

Hubungan antara Besar Defek, Massa dan Fungsi Ventrikel Kiri dengan N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide pada Anak dengan Defek Septum Ventrikel

Aldy Rinaldi, Erling David Kaunang, Helena Anneke Sendow Tangkilisan

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/ RS Prof Dr. R. D. Kandou, Manado

Latar belakang. Defek septum ventrikel (DSV) adalah salah satu bentuk penyakit jantung bawaan (PJB) yang paling sering ditemukan. *N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)* telah terbukti efektif sebagai penanda fungsi jantung pada penyakit jantung didapat, namun peran *NT-proBNP* sebagai penunjang diagnosis dan tindakan klinis pada pasien PJB, terutama DSV masih belum jelas.

Tujuan. Menganalisis hubungan antara besarnya defek, massa dan fungsi ventrikel kiri dengan kadar *NT-proBNP* pada pasien anak dengan DSV.

Metode. Penelitian dilakukan di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou, Manado pada bulan September sampai Desember 2015. Subyek adalah anak berumur 6 bulan sampai 6 tahun dengan DSV yang memenuhi kriteria inklusi. Kami menggunakan jenis penelitian observasional analitik bentuk korelatif dengan pendekatan potong lintang. Analisis korelasi menggunakan uji Pearson dan regresi linier sederhana. Secara statistik signifikan bila $p < 0,05$.

Hasil. Terdapat hubungan positif antara besar defek ($r = 0,772$, $p < 0,001$) dan massa ventrikel kiri (MVK) ($r = 0,476$, $p < 0,001$) dengan kadar *NT-proBNP* pada anak dengan DSV. Terdapat hubungan negatif antara fraksi ejeksi (FE) ($r = -0,699$, $p < 0,001$) dengan kadar *NT-proBNP* pada anak DSV.

Kesimpulan. Terdapat hubungan antara besar defek, MVK dan FE pada anak dengan DSV. Dapat dipertimbangkan pemeriksaan *NT-proBNP* pada anak dengan DSV untuk deteksi dini terjadinya komplikasi. **Sari Pediatri** 2016;17(6):413-7.

Kata kunci: NT-proBNP, DSV, anak, besar defek, MVK, fraksi ejeksi

Correlation between Defect Size, Volume and Function of Right Ventricle with N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide in Children With Ventricle Septal Defect

Aldy Rinaldi, Erling David Kaunang, Helena Anneke Sendow Tangkilisan

Background. Ventricle septal defect (VSD) is the most common congenital heart defect (CHD). N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) is a cardiac marker for acquired cardiac diseases, but the role of NT-proBNP in CHD especially in VSD still unclear.

Objectives. To analyze the correlation between defect size, left ventricle mass (LVM) and ejection fraction (EF) with NT-proBNP level in children with VSD.

Methods. This study was done in Prof. Dr. R.D. Kandou Hospital, Manado, North Sulawesi, Indonesia from September 2015 until December 2015. Subjects were children with VSD age 6 months until 6 years. We conducted correlation observational analysis with cross-sectional approach in this study. Correlation analysis with simple linear regression and Pearson test. It was considered statistically significant if $p < 0,05$.

Results. We found positive correlation between defect size ($r = 0,772$, $p < 0,001$), and LVM ($r = 0,476$, $p < 0,001$) with NT-proBNP level in children with VSD. Negative correlation was found between EF ($r = -0,699$, $p < 0,001$) with NT-proBNP level in children with VSD.

Conclusions. In our study, we found correlation between defect size, LVM and EF with NT-proBNP level in children with VSD. We conclude that NT-proBNP test can be considered for early detection of VSD complication. **Sari Pediatr** 2016;17(6):413-7.

Keywords: VSD, NT-proBNP, defect size, LVM, EF

Alamat korespondensi: Dr. Aldy Rinaldi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Rumah Sakit Prof Dr. R. D. Kandou, Jl Raya Tanawangko, Manado. Tel. +62 (431) 821652. Fax. +62 (431) 859091. E-mail: aldy-84@hotmail.com

Defek septum ventrikel (DSV) adalah salah satu bentuk penyakit jantung bawaan (PJB) yang paling sering ditemukan. Prevalensi DSV ini berkisar 1,6 sampai 2,6 per 1000 kelahiran hidup, kurang lebih mencapai 40% dari semua kelainan jantung bawaan.¹

Sejak tahun 1950-an telah ada laporan hubungan humoral antara jantung dan ginjal di mana dilatasi atrium kanan jantung menimbulkan natriuresis dan diuresis. Sudoh dkk² pada tahun 1988 mendapatkan *Brain natriuretic peptide* (BNP) dari otak babi yang ditemukan pula pada miosit ventrikel jantung.

Brain natriuretic peptide dan prekursor inaktifnya berupa *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (*NT-proBNP*) merupakan hormon yang dilepaskan ke dalam sirkulasi sewaktu terjadi *after pressure overload*, ekspansi volume jantung dan meningkatnya stress dinding miokardium.³ Bentuk aktif dari *BNP* ini mempunyai efek *natriuretic*, vasodilatasi dan diuresis. Hormon ini telah terbukti kemampuannya untuk deteksi gangguan jantung pada pasien dengan gagal jantung.⁴

Meskipun *NT-proBNP* telah terbukti efektif sebagai *marker* pada penyakit jantung didapat, peran mereka sebagai penunjang diagnosis dan tindakan klinis pada pasien PJB, terutama DSV masih belum jelas. Penyebab utama kematian pada defek septum ventrikel adalah gagal jantung kronik dan hipertensi pulmonal *irreversibel*. Diagnosis pasti dari DSV ini adalah dengan menggunakan ekokardiografi. Dokter anak konsultan jantung anak sampai saat ini masih terbatas, sehingga pemeriksaan ekokardiografi ini belum rutin dilakukan. Diharapkan pemeriksaan *NT-proBNP* ini dapat menunjang pemeriksaan ekokardiografi untuk deteksi dini terjadinya komplikasi pada anak dengan DSV.

Metode

Penelitian observasional analitik korelatif yang dilakukan dengan pendekatan potong lintang (*cross sectional*). Penelitian dilakukan di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou, Manado pada bulan September 2015 sampai Desember 2015. Subjek penelitian adalah anak usia 6 bulan - 6 tahun dengan DSV yang terdiagnosis menggunakan ekokardiografi. Subjek

dengan penyakit penyerta seperti penyakit susunan saraf pusat, sindroma nefrotik, glomerulonefritis akut, penyakit paru kronik, sindrom Eisenmenger di eksklusi dalam penelitian ini. Jumlah subjek dalam penelitian ini 38 anak yang datang ke RS untuk kontrol DSV dan dilakukan ekokardiografi untuk menilai besar defek, massa ventrikel kiri (MVK) dan fraksi ejeksi (FE). Setelah persetujuan *informed consent*, dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik untuk menyingkirkan faktor perancu, dan pemeriksaan *NT-proBNP*. Penelitian dilaksanakan di bawah persetujuan komite etik penelitian RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou, Manado.

Data yang dikumpulkan adalah jenis kelamin, usia, BB, TB, besar defek DSV, MVK dan FE. Analisa data deskriptif digunakan untuk menganalisis karakteristik anak dan dilaporkan dalam bentuk tabel distributif. Data parametrik dinyatakan dalam rerata, simpangan baku (SB) dan indeks kepercayaan (IK) 95%. Analisis korelasi antara kadar *NT-proBNP* dengan besar defek DSV, massa dan fungsi ventrikel kiri menggunakan uji Pearson dan regresi linier sederhana. Secara statistik signifikan bila nilai $p < 0,05$. Digunakan *SPSS* versi 22 untuk analisis data.

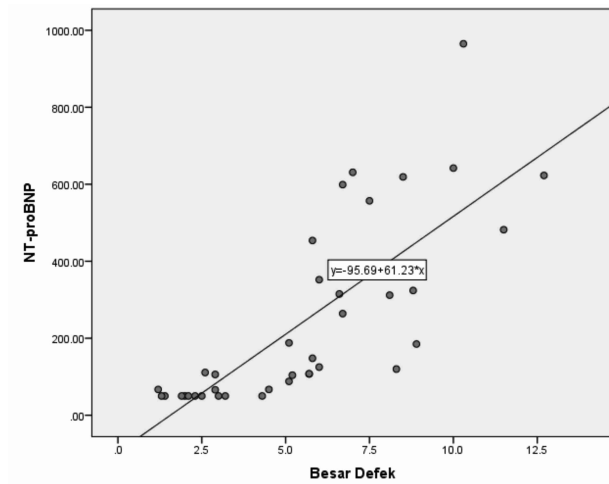
Hasil

Didapatkan 38 subjek masuk dalam kriteria inklusi. Distribusi berdasarkan jenis kelamin, 20 laki-laki dan 18 perempuan. Distribusi berdasarkan usia, BB, TB, besar defek, FE, MVK, dan *NT-proBNP* tertera pada Tabel 1.

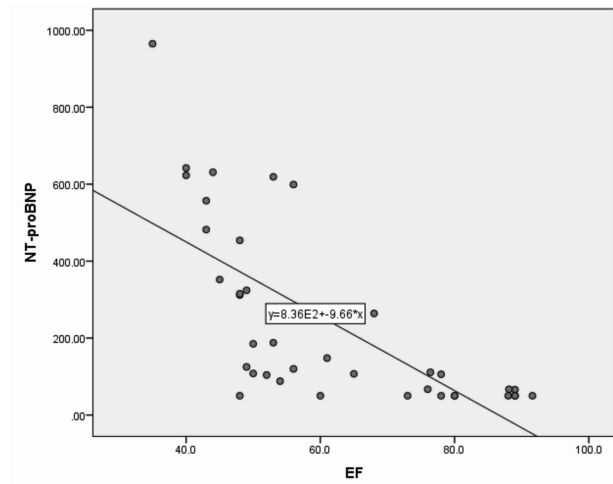
Berdasarkan hasil analisis korelasi Pearson, hubungan besar defek DSV dengan *NT-proBNP*, didapatkan $r = 0,772$ ($p < 0,001$). Hasil menunjukkan terdapat hubungan positif bermakna kuat antara besar defek dengan *NT-proBNP*. Untuk grafik *scatterplot* hubungan besar defek DSV dengan *NT-proBNP* tertera pada Gambar 1. Hubungan MVK dengan *NT-proBNP* didapatkan $r = 0,476$ ($p < 0,001$). Hasil menunjukkan terdapat hubungan positif bermakna sedang antara MVK dengan *NT-proBNP*. Untuk grafik *Scatterplot* hubungan MVK dengan *NT-proBNP* tertera pada Gambar 2. Hubungan FE dengan *NT-proBNP*, didapatkan $r = -0,699$ ($p < 0,001$). Hasil menunjukkan terdapat hubungan negatif bermakna kuat antara FE dengan *NT-proBNP*. Grafik *scatterplot* tertera pada Gambar 3.

Tabel 1. Distribusi usia, berat badan, tinggi badan, dan IMT

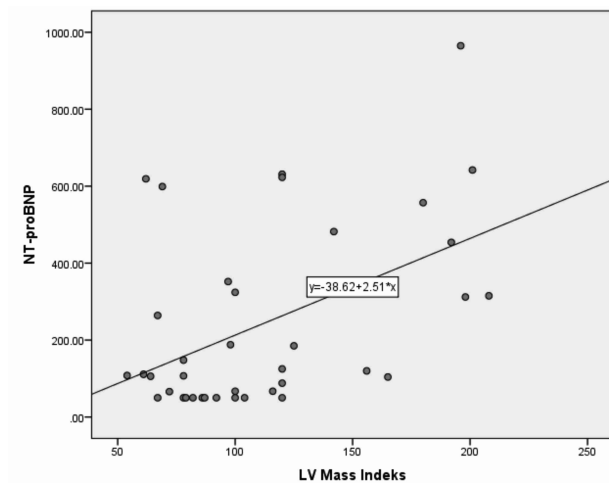
Variabel	Rerata	SB	IK95%
Usia	31,58	21,509	24,51-38,65
BB (kg)	13,54	5,950	11,59-15,50
TB (cm)	86,21	16,361	80,83-91,59
Besar defek (mm)	5,529	3,0023	4,542-6,516
FE (%)	61,424	17,228	55,76-67,09
MVK (gr/m ²)	111,95	45,054	97,14-126,76
NT-proBNP (pg/ml)	242,8684	238,18596	164.5786-321,1582



Gambar 1. *Scatterplot* hubungan besar defek DSV dengan NT-proBNP.



Gambar 3. *Scatterplot* hubungan FE dengan NT-proBNP.



Gambar 2. *Scatterplot* hubungan MVK dengan NT-proBNP.

Pembahasan

Kami memilih anak berumur 6 bulan sampai 6 tahun dengan alasan bahwa kadar *NT-proBNP* tinggi setelah lahir dan akan menurun secara bertahap dengan bertambahnya umur.^{5,6} Hingga saat ini, belum ada batasan resmi kadar *NT-proBNP* pada anak. Nir dkk⁵ melakukan pemeriksaan *NT-proBNP* pada 690 anak dengan rentang umur 0 hari sampai 18 tahun. Peneliti menyimpulkan bahwa kadar NT-pro *BNP* ini sangat tinggi setelah lahir dan menurun secara drastis setelah umur 1 hari. Kadar *NT-proBNP* tersebut menurun secara bertahap selaras dengan pertambahan umur. Penurunan secara signifikan didapatkan antara umur 1 bulan dan 18 tahun.

Kami mendapatkan hubungan positif antara besar defek DSV dengan kadar NT-proBNP. Penelitian

kami mendukung penelitian dari Koch dkk⁷ dan Jannet dkk⁸ yang menyimpulkan bahwa keparahan pirau kiri ke kanan berhubungan positif dengan *NT-proBNP*.

Penelitian kami juga memperlihatkan hubungan positif antara MVK dengan kadar *NT-proBNP* pada anak dengan DSV. Secara patofisiologi, anak dengan DSV dapat terjadi peningkatan MVK sehingga menyebabkan gangguan hemodinamik. Hasil penelitian kami mendukung penelitian sebelumnya yang melaporkan hasil pemeriksaan *NT-proBNP* pada pasien *high risk acute lymphoblastic leukemia (ALL HR)* setelah terapi doksorubisin. Hasil penelitian mereka didapatkan hubungan antara peningkatan kadar *NT-proBNP* dengan peningkatan MVK.⁹

Salah satu komplikasi yang dapat terjadi pada DSV adalah gagal jantung. Untuk mengetahui adanya gagal jantung pada anak digunakan penilaian dengan skor Ross dan pemeriksaan ekokardiografi untuk menilai FE. Pemeriksaan *NT-proBNP* sudah digunakan untuk menilai gagal jantung dan keberhasilan pengobatannya pada populasi dewasa. Penelitian kami mendukung penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa *NT-proBNP* ini berhubungan dengan fungsi ventrikel pada anak dengan PJB.⁷ Penelitian dari Wu dkk¹⁰ melaporkan bahwa *NT-proBNP* dapat dipertimbangkan sebagai alat diagnostik gagal jantung pada anak dengan DSV. Plasma *NT-proBNP* berhubungan secara positif dengan skor Ross. Sahin dkk¹¹ melaporkan bahwa kadar *NT-proBNP* yang meningkat berhubungan secara kuat dengan keparahan gagal jantung sehingga dapat digunakan sebagai skrining pasien PJB dengan risiko gagal jantung. Berdasarkan penelitian yang kami lakukan, semakin menurun FE maka didapatkan kadar *NT-proBNP* meningkat secara bermakna sehingga pemeriksaan *NT-proBNP* dapat dipertimbangkan untuk melihat fungsi jantung pada anak dengan DSV.

Kelemahan pada penelitian kami tidak dilakukan analisis multivariat untuk membandingkan masing-masing variabel. Kami juga tidak menilai skor gagal jantung pada sampel. Berdasarkan hal tersebut, perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan desain kohort prospektif pada anak DSV untuk menilai peningkatan kadar *NT-proBNP* secara berkala untuk melihat hubungannya dengan besar defek, MVK, dan pada anak dengan DSV.

Kesimpulan

Terdapat hubungan positif antara besar defek, MVK dan hubungan negatif FE dengan nilai *NT-proBNP* pada anak dengan defek septum ventrikel. Dapat dipertimbangkan pemeriksaan *NT-proBNP* untuk melihat kondisi dari besar defek, MVK dan FE pada anak dengan DSV selain pemeriksaan ekokardiografi.

Daftar pustaka

1. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890-900.
2. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:78-81.
3. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 2008; 339:321-8.
4. Jessup M, Abraham WT, Casey DE. Focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977-2016.
5. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence: Elevated levels at birth and in heart diseases. *Acta Paediatr* 2004;93:603-7.
6. Mir TS, Gardner DG, Samson WK. Plasma concentrations of aminoterminal pro brain natriuretic peptide in neonates. *Pediatrics* 2007;123:600-9.
7. Koch A, Singer H. Normal values of B-type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003;89:875-8.
8. Jannet A, Annemien E, Bosch V, Boersma E, Jolien W. The usefulness of brain natriuretic peptide in simple congenital heart disease – a systematic review. *Cardiology in the Young* 2012;10:1-10.
9. Steven E, Miller T, Scully E, Lipsitz S, Rifai N, Silverman, L, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 2012;30:1042-9.
10. Wu YR, Chen SB, Huang MR, Zhang YQ, Sun K, Chen S. Diagnostic value of plasma concentration of pro-brain

- natriuretic peptide in congestive heart failure in pediatric patients with ventricular septal defects. *Chinese Pediatr* 2005;43;161-4.
11. Sahin M, Portakal O, Karagoz T, Hascelik G, Ozkutlu S. Diagnostic performance of *BNP* and *NT-proBNP* measurements in children with heart failure based on congenital heart defects and cardiomyopathies. *Clin Biochem* 2010;43:1278-81.