengan 28 hari dalam menghambat Streptokokus. Studi tersebut juga didukung oleh studi yang dilakukan oleh Spinetto dkk.¹³ Studi yang meninjau 360 pasien di New Zealand menunjukkan bahwa kecepatan kegagalan pencegahan sekunder dengan penisilinsetiap 4 minggu hanya 0,07 dari 100 pasien per tahunnya. Pemberian penisilin setiap

3 minggu dirasa dapat meningkatkan biaya pada pasien dan menurunnya kepatuhan pasien dalam pengobatan dibandingkan dengan pemberian setiap 4 minggu.

Terdapat 2 studi yang telah dianalisis dalam laporan kasus berbasis bukti ini yang terdiri atas 1 studi *systematic review* dan 1 studi kohort. Kedua studi menunjukkan bahwa pemberian injeksi BPG setiap 3 minggu dapat menurunkan angka kekambuhan infeksi Streptokokus pada pasien anak dengan penyakit jantung rematik dibanding pemberian setiap 4 minggu.

Studi pertama adalah review yang dilakukan oleh Manyemba dan Mayosi⁶ ini bertujuan mengetahui formulasi penisilin dalam pencegahan sekunder demam rematik. Dalam studi tersebut hanya terdapat 1 jenis studi oleh Lue dkk yang direview dalam membahas efektivitas pemberian injeksi penisilin setiap 3 minggu dibandingkan dengan pemberian setiap 4 minggu. Lue melakukan studi pada pasien yang masuk ke Rumah Sakit Nasional Universitas Taipei yang telah memenuhi kriteria demam rematik Jones lalu dirandomisasi dan dikelompokkan menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok pemberian penisilin setiap 3 minggu dan kelompok pemberian penisilin setiap 4 minggu. Kedua kelompok sudah memiliki beberapa variabel yang sama sehingga bias dapat minimal. Kedua kelompok diikuti selama 12 tahun dan diperiksa jika terdapat keluhan. Variabel yang dihitung pada studi tersebut ada dua, yaitu angka kekambuhan demam rematik dan terjadinya infeksi Streptokokus pada tenggorokan. Studi ini menggunakan percobaan pragmatis (*intention to treat analysis*) yang memasukkan seluruh pasien pada akhir penghitungan sesuai dengan jumlah pasien awal sehingga studi ini dapat digunakan untuk menentukan sebab akibat. Kelemahan studi tersebut adalah tidak dilakukan *blinding* pada kedua kelompok percobaan sehingga berisiko menjadi bias.⁶

Kepentingan studi ini bisa dilihat dari nilai *number needed to treat* (NNT). Nilai NNT adalah 6. Definisi nilai tersebut adalah bahwa dalam 6 individu yang harus dicegah dengan penisilin setiap 3 minggu untuk menghasilkan 1 tambahan individu tidak ada infeksi Streptokokus. *Risk ratio* studio ini adalah 0,67 yang menunjukkan bahwa pemberian penisilin setiap 3 minggu merupakan faktor pelindung terhadap terjadinya infeksi Streptokokus dibandingkan dengan pemberian setiap 4 minggu.⁶

Studi kedua adalah studi kohort yang dilakukan oleh Zegeye N dkk⁷ yang menilai efektivitas pencegahan sekunder penyakit jantung rematik melalui kultur

Streptokokus dari usap tenggorokan. Studi yang dilakukan di Ethiopia ini menunjukkan bahwa pemberian injeksi penisilin setiap 2 atau 3 minggu menunjukkan hasil yang lebih baik dalam mengurangi kambuhnya infeksi tenggorok akibat Streptokokus dan episode demam rematik dengan konsentrasi penisilin yang lebih tinggi dalam serum dibandingkan dengan pemberian setiap 4 minggu. Hasil studi ini juga menilai tidak adanya perbedaan bermakna secara statistik antara pemberian setiap 2 minggu dengan pemberian setiap 3 minggu terhadap peningkatan infeksi Streptokokus.⁷

Pada kasus ini, pasien mendapatkan terapi pencegahan BPG dengan sediaan injeksi dan durasi setiap 4 minggu. Hal ini sudah sesuai dengan rekomendasi dari WHO dan AHA, tetapi perlu ditinjau kembali apakah di Indonesia membutuhkan terapi pencegahan setiap 3 minggu dikarenakan Indonesia merupakan daerah dengan risiko demam rematik yang tinggi dan efektivitas pemberian BPG setiap 3 minggu lebih baik dari 4 minggu dalam rekurensi infeksi Streptokokus. Terdapat tantangan dalam pemberian BPG setiap 3 minggu untuk pencegahan sekunder penyakit jantung rematik. Sampai saat ini, belum ada konsensus serta pembahasan lebih lanjut mengenai frekuensi pemberian BPG optimal untuk pencegahan tersebut.

Beberapa faktor menjadi pertimbangan sebelum suatu regimen yang tepat diberikan pada suatu daerah atau negara. Salah satu masalah dalam pencegahan sekunder penyakit jantung rematik adalah kepatuhan pemberian obat. Pada studi Zegeye N, dkk⁷ disebutkan bahwa 14,2% anak yang sedang mengikuti program pencegahan sekunder melewatkan satu atau lebih injeksi yang diikuti dalam 6 bulan. Individu yang melewatkan injeksi tersebut secara bermakna mengalami kultur Streptokokus positif dibanding yang tidak. Selain kepatuhan, masalah biaya juga menjadi salah satu faktor pertimbangan regimen tersebut digunakan atau tidak, meskipun secara umum pembiayaan pencegahan lebih rendah dibandingkan dengan biaya pengobatan.

Kesimpulan

Pemberian BPG setiap 3 minggu terbukti dapat menurunkan kejadian infeksi Streptokokus pada anak

dengan penyakit jantung rematik. Dengan keterbatasan yang terdapat pada studi ini, disarankan melakukan penelitian mengenai frekuensi pemberian BPG yang optimal untuk pencegahan sekunder PJR anak di Indonesia.

Daftar pustaka

1. Szczygielska I, Hernik E, Kolodziejczyk B, Gazda A, dkk. Rheumatic fever newdiagnostic criteria. *Reumatologia* 2018;1: 37-41.
2. Zuhlke L, Beaton A, Engel M, dkk. Group A Streptococcus, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: epidemiology and clinical considerations. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:1-23.
3. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, dkk. Global, regional and national burden of rheumatic heart disease 1990-2015. *N Engl J Med* 2017;377:713-22.
4. Mayosi B. Rheumatic fever Braunwald's heart disease. Elsevier. 2014.h.1834-41.
5. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, dkk. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis.. *Circulation*; 2009.h.1541-52.
6. Manyemba J, Mayosi BM. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever review. *Cochrane*; 2013.
7. Zegeye N, Asrat D, Woldeamanuel Y, dkk. Throat culture positivity rate and antibiotic susceptibility pattern of beta-hemolytic streptococci in children on secondary prophylaxis for rheumatic heart disease. *BMC* 2016;16:510.
8. Bland EF, Duckett Jones T. Rheumatic fever and rheumatic heart disease; a twenty year report on 1000 patients followed since childhood. *Circulation* 1951; 4: 836-43.
9. Tompkins DG, Boxerbaum B, Liebman J. Long-term prognosis of rheumatic fever patients receiving regular intramuscular benzathine penicillin. *Circulation* 1972;45: 543-51.
10. Wilson N. Secondary prophylaxis for rheumatic fever: simple concepts, difficult delivery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2013;4:380.
11. Bonet A, Ferencz C, Markowitz M. A comparison of oral and intramuscular benzathine penicillin G for the prevention of streptococcal infection and recurrences of rheumatic fever. *Pediatrics* 1957;19:201-7.
12. Madiyono B, Djer MM, Sastroasmoro S, dkk. Inhibiting ability of benzathine penicillin G towards group A *Streptococcus* β -hemolyticus in 21 and 28 days after a single intramuscular injection. *Paediatrica Indones* 2003;43:136-9.
13. Spinetto H, Lennon D, Horsburgh M. Rheumatic fever recurrence prevention: a nurse-led programme of 28-day penicillin in an area of high endemicity. *J Paediatr Child Health* 2011;47:228-34.