

**HUBUNGAN MITRAL VALVE GRADIENT TERHADAP KAPASITAS FUNGSIONAL
PROTOKOL BRUCE TERMODIFIKASI PADA STENOSIS MITRAL RHEUMATIK
PASCA KOMISUROTOMI MITRAL TRANSKATETER PERKUTAN (KMTP)**

Surya Marthias, Amiliana Mardiani Soesanto, Ade Meidian Ambari, Basuni Radi, Amir Aziz AlKatiri, Olfy Lelya, dan Renan Sukmawan
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
Email: surya.marthias@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: Studi sebelumnya menyimpulkan bahwa *MVG* merupakan parameter yang berhubungan perbaikan gejala pasca KMTP.

Tujuan: Evaluasi hubungan *MVG* terhadap perubahan kapasitas fungsional pasca KMTP.

Metode: Studi *quasi experimental* dilakukan terhadap 78 subjek. Pemeriksaan ekokardiografi dan treadmill Bruce termodifikasi dilakukan 1-2 hari sebelum dan 1-2 minggu setelah KMTP. Data sebelum dan setelah KMTP dianalisis untuk mencari hubungan variabel terhadap perbaikan kapasitas fungsional pasca KMTP.

Hasil: Rerata usia adalah 42 tahun, mayoritas perempuan, dan rerata IMT 22,27 kg/m². Sebelum KMTP, 53% memiliki irama sinus dengan mayoritas memiliki fungsi ventrikel kiri yang baik dan ventrikel kanan yang baik. Sebesar 97% pasien datang dengan kelas *NYHA* II sebelum KMTP dan mengalami perbaikan signifikan kapasitas fungsional berupa perbaikan median lama latihan (241 ke 603 detik, $p < 0,001$) dan perbaikan median nilai VO_2max estimasi (18,8 ke 32,8 mlO₂/kg/menit, $p < 0,001$). Dari uji korelasi, didapatkan variabel usia ($r = -0,23$, *adjusted R*²=4,1%), pre-*MVG* ($r = 0,23$, *adjusted R*²=4,2%), Δ *MVG* ($r = 0,31$, *adjusted R*²= 9,0%), dan pre-TR *Vmax* ($r = 0,3$, *adjusted R*²=1,3%) berkorelasi terhadap perubahan kapasitas fungsional. Penurunan *MVG* > 50 % pasca KMTP (OR 2,89, $p = 0,038$) dan TR *Vmax* sebelum KMTP > 3,4 m/s (OR 3,42, $p = 0,023$) menjadi prediktor perbaikan kapasitas fungsional segera pasca KMTP.

Kesimpulan: Penurunan *MVG* lebih dari 50% pasca KMTP berhubungan dengan perbaikan kapasitas fungsional segera pasca KMTP.

Kata Kunci: fungsional, KMTP, lama latihan, *MVG*, stenosis mitral

Abstract

Introduction: Previous studies have shown that mitral valve gradient (*MVG*) correlated with symptom improvement after BMV.

Objective: Determine association between *MVG* and functional capacity alteration after BMV.

Methods: Quasi experimental study was applied in 78 subject. Echocardiography and Modified Bruce Protocol assessment were assessed 1-2 days before and 1-2 weeks after BMV. Pre and post data were analyzed to obtain association of variables with functional capacity alteration immediately after BMV.

Results: The mean age was 42 y.o, most female, and mean BMI was 22,27 kg/m². Majority 53% had sinus rhythm with dominant good left ventricular function and good right ventricular function. Of 97% patients presented with *NYHA* class II before BMV with significant improvement of functional capacity such as median exercise time alteration (241 to 603s, $p < 0,001$) and median

estimate VO_2 max value alteration (18,8 to 32,8 mlO₂/kg/minute, $p < 0,001$). From correlation test, age ($r -0,23$, adjusted $R^2 = 4,1\%$), pre-MVG ($r 0,23$, adjusted $R^2 = 4,2\%$), Δ MVG ($r 0,31$, adjusted $R^2 = 9,0\%$), and pre-TR Vmax ($r 0,3$, adjusted $R^2 = 1,3\%$) were corelated with functional capacity alteration. Reduction of MVG $> 50\%$ after BMV (OR 2,89, $p = 0,038$) and TR Vmax before BMV $> 3,4$ m/s (OR 3,42, $p = 0,023$) were predictor of functional capacity improvement immediately after BMV.

Conclusions: Reduction of MVG more than 50% had association with immediate improvement of functional capacity post BMV.

Keywords: BMV, exercise time, functional, mitral stenosis, MVG

PENDAHULUAN

Tindakan komisurotomi mitral transkateter perkutan (KMTP) merupakan tindakan non-bedah yang aman dan efektif pada pasien stenosis mitral (SM) simptomatik.¹ Data RS JPDHK tahun 2017-2019 menyatakan jumlah pasien stenosis mitral yang dilakukan KMTP cukup tinggi, yaitu sekitar 100 pasien per tahun dengan median umur 42 tahun dan perbaikan gejala sampai dengan 80% segera pasca tindakan.^{2,3} Suatu tinjauan *American Heart Association* (AHA) tahun 2009 menyatakan area katup mitral (AKM) pasca KMTP $\geq 1,5$ cm² berhubungan dengan keluaran baik jangka lama sehingga AKM menjadi parameter kesuksesan utama KMTP.⁴

Akan tetapi, kriteria keberhasilan berupa AKM pasca KMTP belum berkaitan dengan perbaikan kapasitas fungsional pada beberapa penelitian. Penelitian Diah dkk di RS JPDHK pada tahun 2010 menyatakan tidak ada perbedaan hasil tes jalan 6 menit antara pasien yang memiliki AKM ekokardiografi pasca KMTP $> 1,5$ cm² dibandingkan dengan AKM $< 1,5$ cm².³ Penelitian Wright dkk tahun 2003 menyatakan pasca KMTP akan terjadi peningkatan AKM signifikan (1,05cm² menjadi 1,74 cm², $p < 0,001$) dalam 6 minggu, tetapi tidak berkorelasi dengan dengan perbaikan kapasitas fungsional.⁵

Terdapat pertanyaan besar antara definisi keberhasilan KMTP yaitu AKM lebih dari 1,5 cm² dengan adanya penelitian Krisna dkk tahun 2018 yang menyatakan perbaikan AKM menjadi lebih dari 1,5 cm² pasca tindakan tidak berjalan sendiri sebagai parameter keberhasilan jangka panjang, tetapi berhubungan dengan penurunan MVG pasca tindakan.⁶ Bahkan pada penelitian Sabbagh dkk tahun 2019, keberhasilan KMTP berupa perbaikan kelas fungsional pasca tindakan tidak berhubungan dengan parameter AKM dan justru berhubungan dengan perbaikan kapasitas fungsional jika MVG sebelum tindakan lebih dari 15 mmHg.

Hal ini menunjukkan adanya variasi *MVG* rendah dan *MVG* tinggi pada stenosis mitral berat secara AKM dimana perbaikan kelas *NYHA* tergantung pada signifikansi tindakan dalam menurunkan *MVG*.⁷ Hal ini menimbulkan pertanyaan apakah sebenarnya *MVG* yang berhubungan dengan kapasitas fungsional. Penelitian yang memaparkan hubungan *MVG* terhadap perbaikan gejala secara objektif dalam bentuk kapasitas fungsional sebelum dan pasca KMTP perlu dilakukan.

METODE PENELITIAN

Studi *quasi experimental* dengan *one group pre-post design* dilakukan dalam total periode satu tahun yaitu dari Maret 2019 hingga April 2020. Subjek penelitian dikumpulkan dengan teknik *consecutive sampling* dengan kriteria inklusi yaitu stenosis mitral rematik sedang-berat (AKM < 1,5 cm²) dengan umur 18-65 tahun (usia produktif) yang dilakukan KMTP sesuai indikasi dan persyaratan katup dan bersedia dilakukan pemeriksaan 1-2 hari sebelum dan 1-2 minggu setelah KMTP. Kriteria eksklusi terdiri dari stenosis mitral berat dengan *NYHA* class III-IV, regurgitasi mitral/aorta sedang-berat, regurgitasi trikuspid sedang-berat, stenosis aorta Sedang-berat, stenosis mitral degeneratif (kalsifikasi), ejeksi fraksi kiri <30%, penyakit jantung bawaan (PJB), riwayat operasi katup sebelumnya, penyakit jantung koroner 3 pembuluh darah atau lebih, riwayat operasi CABG, riwayat kardiomiopati hipertrofi atau perikarditis restriktif atau restriktif, tidak mampu melakukan tes treadmill (keterbatasan berjalan karena muskuloskeletal dan sedang hamil), dan terdapat penyakit paru akut 1 bulan terakhir, seperti asthma dan penyakit paru obstruktif kronis.

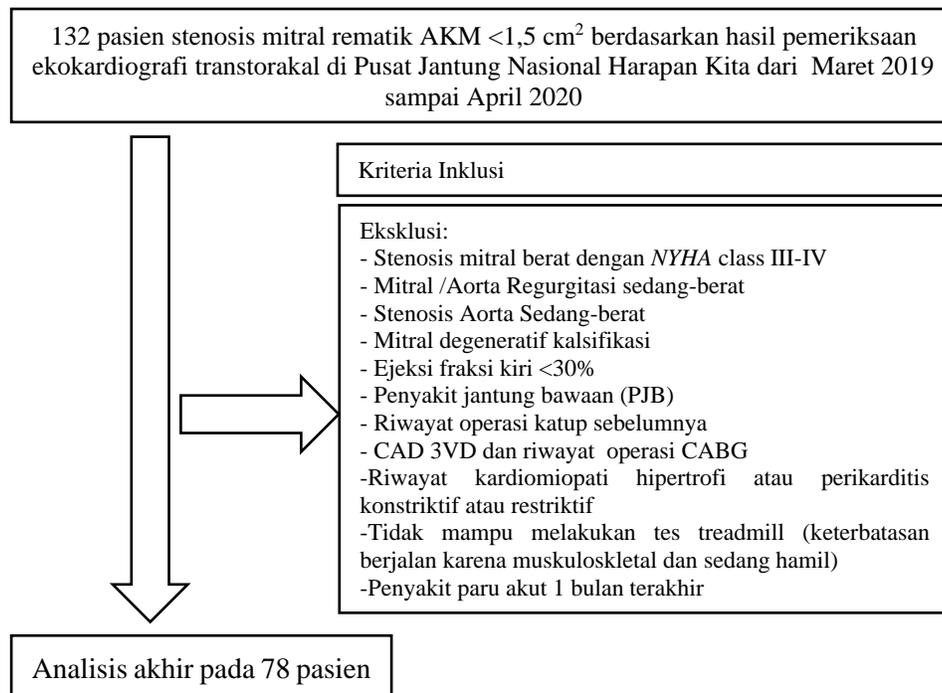
Subjek penelitian diwawancara sebelum pasien dilakukan ekokardiografi dan tes treadmill Bruce termodifikasi. Wawancara dilakukan oleh tenaga kesehatan untuk melengkapi isi *questionnaire* yang berisi demografik, karakteristik sosial, komorbid, obat-obatan, dan penilaian kelas *NYHA*. Penilaian ini dilakukan pada 1 sampai 2 hari sebelum tindakan dan dilakukan pada hari yang sama dengan pemeriksaan ekokardiografi dan tes treadmill. Untuk mendapatkan jawaban kelas *NYHA*, pasien diwawancara secara terpimpin dengan menggunakan pertanyaan yang diadopsi dari kuisioner *SA-NYHA*.¹⁴ Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan ekokardiografi transtorakal menurut panduan ekokardiografi katup EAE/ASE tahun 2009 dimana dilakukan secara *blinded*. Pada hari yang sama, dilakukan tes treadmill dilakukan dengan metode Protokol Bruce termodifikasi *symptom limited*. Tes dinyatakan berhenti setelah pasien merasa sangat sesak (*fatigue*) atau setara nilai *Borg-scale* ≥ 17 . Pemeriksaan treadmill ini dilakukan secara *blinded*.

Selanjutnya, sekitar 1 sampai 2 minggu pasca KMTP, dilakukan wawancara awal kembali terutama fokus pada kelas *NYHA*, pemeriksaan ekokardiografi ulang, dan test treadmill Protokol Bruce termodifikasi ulang seperti yang dijelaskan sebelumnya.

Analisis statistik menggunakan program SPSS *for Window* (versi 22.0, IBM, New York). Dilakukan uji hipotesis komparatif berpasangan untuk mengetahui perubahan variabel sebelum dan setelah dilakukan KMTP. Dilakukan uji korelasi berupa uji *Pearson* atau *Spearman* yang dilanjutkan dengan uji regresi linear untuk mengetahui hubungan korelasi semua variabel ekokardiografi terhadap perubahan kapasitas fungsional serta mencari kekuatan masing-masing variabel dalam menjelaskan perubahan kapasitas fungsional (*adjusted R square*). Selanjutnya, dilakukan uji hipotesis komparatif kategorik tidak berpasangan (uji *Chi square* atau uji *Fisher*) yang dilanjutkan dengan uji regresi *binary* logistik untuk mengetahui seberapa besar variabel ekokardiografi (dikategorikan sesuai referensi ilmiah) dapat memprediksi dan mempengaruhi signifikansi klinis perbaikan kapasitas fungsional (dikategorikan sesuai referensi ilmiah). Perubahan kapasitas fungsional digambarkan sebagai perubahan lama latihan dimana kelompok yang mengalami perubahan lama latihan >180 detik disebut mengalami perbaikan kapasitas fungsional dan sebaliknya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah pasien stenosis mitral rematik dalam rentang waktu Maret 2019 hingga April 2020 adalah 132 pasien. Sebanyak 12 pasien memiliki kelainan CAD3VD, 6 pasien dengan thrombus intrakardiak persisten dengan antikoagulan, 2 pasien dengan ejeksi fraksi rendah dibawah 30%, 3 pasien memiliki penyakit paru akut atau tuberkulosis, 11 pasien memiliki penyakit mitral/aorta regurgitasi sedang-berat, satu pasien memiliki *NYHA* class III sebelum KMTP, 2 pasien tidak dapat melakukan tes treadmill karena hamil dan memakai kursi roda, dan data ekokardiografi transtorakal yang tidak lengkap. Terdapat 78 pasien yang dapat diambil sebagai sampel penelitian sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang kemudian dilakukan analisis akhir.



Gambar 1. Skema Perekrutan Subjek Penelitian

Karakteristik Subjek Penelitian

Dari keseluruhan subjek penelitian ($n=78$), nilai rerata usia adalah 42 tahun dengan proporsi perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki (3,6:1), dan memiliki rerata IMT rentang normal (22,3 kg/m²). Pasien dominan tidak merokok (94,9%) dengan komorbid terbanyak adalah dislipidemia (21,8%) dan stroke (14,1%). Evaluasi elektrokardiografi menunjukkan 47,4% memiliki irama fibrilasi atrium sedangkan 52,6 % memiliki irama sinus. Mayoritas 97,4% pasien datang dengan gejala *NYHA* class II sebelum KMTP.

Karakteristik subjek penelitian sebelum dan pasca tindakan KMTP

Dari kelas *NYHA*, 91% pasien mengalami perbaikan signifikan pasca KMTP ($p < 0,001$). Dari data ekokardiografi sebelum KMTP, didapatkan rerata LVEDD 44,8 mm, LVESD 30,3 mm, rerata FEVKi 61,96%, nilai median TAPSE 20 mm, rerata RVOT VTI 13,5 cm, rerata LVOT VTI 18,5 cm, median AKM 0,6 cm², nilai rerata *MVG* 13,2 mmHg, nilai median TVG 40,9 mmHg, nilai median TR Vmax 3,2 m/s, dan nilai rerata mPAP 34 mmHG. Tidak terdapat perubahan signifikan pasca tindakan pada nilai ekokardiografi LVEDD, LVESD, FEVKi, TAPSE, RVOT VTI, dan LVOT VTI. Mayoritas 62,8% pasien memiliki *MVG* tinggi sebelum tindakan dengan perubahan signifikan pasca KMTP terdapat pada nilai AKM, *MVG*, TVG, TRVmax, dan mPAP ($p < 0,001$).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=78)

Variabel	Nilai
Usia (tahun, rerata±SB)	42,2±9,9*
Jenis kelamin	
Perempuan (n, %)	61 (78,2)
Laki-laki (n, %)	17 (21,8)
IMT (kg/m ² , rerata±SB)	22,27 ± 3,25*
Merokok	
Ya (n, %)	4 (5,1)
Tidak (n, %)	74(94,9)
Komorbid (Ya)	
Hipertensi (n, %)	7 (9)
Diabetes Melitus (n, %)	1 (1,3)
CAD (n, %)	2 (2,6)
CKD (n, %)	2 (2,6)
Stroke (n, %)	11 (14,1)
Dislipidemia (n, %)	17 (21,8)
Irama	
FA (n, %)	37 (47,4)
SR (n, %)	41 (52,6)
Kelas NYHA	
I (n, %)	2 (2,6)
II (n, %)	76 (97,4)

* Data numerik dengan distribusi normal disajikan dengan rerata dan simpang baku.

Data numerik dengan distribusi tidak normal disajikan dengan median dan nilai minimum-maksimum.

Data kategorik ditampilkan sebagai jumlah absolut dan persentase

Terdapat juga perubahan signifikan pada kapasitas fungsional pasca KMTP berupa lama latihan dan nilai estimasi VO₂ max ($p < 0,001$). Karakteristik pasien sebelum dan pasca tindakan lebih lengkap dapat dilihat pada tabel 2.

Analisis Hubungan Korelasi antara Beberapa Variabel terhadap Perubahan Kapasitas Fungsional Pasca KMTP

Kami melakukan analisis korelasi terhadap 16 variabel yang mungkin berhubungan terhadap perubahan kapasitas fungsional dalam bentuk perubahan lama latihan. Hubungan korelasi variabel-variabel terhadap perubahan lama latihan dapat dilihat di tabel 3.

Dari uji korelasi tersebut didapatkan variabel usia, pre-MVG, Δ MVG, dan pre-TR Vmax yang berkorelasi terhadap perubahan lama latihan. Untuk memperoleh informasi seberapa besar variabel-variabel ini dapat menjelaskan perubahan lama latihan dicarilah *adjusted R square*, yang diperoleh dari uji regresi linear.

Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian sebelum dan pasca KMTP (n=78)

Variabel	Pre-KMTP	Post-KMTP	Perubahan (Δ)	Nilai p
Kelas NYHA, n (%)				
Kelas I	2(2,6)	73 (93,6)	71(91)	<0,001*
Kelas II	76(97,4)	5(6,4)		
Ekokardiografi (TTE)				
LVEDD (mm, rerata \pm SB)	44,8 \pm 8,03	45,1 \pm 5,46	0,4 \pm 7,89	0,67***
LVESD (mm rerata \pm SB)	30,3 \pm 7,41	29,9 \pm 6,17	0,5 \pm 5,81	0,46***
FEVKi (%, rerata \pm SB)	61,9 \pm 8,74	62,9 \pm 10,81	0,99 \pm 10,23	0,4***
TAPSE (mm, median, min-maks)	20,0(11,0-32,0)	20,0(10-32)	0,0((-16)-11)	0,5**
RVOT VTI (cm, rerata \pm SB)	13,5 \pm 8,33	15,14 \pm 4,80	1,6 \pm 7,60	0,06**
LVOT VTI (cm, rerata \pm SB)	18,5 \pm 4,76	18,8 \pm 4,99	0,2 \pm 4,75	0,7***
AKM (cm ² , median, min-maks)	0,6 (0,3-1,3)	1,5 (0,7-2,3)	0,8 ((-0,1) – 1,6)	<0,001**
MVG (mmHG, rerata \pm SB)	13,2 \pm 5,50	5,3 \pm 1,99	7,6 \pm 5,24	<0,001***
mPAP estimasi (mmHG, rerata \pm SB)	34,1 \pm 12,14	26,5 \pm 10,81*	7,7 \pm 13,50	<0,001***
TVG (mmHG,median,min- maks)	40,9 (8,0-125,3)	27,3(3,0-291,9)	11,1((-282,4)-58,3)	<0,001**
TR Vmax (m/s, median, min-maks)	3,2(1,5-32,0)	2,6(1,8-21,0)	0,4((-17,3)-28,9)	<0,001**
Tes Treadmill				
Lama latihan (detik, median, min- maks)	241(18-1080)	603(30-1900)	210((-700)-1780)	<0,001**
VO ₂ max estimasi (ml O ₂ /min, median, min-maks)	18,8(10,2-51,4)	32,8(10,6-83,2)	8,1((-27,2)-69,0)	<0,001**

* uji *McNemar*

** uji *Wilcoxon*

*** uji *T berpasangan*

Uji regresi linear memperlihatkan hanya variabel ekokardiografi yaitu penurunan *MVG* yang memiliki determinasi terbaik untuk menjelaskan perubahan lama latihan yakni sebesar 9,0%. Nilai *adjusted R square* yang didapat dari uji regresi linear pada masing-masing variabel diperlihatkan lebih lengkap di tabel 3. Penurunan *MVG* memiliki korelasi linear terhadap perubahan lama latihan sedangkan AKM tidak memperlihatkan korelasi linear.

Tabel 3. Hubungan Korelasi antara Beberapa Variabel terhadap Perubahan Lama Latihan Bruce termodifikasi (n=78)

Variabel	Perubahan Lama Latihan (detik)		
	r	Nilai p	<i>Adjusted R square</i> ⁺
Demografi			
• Usia	-0,23*	0,04*	4,1%
• IMT	-0,15	0,29*	1,0%
Ekokardiografi			
• FEVKi	0,11	0,36*	0,2%
• TAPSE	-0,001	0,99**	0,9%
• LVOT VTI	0,03	0,78*	1,2%
• RVOT VTI	-0,07	0,53*	0,8%
• Pre- <i>MVG</i>	0,23	0,04*	4,2%
• Δ <i>MVG</i>	0,31	0,008*	9,0%
• Post <i>MVG</i>	-0,14	0,21*	0,8%
• Pre-AKM	-0,2	0,84**	1,3%
• Δ AKM	0,18	0,11**	2,0%
• Post- AKM	0,17	0,13	1,8%
• Pre-TR Vmax	0,3	0,002**	1,3%
• Post-TR Vmax	0,1	0,33	1,2%
• Pre-mPAP	-0,005	0,97	1,3%
• Post-mPAP	-0,15	0,19	2,3%

* uji *Pearson*

** uji *Spearman*

+ *Adjusted R square* dari uji Regresi linear

Analisis Hubungan Komparatif antara Beberapa Variabel terhadap Perubahan Kapasitas Fungsional Pasca KMTP

Dilakukan analisis bivariat hubungan komparatif terhadap 3 variabel demografi, 6 variabel komorbid, 7 variabel obat-obatan, 2 variabel kelas *NYHA*, 2 irama EKG, dan 7 variabel ekokardiografi untuk mencari variabel yang dapat memprediksi perubahan kapasitas fungsional dalam bentuk perubahan lama latihan. Agar perubahan lama latihan memiliki signifikansi klinis, perubahan lama latihan dibagi menjadi lebih dari 180 detik dan kurang dari sama dengan 180 detik. Sementara variabel demografi, komorbid, obat-obatan, kelas *NYHA* pasca KMTP, irama EKG, dan

variabel-variabel ekokardiografi dibagi secara dikotomi masing-masing sesuai dengan rujukan atau literatur kemudian dihubungkan terhadap dua kategori perubahan lama latihan.

Tabel 4. Hubungan Beberapa Variabel terhadap Perubahan Lama Latihan Bruce termodifikasi (n=78)

Variabel	Δ Lama latihan >180 detik ⁺⁺ (n=42)	Δ Lama latihan \leq 180 detik ⁺ (n= 36)	OR (IK 95%)	Nilai p
Demografi				
Jenis Kelamin				
• Perempuan	30 (49,2)	31 (50,8)	0,40 (0,13-1,28)	0,12*
• Laki-laki	12 (70,6)	5 (29,4)		
Usia				
• > 50 thn	10(52,6)	9(47,4)	1,07(0,38-3,01)	0,90*
• \leq 50 thn	32(54,2)	27(45,8)		
Merokok				
• Ya	1 (25)	3(75)	0,27(0,03-2,70)	0,33**
• Tidak	41(55,4)	33(44,6)		
Komorbid (Ya)				
• Hipertensi	6 (85,7)	1(14,3)	5,8(0,67-50,9)	0,26**
• Diabetes Melitus	1(100)	0(0)	1,87(0,9-2,3)	1,0**
• CAD	1(50)	1(50)	0,85(0,05-14,15)	1,0**
• CKD	2(100)	0(0)	1,9(1,54-2,35)	0,49**
• Stroke	5(45,4)	6(54,5)	0,67(0,18-2,43)	0,54*
• Dislipidemia	11(64,7)	6(35,3)	1,77(0,58-5,41)	0,31*
• Lainnya	3(100)	0(0)	1,9(1,55-2,39)	0,25**
Obat-obatan (Ya)				
• Diuretik	35(52,2)	32(47,8)	2,48(0,17-2,34)	0,48*
• Betablocker	38(54,3)	32(45,7)	1,19(0,28-5,13)	1,0**
• Digoxin	15(62,5)	9(37,5)	1,67(0,62-4,46)	0,31*
• ACE-I/ARB	8(72,7)	3(27,3)	2,58(0,63-10,61)	0,28*
• Spironolakton	30(54,5)	25(45,5)	1,10(0,42-2,92)	0,85*
• PMP	24(52,2)	22(47,8)	0,84(0,34-2,10)	0,72*
• Antikoagulan	24(64,9)	13(35,1)	2,36(0,95-5,89)	0,26*
Pre-kelas NYHA				
• I	2(100)	0(0)	1,9(0,5-2,34)	0,49**
• II	40(52,6)	36(47,4)		
Post-kelas NYHA				
• I	40(54,8)	33(45,2)	1,81(0,29-11,54)	0,66**
• II	2(40)	3(60)		
Irama EKG				
• Fibrilasi atrium	18(48,6)	19(51,4)	0,67 (0,27-1,64)	0,38*
• Irama Sinus	24(58,5)	17(41,5)		
Ekokardiografi				
Pre-AKM, n(%)				
• \geq 1 cm ²	7(70,0)	3(30,0)	2,2(0,5-9,2)	0,33**
• < 1 cm ²	35(51,5)	33(48,5)		

Variabel	Δ Lama latihan >180 detik ⁺⁺ (n=42)	Δ Lama latihan \leq 180 detik ⁺ (n= 36)	OR (IK 95%)	Nilai p
Post-AKM, n(%)				
• $\geq 1,5 \text{ cm}^2$	29(60,4)	19(39,6)	1,9(0,8-5,04)	0,14*
• $<1,5 \text{ cm}^2$	13(43,3)	17(56,7)		
Δ AKM, n(%)				
• $\geq 200\%$	11(68,8)	5(31,3)	2,2(0,7-7,1)	0,18*
• $< 200\%$	31(50)	31(50)		
Pre-MVG, n(%)				
• $\geq 10 \text{ mmHg}$	31(63,3)	18(36,7)	2,8(1,1-7,3)	0,03*
• $< 10 \text{ mmHg}$	11(37,9)	18(62,1)		
Post-MVG, n(%)				
• $\geq 6 \text{ mmHG}$	13(50,0)	13(50,0)	0,8(0,3-2,0)	0,63*
• $< 6 \text{ mmHG}$	29(55,8)	23(44,2)		
Δ MVG, n(%)				
• $>50\%$	32(65,3)	17(34,7)	3,6(1,4-9,4)	0,008*
• $\leq 50 \%$	10 (34,5)	19(65,5)		
Pre-TR Vmax, n(%)				
• $>3,4 \text{ m/s}$	21(75)	7(25)	4,14(1,5-11,5)	0,005*
• $\leq 3,4 \text{ m/s}$	21(42)	29(58)		

⁺ setara dengan VO_2max prediktif $\leq 16,5 \text{ mlO}_2/\text{kg}/\text{menit}$

⁺⁺ setara dengan VO_2max prediktif $> 16,5 \text{ mlO}_2/\text{kg}/\text{menit}$

* Uji *Chi-square*

** Uji *Fisher*

Dari semua variabel, hanya pre-MVG, Δ (penurunan)MVG, dan pre-TR V max yang berhubungan terhadap perubahan lama latihan. Hubungan komparatif semua variabel terhadap perubahan lama latihan lebih detail di tabel 4.

Untuk mencari prediktor paling kuat yang mempengaruhi perbaikan lama latihan maka dilakukan analisis multivariat dengan uji regresi logistik. Didapatkan variabel-variabel yang memenuhi syarat untuk dilakukan uji regresi logistik (nilai $p < 0,25$), yaitu jenis kelamin, nilai post-AKM, Δ AKM, pre-MVG, Δ MVG, dan pre-TR Vmax. Analisis multivariat menunjukkan penurunan MVG lebih dari 50 % dan TR Vmax sebelum tindakan lebih dari 3,4 m/s dapat memprediksi perbaikan lama latihan pasca KMTP. Hasil semua analisis multivariat dapat dilihat lebih terinci pada tabel 5.

Kondisi stenosis mitral dengan MVG rendah dan MVG tinggi terhadap penurunan MVG segera pasca KMTP

Terdapat variabel dependen yang mempengaruhi penurunan MVG lebih dari 50% pasca KMTP yaitu berupa nilai MVG sebelum pasien dilakukan tindakan. Penjelasan mengenai hubungan MVG sebelum KMTP terhadap penurunan MVG perlu dilakukan karena MVG sebelum

tindakan diharapkan dapat menjelaskan kondisi pasien pasca tindakan. Pasien dengan *MVG* sebelum KMTP ≥ 10 mmHG dan TR *Vmax* sebelum KMTP $>3,4$ m/s memiliki kecenderungan besar untuk mengalami penurunan *MVG* lebih dari 50%. Sedangkan pasien dengan perubahan AKM lebih dari 200% pasca KMTP tidak berhubungan terhadap penurunan *MVG* pasca KMTP ($p = 0,26$).

Tabel 5. Variabel Independen yang berpengaruh terhadap Perubahan Lama Latihan Bruce termodifikasi (n=78)

Variabel	Δ Lama latihan > 180 detik	
	OR (IK 95%)	Nilai p
Jenis Kelamin Perempuan	0,36(0,10-1,29)	0,12*
Post-AKM > 1,5 cm ²	2,57(0,91-7,27)	0,076*
Δ AKM > 200%	1,33(0,34-5,15)	0,681*
Pre- <i>MVG</i> > 10 mmHG	1,37(0,39-4,75)	0,624*
Δ <i>MVG</i> > 50 %	2,89(1,06-7,92)	0,038*
Pre-TR <i>Vmax</i> > 3,4 m/s	3,42(1,19-9,83)	0,023*

* uji Regresi logistik dengan target p bermakna jika $<0,05$
 Δ = perubahan

Berdasarkan karakteristik, stenosis mitral *MVG* rendah cenderung terdapat pada perempuan dan usia lebih dari 50 tahun dan sebaliknya pada stenosis mitral *MVG* tinggi. Mayoritas 54% dari kelompok *MVG* rendah memiliki irama fibrilasi atrium dan kecenderungan besar irama sinus terdapat pada SM dengan *MVG* tinggi.

Evaluasi validitas dan reliabilitas terhadap nilai ekokardiografi dan nilai lama latihan

Data yang diambil dari pemeriksaan ekokardiografi dan pemeriksaan treadmill dilakukan uji untuk menilai validitas dan reliabilitas. Semua nilai ekokardiografi dan lama latihan treadmill yang akan dianalisis memiliki validitas yang baik dengan nilai r minimal 0,3. Kemudian, menggunakan analisis *Cronbach alfa*, semua nilai ekokardiografi dan nilai lama latihan treadmill yang didapatkan memiliki nilai masing-masing 0,739 dan 0,7. Dengan nilai *Cronbach alfa* minimal 0,6 berarti semua nilai tersebut memiliki reliabilitas yang baik.

Beberapa studi sebelumnya telah mempelajari perubahan ekokardiografi pasca KMTP dimana dapat memperbaiki kapasitas fungsional. Penelitian ini telah berhasil menyatakan parameter ekokardiografi yang berhubungan dengan perbaikan kapasitas fungsional pasca KMTP. Pada penelitian ini, dapat dikumpulkan jumlah sampel yang cukup dalam satu tahun sedangkan

penelitian besar oleh Sabbagh dkk tahun 2019 di Amerika pengumpulan data harus dilakukan dalam 9 tahun agar mencapai jumlah sampel yang cukup.⁷ Populasi penelitian ini rerata memiliki usia muda, dominan perempuan, dan proporsi hampir 50:50 antara pasien yang memiliki irama sinus dibanding irama fibrilasi atrium.

Pada penelitian ini, mayoritas 91% pasien mengalami perbaikan kelas *NYHA* dan diikuti perbaikan kapasitas fungsional (lama latihan) dalam satu sampai dua minggu pasca KMTP. Akan tetapi, perbaikan kelas *NYHA* pasca tindakan tidak berhubungan dengan perbaikan kapasitas fungsional. Perbaikan kelas *NYHA* merupakan suatu parameter subjektif dan memiliki reabilitas yang tidak begitu baik sehingga penilaian secara objektif berupa kapasitas fungsional adalah hal yang paling menggambarkan perbaikan gejala dan tanda pasien pasca dilakukan tindakan. Perbaikan parameter ekokardiografi pasca KMTP dapat dicerminkan secara objektif dalam perbaikan kapasitas fungsional pada penelitian ini.

Studi Sumanth dkk tahun 2019 dan Sabbagh dkk tahun 2019 menyatakan perubahan kelas fungsional *NYHA* dan perubahan kapasitas fungsional tes *6-minute walk test* secara signifikan terjadi dalam dua hari sampai dua minggu pasca KMTP akibat dari perbaikan parameter ekokardiografi segera pasca tindakan.^{7,10} Pengukuran *MVG* dan tes treadmill dilakukan dalam periode satu sampai dua minggu pada penelitian ini karena perubahan hemodinamik secara signifikan terjadi setelah dua hari dan diharapkan hasil yang didapatkan tidak dipengaruhi oleh gejala hemodinamik yang dapat terjadi pasca tindakan.

Variabel berupa AKM sebelum KMTP, AKM pasca KMTP lebih dari sama dengan $1,5 \text{ cm}^2$, dan perubahan AKM lebih dari dua kali lipat tidak berhubungan dengan perubahan kapasitas fungsional pada penelitian ini. Hal ini sesuai dengan penelitian Diah dkk tahun 2010 menyatakan tidak terdapat perbedaan signifikan test jalan 6 menit pada pasien dengan AKM pasca 1-2 tahun KMTP $\geq 1,5 \text{ cm}^2$ dibandingkan AKM $< 1,5 \text{ cm}^2$.³ Penelitian Moreno dkk pada tahun 2018 juga menyatakan tidak ada hubungan AKM terhadap perbaikan luaran jangka pendek pasca KMTP. Bahkan yang berhubungan dengan luaran jangka panjang (sampai 23 tahun) adalah nilai AKM dengan *cut off* $1,75 \text{ cm}^2$ pasca KMTP.¹⁵

Meskipun begitu panduan AHA tahun 2014 menyatakan KMTP dinyatakan berhasil jika AKM pasca KMTP lebih dari $1,5 \text{ cm}^2$ dimana mempengaruhi luaran jangka panjang.¹⁶ Parameter AKM lebih dari $1,5 \text{ cm}^2$ pasca KMTP bersama-sama dengan *MVG* pasca KMTP mempengaruhi

penurunan kejadian *redo* akibat restenosis dan mortalitas jangka panjang 1 sampai 5 tahun yang lebih rendah pada penelitian Krisna dkk tahun 2018.⁶ Parameter ekokardiografi pada penelitian ini diambil dalam periode satu minggu pasca tindakan sehingga perubahan morfologi pasca tindakan belum berhubungan terhadap perubahan hemodinamik. Perubahan AKM lebih dari 200% pasca KMTP pada penelitian ini tidak berhubungan dengan penurunan *MVG* setelah tindakan sehingga kapasitas fungsional tidak mengalami perubahan signifikan.

Penyebab lain tidak adanya hubungan AKM terhadap perbaikan fungsional adalah adanya variasi *MVG* rendah pada stenosis mitral berat. Pada penelitian ini terdapat variasi 33,3 % *MVG* rendah pada pasien stenosis mitral berat secara AKM. Pada keadaan *MVG* rendah, meskipun KMTP dapat memperbaiki morfologi area katup mitral yang sempit, tetapi tidak terjadi penurunan *MVG* yang signifikan karena telah terjadi perubahan hemodinamik yang kronis sehingga tidak memberikan perubahan signifikan pada tekanan atrium kiri dan tekanan arteri pulmoner. Hal ini sesuai dengan penelitian Sabbagh dkk tahun 2019 yang menyatakan tidak ada perbaikan kelas *NYHA* pasca KMTP pada pasien stenosis mitral berat *MVG* rendah yang dilakukan tindakan KMTP karena kondisi kronis.⁷

Panduan asosiasi jantung Amerika tahun 2014 menyatakan KMTP tetap dianjurkan pada stenosis mitral simptomatik dengan $AKM \geq 1,5 \text{ cm}^2$ jika nilai pre-*MVG* $>15 \text{ mmHG}$ saat latihan dengan tujuan untuk memperbaiki gejala (kelas rekomendasi II B).¹⁶ Akan tetapi, aplikasi *stress test* untuk menilai pre-*MVG* pada pasien stenosis mitral berat sulit diaplikasikan sehingga dengan nilai *resting MVG* sebelum tindakan diharapkan tetap dapat menentukan arah terapi pasien. Hal ini seperti yang dinyatakan Grimaldi dkk tahun 2012 yang menyatakan prediktor adaptasi terbaik terhadap latihan dimana menggambarkan "*valvular reserve capacity*" pada stenosis mitral rematik adalah rerata *MVG* saat istirahat, bukan AKM.¹⁷ Pada penelitian ini, nilai pre-*MVG resting* lebih dari 10 mmHG dapat dijadikan pertimbangan untuk melakukan KMTP karena terbukti dapat memperbaiki kapasitas fungsional sampai 2,8 kali. Hal ini sejalan dengan penelitian Sabbagh dkk tahun 2019 yang menyatakan pre-*MVG resting* lebih dari 15 mmHG merupakan prediktor terbaik perbaikan kelas fungsional *NYHA* stenosis mitral rematik pasca KMTP.⁷

Pada stenosis *MVG* tinggi, tekanan atrium kiri masih bersifat adaptif dan biasanya belum terjadi dilatasi atrium kiri dengan dominasi irama sinus. Tindakan KMTP pada gradien transmitral tinggi akan menurunkan *MVG* dan tekanan atrium secara signifikan hingga dapat memperbaiki

curah jantung. Pada keadaan *MVG* tinggi, harapan perbaikan kapasitas fungsional pasca KMTP akan mudah tercapai karena *MVG* dan tekanan atrium kiri mengalami perubahan signifikan pasca tindakan. Pada penelitian ini terlihat bahwa pasien dengan *MVG* yang lebih dari 10 mmHG cenderung 13 kali lipat mengalami penurunan *MVG* lebih dari 50% pasca tindakan.

Hal yang berbeda terjadi pada stenosis mitral *MVG* rendah dimana tidak ada perbaikan *NYHA* pasca KMTP. Stenosis mitral *MVG* rendah cenderung terdapat pada perempuan, usia lebih dari 50 tahun, dan dominan memiliki irama fibrilasi atrium. Penyebab persistennya gejala pasien stenosis mitral *MVG* rendah bukan serta merta disebabkan gangguan intrinsik mitral tetapi disebabkan adanya gangguan komplians ventrikel kiri (yang biasa terjadi pada usia tua) dan akibat dominasi fibrilasi atrium sehingga disebut sebagai stenosis mitral “*pseudosevere*.”⁷ Irregularitas pengisian ventrikel dan hilangnya *atrial kick* akibat fibrilasi atrium akan mengakibatkan hilangnya kontribusi atrium kiri dan makin menurunkan curah jantung. Selain itu, efek *remodeling* atrium kiri akibat dari irama fibrilasi kronis menyebabkan dilatasi pada atrium kiri sehingga mengakibatkan tekanan atrium kiri yang tidak terlalu berubah meskipun terdapat penambahan volume akibat AKM yang sudah terbuka lebar pasca KMTP. Hal ini disebabkan keadaan atrium yang sudah adaptif terhadap penambahan volume dan tekanan.

Panduan AHA/ACC tahun 2006 diharapkan pasca KMTP akan terjadi peningkatan AKM 2 kali lipat diikuti dengan penurunan *MVG* 50-60% sebagai hasil jangka pendek yang baik pasca KMTP.¹⁸ Akan tetapi, perubahan AKM 2 kali lipat tidak berhubungan terhadap penurunan *MVG* 50% pasca KMTP pada penelitian ini. Nilai penurunan *MVG* pun tidak berhubungan dengan perubahan AKM dalam mempengaruhi perubahan kapasitas fungsional. Penurunan *MVG* dipengaruhi oleh nilai *MVG* sebelum tindakan dimana signifikansi tindakan dalam menurunkan *MVG* akan terlihat pada perbaikan kapasitas fungsional. Pada penelitian ini mayoritas 83% penurunan *MVG* lebih dari 50 % terjadi pada stenosis mitral dengan *MVG* tinggi. Nilai pre-*MVG* menjadi nilai pertimbangan dalam arah perbaikan kapasitas fungsional pasca KMTP yang dimana secara teoritis KMTP diharapkan dapat menurunkan gradien yang cukup signifikan pada pasien stenosis mitral *MVG* tinggi. Penurunan *MVG* yang signifikan lebih dari 50% ini akan diikuti dengan penurunan atrium kiri yang selanjutnya akan menurunkan tekanan arteri pulmoner dimana nilai tekanan arteri pulmoner berubah secara signifikan pada penelitian ini. Dengan adanya penurunan tekanan arteri pulmoner akan diikuti oleh perbaikan kapasitas fungsional.

Penurunan *MVG* lebih dari 50% pada penelitian ini memiliki determinasi terbaik sebesar 9% yang dapat menerangkan perbaikan kapasitas fungsional. Sebanyak total 16 variabel seperti usia, IMT, *MVG* sebelum tindakan, TR Vmax sebelum tindakan, dan lainnya telah diteliti dengan total determinasi sebesar 31,6%. Ada variabel lain dari penelitian ini seperti jenis kelamin, merokok, komorbid, obat-obatan, dan irama EKG yang mungkin masuk ke dalam porsi 68,4% untuk dapat menjelaskan perbaikan kapasitas fungsional pasca KMTP. Sementara dari penelitian lain, variabel yang dapat mempengaruhi perbaikan kelas fungsional segera pasca KMTP diantaranya adalah ukuran atrium kiri sebelum tindakan, skor *Wilkin* pasca KMTP, durasi penyakit, dan strategi intervensi yang berkaitan dengan komplikasi pasca tindakan, misalnya mitral regurgitasi yang signifikan pasca tindakan.^{15,19,20} Akan tetapi, penelitian ini fokus pada perubahan variabel ekokardiografi pasca KMTP berupa *MVG* dan AKM sehingga penelitian lanjutan dengan topik yang berbeda dapat mengelaborasi lebih lanjut faktor-faktor lain tersebut.

Penelitian Bouletti dkk tahun 2012 menyatakan nilai *MVG* pasca KMTP kurang dari 6 mmHG segera pasca tindakan merupakan prediktor hasil skor fungsional yang baik (kelas *NYHA*, kematian kardiovaskular, kesempatan pembedahan, dan pengulangan KMTP) dalam jangka 20 tahun pasca tindakan.¹⁹ Pada penelitian kami, penurunan *MVG* > 50% sebesar 75% dominan terjadi pada kelompok *MVG* pasca KMTP kurang 6 mmHG dengan hubungan signifikan antara keduanya. KMTP diharapkan dapat menurunkan gradien yang cukup signifikan terutama pada stenosis mitral gradien tinggi sehingga *MVG* pasca KMTP diharapkan menjadi lebih rendah. Pada pasien dengan nilai *MVG* pasca tindakan kurang dari 6 mmHg, terjadi penurunan signifikan pada tekanan atrium kiri dan arteri pulmoner sehingga berimplikasi pada perbaikan kapasitas fungsional pasca tindakan.

Hal yang menarik adalah variabel perancu berupa TR Vmax berhubungan secara independen terhadap perubahan kapasitas fungsional. Pasien dengan TR V-max lebih dari 3,4 m/s meningkatkan kecenderungan perbaikan kapasitas fungsional sebesar 3,4 kali. Pasien dengan TR V max tinggi cenderung terdapat pada pasien stenosis mitral *MVG* tinggi. Dengan dilakukan KMTP, membuat turunnya *MVG* dan tekanan atrium kiri secara signifikan. Hal ini akan menurunkan tekanan arteri pulmoner dan TR V max yang signifikan dimana akan memperbaiki gejala dan kapasitas fungsional. Ini menandakan keuntungan yang diberikan KMTP terhadap pasien stenosis mitral dengan TR Vmax yang tinggi dibandingkan rendah. Hal ini didukung oleh

penelitian Dina dkk tahun 2019, yang menyatakan nilai pre-TR Vmax merupakan prediktor independen terhadap stenosis mitral *MVG* rendah. Pada nilai TR Vmax > 3,4 m/s, mekanisme *contractile reserve* ventrikel kanan masih mampu mempertahankan volume sekuncup dan berhubungan secara independen terhadap gradient transmitral tinggi.² Penelitian Cho dkk tahun 2016 juga menyatakan bahwa tekanan sistolik arteri pulmoner (dari nilai TR V max) sebelum operasi katup mitral secara signifikan lebih tinggi pada kelompok stenosis mitral *MVG* tinggi. Pasca tindakan operasi, tekanan paru akan berubah lebih besar pada stenosis mitral gradien tinggi dan akhirnya akan memberikan perbaikan kelas *NYHA* signifikan pasca operasi katup.²¹ Variabel perancu lain berupa usia, jenis kelamin, IMT, dan irama EKG tidak mempengaruhi perubahan lama latihan pada analisis hubungan komparatif. Hal ini disebabkan semua variabel perancu itu tidak mengalami perubahan signifikan dalam jangka pendek pengumpulan data.

Dengan demikian, penurunan *MVG* lebih 50% pasca KMTP berhubungan secara independen terhadap perbaikan kapasitas fungsional. Hal ini sangat bermanfaat bagi praktek klinis karena kita dapat memprediksi terjadinya perbaikan kapasitas fungsional sebesar 2,89 kali jika terdapat penurunan *MVG* lebih dari 50% pasca KMTP. Sedangkan penurunan *MVG* yang kurang dari 50% pada penelitian ini tidak berhubungan dengan perbaikan kapasitas fungsional. Hal ini dikarenakan kondisi kronis penyakit dimana kondisi atrium kiri sudah mengalami dilatasi yang mengakibatkan *MVG* sebelum KMTP cenderung rendah sehingga efek perubahan hemodinamik akibat pembukaan AKM yang sempit belum dapat diamati pada jangka pendek. Mungkin perlu pengamatan jangka panjang pada keadaan tersebut. Keterbatasan penelitian ini adalah nilai VO_2 max yang menggambarkan kapasitas fungsional bersifat estimasi dari persamaan baku, bukan nilai yang didapat dari pengukuran langsung menggunakan *cardiopulmonary exercise testing* (CPX).

KESIMPULAN

Penurunan *MVG* lebih dari 50% pasca KMTP berhubungan dengan perbaikan kapasitas fungsional segera pasca KMTP. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mencari faktor lain yang berhubungan terhadap perbaikan kapasitas fungsional segera pasca KMTP, seperti ukuran atau tekanan atrium kiri dan faktor lainnya. Penelitian ini perlu dilanjutkan dalam jangka panjang dengan penilaian VO_2 max secara langsung menggunakan *cardiopulmonary exercise testing* (CPX).

DAFTAR PUSTAKA

1. Selcuk, Mehmet, Aydam, Gul Sevim S, Orkmaz SK. The Effect of Percutaneous Balloon Mitral Valvuloplasty on N- Terminal- Pro B- Type Natriuretic Peptide Plasma Levels in Mitral Stenosis. *Int Hear J.* 2007;1(2):579-590.
2. Dina Roeswita, Amiliana Soesanto, Indriwanto Sakidjan et al. Faktor yang berhubungan dengan gradient transmitral rendah pada stenosis mitral berat. *Tesis Kardiol.* 2019:1-40.
3. Diah WR, Yuniadi Y, Hersunarti N. Long-Term Clinical Outcome Of Balloon Mitral Valvuloplasty Based On Echocardiographic And Catheterization Criteria Perbedaan Luaran Klinis Jangka Panjang Komisurotomi Mitral Transvena Perkutan Berdasarkan Kriteria Keberhasilan Ekokardiografi Dan Kateteris. *J Kardiol Indones.* 2010;31(1):28-38.
4. Nobuyoshi, Masakiyo, Takeshi Arita, Shirai, Shin-ichi, Hamasaki, Naoya, Yokoi, Hiroyoshi, Nosaka H. Percutaneous Balloon Mitral Valvuloplasty: A Review. *Circ AHA.* 2009;119:e211-19.
5. Wright DJ, Williams SG, Tzeng B, Marshall P, Mackintosh AF, Tan LB. Does balloon mitral valvuloplasty improve cardiac function? A mechanistic investigation into impact on exercise capacity. *Int J Cardiol* 91. 2003;91:81-91.
6. Khrisna K, Nair M, Valaparambil A, et al. Immediate and late clinical outcomes of balloon mitral valvotomy based on immediate postballoon mitral valvotomy mitral valve area & percentage gain in mitral valve area d A tertiary centre study. *Indian Heart J.* 2018;70(10):S338-S346.
7. El Sabbagh A, Reddy YNV, Barros-Gomes S, et al. Low-Gradient Severe Mitral Stenosis: Hemodynamic Profiles, Clinical Characteristics, and Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(5):1-12.
8. Michal Laufer-Per et al. Mechanisms of Effort Intolerance in Patients With Rheumatic Mitral Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;1:1-12
9. Brochet E, Delphine D et al. Early Hemodynamic Changes Versus Peak Values : What Is More Useful to Predict Occurrence of Dyspnea During Stress Echocardiography in Patients with Asymptomatic Mitral Stenosis? *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:392-398.
10. Sumanth P, Rajasekhar D, Vanajakshamma V, Kiran K, Nagaraja C. Effect of Percutaneous Balloon Mitral Valvuloplasty on Six Minute Walk Test and Left Ventricular Performance by Speckle Tracking Chocardiography in Rheumatic Severe Mitral Stenosis. *J Med Sci.*

- 2019;18(3):4-14.
11. Allesandro Salustri et al. Mitral Stenosis: Correlation between the most important echocardiographic parameters and haemodynamics. *J Cardiol Pract -ESC* 2019;16:1-20
 12. Vanessa Noonan, Elisabeth Dean, Sheffield, L. T, Roitman, D, Reeves TJ. Submaximal exercise testing: Clinical Application and Interpretation. *J Phys Ther.* 2000;80(12):782-807.
 13. Lee S, Song J, Kim Y, et al. New 20 meters Progressive Shuttle Test Protocol and Equation for Predicting the Maximal Oxygen Uptake of Korean Adolescents Aged 13 – 18 Years. *Int J Environ Res Public Heal.* 2019;16(2265):1-14.
 14. Holland R, Rechel B, Stepien K, Harvey I, Brooksby I. Patients' Self-Assessed Functional Status in Heart Failure by New York Heart Association Class: A Prognostic Predictor of Hospitalizations, Quality of Life and Death. *J Card Fail.* 2010;16(2):150-156.
 15. Meneguz-Moreno RA, Costa JR, Gomes NL, et al. Very Long Term Follow-Up After Percutaneous Balloon Mitral Valvuloplasty. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(19):1945-1952.
 16. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. AHA / ACC Guideline 2014 AHA / ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:521-644.
 17. Grimaldi A, Olivotto I, Figini F, et al. Dynamic assessment of “valvular reserve capacity” in patients with rheumatic mitral stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(6):476-482.
 18. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Manage. *Circulation.*2006 (114:1):1-10.
 19. Bouleti C, Iung B, Laouénan C, et al. Late results of percutaneous mitral commissurotomy up to 20 years: Development and validation of a risk score predicting late functional results from a series of 912 patients. *Circulation AHA.* 2012;125(17):2119-2127.
 20. Palacios IF, Sanchez PL, Harrell LC, Weyman AE, Block PC. Which Patients Benefit From Percutaneous Mitral Balloon Valvuloplasty? Prevalvuloplasty and post valvuloplasty variables that Predict Long Term Outcome. *Circulation.* 2002;105:1465-1471.

21. Cho IJ, Hong GR, Lee SH, et al. Differences in Characteristics, Left Atrial Reverse Remodeling, and Functional Outcomes after Mitral Valve Replacement in Patients with Low-Gradient Very Severe Mitral Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(8):759-767.