

KARYA AKHIR

**PERANAN *BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE* SEBAGAI *MARKER* GAGAL
JANTUNG PADA PENDERITA PENYAKIT JANTUNG BAWAAN ASIANOTIK
PIRAU KIRI KE KANAN DENGAN MENGGUNAKAN PARAMETER FRAKSI
EJEKSI SISTOLIK**

*The role of Brain Natriuretic Peptide as a marker for Heart failure in
patients with Acyanotic Congenital Heart Disease Left to Right Shunt
using Systolic Ejection Fraction*



INAYAH DJABIR

C110214103

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2018



**PERANAN *BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE* SEBAGAI MARKER GAGAL
JANTUNG PADA PENDERITA PENYAKIT JANTUNG BAWAAN ASIANOTIK
PIRAU KIRI KE KANAN DENGAN MENGGUNAKAN PARAMETER FRAKSI
EJEKSI SISTOLIK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis – 1 (Sp.1)

Program Studi
Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan Oleh

INAYAH DJABIR

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1 (Sp.1)
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018**



KARYA AKHIR

PERANAN BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE SEBAGAI MARKER GAGAL JANTUNG PADA PENDERITA PENYAKIT JANTUNG BAWAAN ASIANOTIK PIRAU KIRI KE KANAN DENGAN MENGUNAKAN PARAMETER FRAKSI EJEKSI SISTOLIK

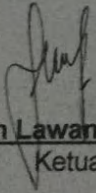
Disusun dan diajukan oleh :

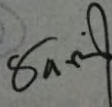
INAYAH DJABIR

Nomor Pokok : C110214103

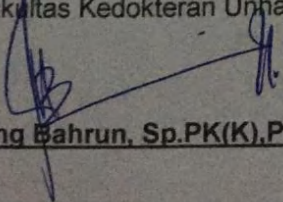
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Karya Akhir
Pada tanggal 8 November 2018
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :
Komisi Penasihat,

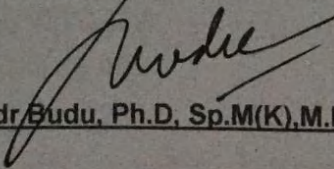

dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
Ketua


Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas


dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D

Dekan,
Fakultas Kedokteran Unhas


Prof. Dr. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed



HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : Peranan *Brain Natriuretic Peptide* sebagai marker gagal jantung pada penderita penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan dengan menggunakan parameter fraksi ejeksi sistolik

Nama : dr. Inayah Djabir

Nomor pokok : C110214103

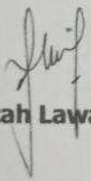
Program studi : Ilmu Kesehatan Anak

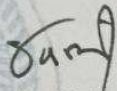
Konsentrasi : Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Makassar, 8 November 2018

Menyetujui :

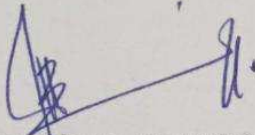
Komisi Penasehat,


dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)


Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)

Mengetahui

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran UNHAS


dr. Uleng Bahrnun, Sp.PK(K), Ph.D

NIP : 19680518 199802 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Inayah Djabir

Nomor Pokok : C110214103

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak FK UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2018

Yang menyatakan

dr. Inayah Djabir



KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak (IPDSA) pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada **dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa mengarahkan dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penyelesaian penulisan tesis ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** selaku pembimbing materi dan metodologi yang di tengah kesibukan beliau masih tetap memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada para penguji yang banyak memberikan masukan dan perbaikan, yaitu **dr. Hadia**



Angriani M, Sp.A(K), MARS, dr. Setia Budi Salekede, Sp.A(K) dan dr. Ratna Dewi Artati, MARS, Sp.A(K).

Ucapan terima kasih penulis juga sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ibu Ketua Departemen dan Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) atas bimbingan, arahan, dan asuhan yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. **Almarhum dr. Burhanuddin Iskandar, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran meskipun ketika itu sementara sakit namun senantiasa mengarahkan dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian.
5. **Dr. dr. Erling David Kaunang, Sp.A(K)** atas bimbingan dan bantuannya kepada penulis.
6. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Unhas, dan

Direktur RS jejaring atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.



7. Semua staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, paramedis RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
8. Kedua orang tua saya tercinta Drs. H. M. Djabir T dan Hj. St.Nasriah, serta mertua saya Drs. H. Tamrin Taha, M.Pd dan Dra. Hj. Arbaijah Hasniah yang senantiasa memberikan bantuan materil dan setiap saat berdoa sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan, saudara saya dan adik-adik ipar saya serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.
9. Suami saya tercinta, Muhammad Zulfiqar, S.Mn. atas pengertian, pengorbanan, dan kesabarannya dalam mendampingi penulis selama menjalani pendidikan serta dengan penuh kasih sayang selalu memberikan dorongan moril kepada penulis.
10. Semua teman sejawat peserta PPDS ilmu kesehatan anak terutama teman seangkatan Juli 2014 : dr. Fadhilah Syekh Abubakar, dr. Muh. Alfian Jafar, dr. Diana Novianti, dr. Anny Mariani, dr. Herniati, dr. Mutmainnah, dr. Nur Liya, dr. Yan Laksono dan dr. Yusrizal, atas bantuan dan kerjasama yang menyenangkan, berbagai suka maupun duka selama penulis menjalani pendidikan.



11. Semua Paramedis di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit satelit lainnya atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan

12. Dan semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu kesehatan anak di masa mendatang. Akhirnya, tak ada gading yang tak retak, tak lupa pula penulis memohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, November 2018

Inayah Djabir



ABSTRAK

Latar belakang. Penyakit jantung bawaan (PJB) merupakan kelainan jantung yang paling sering ditemukan pada anak. Penelitian ini bertujuan untuk menilai peranan brain natriuretic peptide (BNP) sebagai marker gagal jantung pada penderita penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan dengan menggunakan parameter fraksi ejeksi sistolik

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional, mulai Desember 2017-Juli 2018, pada Divisi Kardiologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP.Dr.Wahidin Sudirohusodo. Subjek terbagi menjadi 2 kelompok yaitu gagal jantung dan tidak gagal jantung, kemudian masing-masing dievaluasi umur, jenis kelamin, status gizi dan kadar BNP. Data dianalisis menggunakan SPSS 23, secara bivariat menggunakan analisis chi-square / fisher's exact test dan mann whitney.

Hasil. Dari total 60 subjek penelitian didapatkan penderita gagal jantung 30 anak (50%) dan tidak gagal jantung 30 anak (50%). Hasil analisis bivariat menunjukkan perbedaan bermakna antara peningkatan kadar BNP pada penderita gagal jantung dibandingkan dengan yang tidak gagal jantung dengan nilai $p=0,00$ ($p<0,01$) (OR = 95,2 95%CI 10,928-830,856). sensitivitas 96,7%, spesifisitas 76,7%, nilai prediksi positif 80,6%, nilai prediksi negatif 95,8%.

Kesimpulan. Dalam penelitian ini terdapat hubungan yang bermakna antara kadar BNP dengan gagal jantung. Peningkatan kadar BNP digunakan untuk diagnosis dini gagal jantung pada pasien yang memiliki resiko tinggi mengalami gagal jantung.

Kata kunci: PJB asianotik, pirau kiri ke kanan, Brain natriuretic peptide (BNP), gagal jantung, fraksi ejeksi



ABSTRACT

Background. Congenital Heart Disease (CHD) is the most common heart disease in children. This study aims to evaluate the role of BNP levels as a marker of heart failure in patients with acyanotic congenital heart disease left to right shunt using systolic ejection fraction.

Method. This research is a cross sectional study, from Desember 2017- July 2018, at the Cardiology Division of the Department of Child Health Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital. Subjects divided into 2 groups, heart failure and without heart failure, then each was evaluated for age, sex, nutritional status, and BNP levels. Data were analyzed using SPSS 23, bivariate by Chi-square and Mann whitney analysis.

Results. From a total of 60 subjects, heart failure was noted in 50% and without heart failure in 50%. The results of the bivariate analysis showed a significant difference in elevated BNP levels in patients with heart failure compared than those without heart failure with $p=0,00$ ($p<0,01$) (OR = 95,2 95%CI 10,928-830,856), sensitivity 96,7%, specificity 76,7%, positive predictive value 80,6%, negative predictive value 95,8%.

Conclusion. In our study, there is significant correlation between BNP levels and heart failure. The increased BNP levels can be valuable for early screening of patients with higher risk of heart failure.

Keywords: Acyanotic Congenital Heart Disease, left to right shunt, Brain natriuretic peptide (BNP), heart failure, ejection fraction



DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	3
I.3. Tujuan Penelitian	4
I.4. Manfaat Penelitian	5
I.5. Hipotesis Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1. PENYAKIT JANTUNG BAWAAN	6
II.1.1. Defenisi Penyakit Jantung Bawaan	6
II.1.2. Epidemiologi Penyakit Jantung Bawaan	6
II.1.3. Etiologi Penyakit Jantung Bawaan	7
II.1.4. Embriogenesis Kardiovaskuler	8
II.1.5. Sirkulasi Janin	16
II.1.5.1. Perbedaan Sirkulasi Janin dan Keadaan Pasca Lahir.....	18



II.1.5.2. Perubahan Sirkulasi Normal Setelah Lahir.....	19
II.1.6. Penyakit Jantung Asianotik Pirau Kiri ke Kanan.....	20
II.1.6.1. Defek Septum Ventrikel.....	20
II.1.6.2. Defek Septum Atrium	28
II.1.6.3. <i>Patent Ductus Arteriosus</i>	38
II.2. <i>BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP)</i>	46
II.3 Kerangka Teori	54
BAB III. KERANGKA KONSEP	55
BAB IV. METODE PENELITIAN	56
IV.1. Desain Penelitian.....	56
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	56
IV.3. Populasi Penelitian	56
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	56
IV.5. Perkiraan Besar Sampel.....	57
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	58
IV.7. Izin Penelitian dan Ethical Clearance.....	59
IV.8. Cara Kerja	59
IV.8.1. Alokasi Subjek	59
IV.8.2. Prosedur Penelitian.....	59
IV.8.2.1. Pencatatan dan pengukuran data sampel.....	59
IV.8.2.2. Skema Alur Penelitian.....	61
10. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	62
10. Definisi operasional dan Kriteria objektif	63



IV.11. Metode Analisis.....	68
IV.12. Penilaian Hasil Uji Hipotesis.....	70
BAB V. HASIL PENELITIAN	71
V. 1. Jumlah Sampel	71
V. 2. Karakteristik Sampel	71
V. 3. Evaluasi Kadar BNP.....	79
V..3.1. Kadar BNP	79
V.3.2. Penentuan titik potong kadar BNP terhadap gagal jantung..	80
BAB VI. PEMBAHASAN	82
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	88
VII. 1. Kesimpulan	88
VII. 2. Saran	88
DAFTAR PUSTAKA.....	90



DAFTAR TABEL

1. Karakteristik sampel penelitian.....	72
2. Distribusi jenis kelamin pada gagal jantung dan bukan gagal jantung.....	73
3. Distribusi status gizi pada gagal jantung dan tidak gagal jantung.....	74
4. Distribusi diagnosis pada gagal jantung dan tidak gagal jantung.....	75
5. Nilai rerata usia pada gagal jantung dan tidak gagal jantung.....	76
6. Nilai rerata fraksi ejeksi pada kelompok BNP meningkat dan BNP normal.....	77
7. Perbandingan kadar BNP pada gagal jantung dan tidak gagal jantung.....	78
8. Hubungan kejadian peningkatan kadar BNP dengan gagal jantung.....	79
9. Uji diagnostik kejadian peningkatan kadar BNP dengan gagal jantung.....	80



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
BNP	= <i>Brain Natriuretic Peptide</i>
CHF	= <i>Congestive Heart Failure</i>
DAP	= Duktus Arteriosus Persisten
dkk	= dan kawan-kawan
DSA	= Defek Septum Atrium
DSV	= Defek Septum Ventrikel
EKG	= Elektrokardiografi
IK	= Interval Kepercayaan
LAE	= <i>Left Atrial Enlargement</i>
LVH	= <i>Left Ventricle Hipertrophy</i>
PJB	= Penyakit Jantung Bawaan
RAD	= <i>Right Axis Deviation</i>
RVH	= <i>Right Ventricle Hipertrophy</i>
TGA	= <i>Transposition of Great Artery</i>
TF	= Tetralogi Fallot
AT	= <i>Ventricular Activation Time</i>



BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Penyakit jantung bawaan (PJB) merupakan kelainan jantung yang paling sering ditemukan pada bayi dan anak. Penyakit jantung bawaan (PJB) adalah penyakit dengan kelainan pada struktur jantung atau fungsi sirkulasi jantung yang dibawa dari lahir. Insidens PJB berkisar 6 sampai 10 per 1000 kelahiran hidup, dengan sepertiga diantaranya bermanifestasi sebagai kondisi kritis pada tahun pertama kehidupan dan 50% dari kegawatan pada bulan pertama kehidupan berakhir dengan kematian. PJB merupakan kelainan bawaan yang paling sering terjadi (30% dari seluruh kelainan bawaan), dan paling sering menimbulkan kematian khususnya pada neonatus. Berdasarkan penampilan fisik, PJB secara garis besar dibagi atas dua kelompok, yakni PJB tidak biru (asianotik) dan PJB biru (sianotik). Di Indonesia, dengan populasi 220 juta penduduk dan angka kelahiran hidup 2,27%, diperkirakan terdapat sekitar 40.000 penderita PJB baru tiap tahun. Dampak PJB terhadap angka kematian bayi dan anak cukup tinggi, oleh karena itu dibutuhkan tata laksana PJB yang sangat cepat, tepat dan spesifik. (Sastroasmoro,1994).



PJB asianotik ini merupakan bagian terbesar dari seluruh PJB. Dengan namanya, pada PJB ini tidak ditemukan gejala atau tanda

sianosis. Bergantung pada ada atau tidaknya pirau, kelompok ini dibagi menjadi : (1) PJB asianotik dengan pirau kiri ke kanan, yaitu defek septum ventrikel (DSV), defek septum atrium (DSA), defek septum atrioventrikularis, duktus arteriosus persisten. (2) PJB asianotik tanpa pirau, yaitu stenosis pulmonal, stenosis aorta, serta koarktasio aorta. (Tank dkk, 2004; Cahyono dan Rachman, 2007).

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 primer dari jantung yang disintesis dan dikeluarkan oleh miokardium dan dilepaskan ke dalam sirkulasi sewaktu terjadi *after pressure overload*, ekspansi volume jantung dan meningkatnya stress dinding miokardium. Bentuk aktif dari *BNP* ini mempunyai efek natriuresis, vasodilatasi dan diuresis.

Beban volume jantung terjadi akibat pirau pada PJB. Beban volume ventrikel jantung akan memicu dikeluarkannya BNP ke sirkulasi. Kadar BNP anak PJB dengan gagal jantung akan sangat tinggi karena berhubungan dengan fungsi ventrikel kiri. Pemeriksaan kadar BNP dalam

adalah merupakan salah satu penanda yang berhubungan dengan fungsi ventrikel kiri yang nantinya akan menjadi *marker* terjadinya gagal jantung



yang dalam hal ini salah satunya dicerminkan oleh fraksi ejeksi sistolik. Oleh karena itu **penting** untuk dilakukan penelitian kadar BNP dan hubungannya dengan gagal jantung.

Diagnosis pasti dari Penyakit Jantung Bawaan Asianotik pirau kiri ke kanan ini adalah dengan menggunakan ekokardiografi. Ekokardiografi juga digunakan untuk menilai terjadinya gagal jantung yang salah satu parameternya dicerminkan oleh nilai fraksi ejeksi sistolik. Dokter anak konsultan jantung anak sampai saat ini masih terbatas, sehingga pemeriksaan ekokardiografi ini belum dapat dilakukan secara rutin selain di RS rujukan. Diharapkan pemeriksaan BNP ini dapat menunjang pemeriksaan ekokardiografi untuk mendeteksi terjadinya gagal jantung dan dapat dijadikan sebagai parameter untuk pemantauan respon terapi. Oleh karena itu, **perlu** dilakukan penelitian BNP sebagai parameter yang dapat mencerminkan terjadinya gagal jantung.

Penelitian mengenai hubungan kadar BNP dengan gagal jantung pada penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan belum pernah dilakukan di Sulawesi Selatan sehingga hal ini merupakan nilai **novel** penelitian ini.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:



1. Apakah terdapat hubungan antara kadar BNP dengan gagal jantung pada penderita Penyakit Jantung Bawaan Asianotik pirau kiri ke kanan?
2. Sejauh mana hubungan antara kadar BNP dengan gagal jantung pada penderita Penyakit Jantung Bawaan Asianotik pirau kiri ke kanan?

I.3. TUJUAN PENELITIAN

I.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis hubungan kadar *Brain natriuretic peptide* dengan gagal jantung pada penderita penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan fraksi ejeksi sistolik melalui pemeriksaan ekokardiografi pada penderita penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan.
2. Menghitung kadar BNP pada penderita penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan yang mengalami gagal jantung (fraksi ejeksi menurun)
3. Menghitung kadar BNP pada penderita penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri kanan yang tidak mengalami gagal jantung (fraksi ejeksi normal)



4. Membandingkan kadar BNP pada penderita penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan antara yang mengalami gagal jantung dan yang tidak mengalami gagal jantung.

I.4. HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Kadar BNP pada penderita Penyakit Jantung Bawaan Asianotik pirau kiri ke kanan yang mengalami gagal jantung lebih tinggi dibandingkan dengan penderita Penyakit Jantung Bawaan Asianotik pirau kiri kanan yang tidak mengalami gagal jantung.

I.5. MANFAAT PENELITIAN

I.5.1. Manfaat untuk pengembangan ilmu

1. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan kadar *Brain natriuretic peptide* dengan gagal jantung pada pasien penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri kanan.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut mengenai peranan BNP sebagai parameter fungsi ventrikel kiri dihubungkan dengan volume shunt, dan juga penelitian mengenai parameter lain yang dapat digunakan sebagai prediktor gagal jantung misalnya Troponin T dan Troponin I.



Manfaat untuk aplikasi klinis

Apabila terbukti ada hubungan antara kadar BNP dengan gagal jantung pada penyakit jantung bawaan asianotik pirau kiri ke kanan, maka hasil penelitian ini akan membantu klinisi dalam menentukan diagnosis gagal jantung pada anak dengan penyakit jantung bawaan asianotik menggantikan ekokardiografi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. PENYAKIT JANTUNG BAWAAN

II.1.1. DEFENISI PENYAKIT JANTUNG BAWAAN

Penyakit Jantung Bawaan (PJB) adalah penyakit dengan abnormalitas pada struktur maupun fungsi sirkulasi yang telah ada sejak lahir. Kelainan ini terjadi karena gangguan atau kegagalan perkembangan struktur jantung pada fase awal pertumbuhan janin (Harimurti, 2008).

II.1.2. EPIDEMIOLOGI PENYAKIT JANTUNG BAWAAN

Dalam beberapa dasawarsa terakhir ini angka kejadian beberapa penyakit noninfeksi makin menonjol, baik di negara maju maupun negara berkembang. Perbaikan tingkat sosial ekonomi telah membawa perubahan pola penyakit. Penyakit infeksi serta defisiensi gizi makin lama makin menurun, sedangkan berbagai penyakit noninfeksi termasuk

kongenital makin dikenal (Bernstein, 2011).



Suatu hal yang mencolok sekaligus menarik adalah bahwa insiden PJB di pelbagai tempat di seluruh dunia adalah kira-kira sama dan menetap dari waktu ke waktu. Studi di negara maju dan negara berkembang menunjukkan bahwa insiden PJB berkisar antara 6 sampai 10 per 1000 kelahiran hidup dengan rata-rata 8 per1000 kelahiran hidup.(Robida dkk, 1997; Meberg dkk, 2000; Tank dkk, 2006; Wu dkk, 2010).

Yang nampak berbeda adalah distribusi jenis PJB di rumah sakit rujukan oleh karena di negara maju semua pasien telah dapat dideteksi pada masa bayi, bahkan masa neonatus, sedang di negara berkembang banyak yang dibawa berobat setelah anak besar. Hal ini juga mengandung arti bahwa banyak neonatus dan bayi muda dengan PJB yang berat telah meninggal sebelum diperiksa oleh dokter (Cahyono dan Rachman, 2007).

PJB dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok, yaitu penyakit jantung bawaan asianotik dan sianotik. Jumlah pasien PJB asianotik jauh lebih besar dibandingkan yang sianotik, yaitu berkisar antara 3 sampai 4 kali (Haq dkk, 2011).

II.1.3. ETIOLOGI PENYAKIT JANTUNG BAWAAN

Pada sebagian besar kasus, penyebab PJB tidak diketahui. Berbagai faktor lingkungan seperti : obat-obatan, penyakit ibu, pajanan

☐ sinar-X, telah diduga menjadi penyebab eksogen penyakit bawaan. Penyakit *Rubella* yang diderita ibu pada awal



kehamilannya dapat menyebabkan penyakit jantung bawaan pada bayinya terutama DAP, DSV, atau stenosis pulmonal perifer. Apapun sebabnya pajanan terhadap faktor penyebab tersebut terjadi sebelum akhir bulan kedua kehamilan, oleh karena pada minggu kedelapan pembentukan jantung sudah selesai. (Bernstein, 2011).

Di samping faktor lingkungan terdapat pula faktor genetik yang berhubungan dengan kejadian PJB. Berbagai jenis penyakit genetik dan sindrom tertentu erat berkaitan dengan PJB seperti sindrom Down dan sindrom Turner (Grech dkk, 1999; Gowda dkk, 2010). Para ahli cenderung berpendapat bahwa penyebab endogen maupun eksogen tersebut jarang secara terpisah menyebabkan PJB. Sekitar 90% penyakit jantung bawaan penyebabnya adalah multifaktorial (Bernstein, 2011).

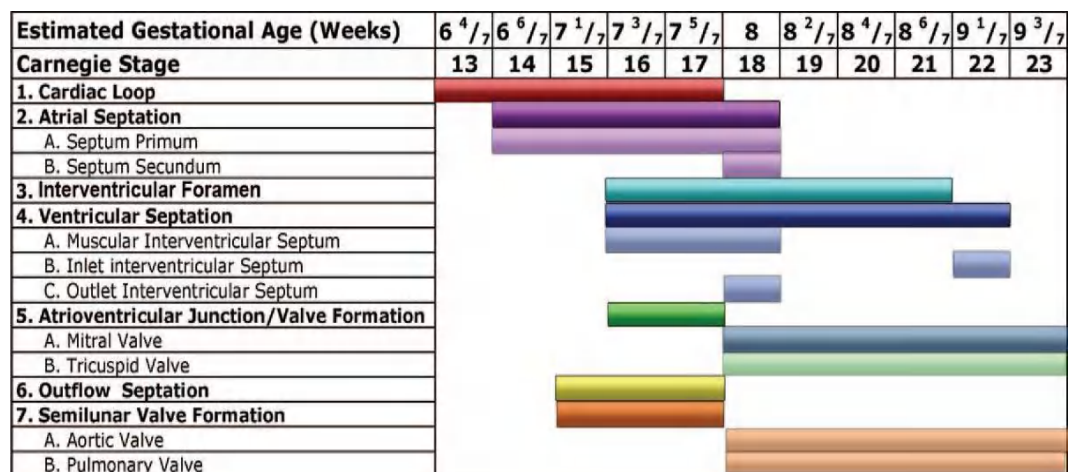
Pada beberapa penelitian, didapatkan adanya beberapa faktor resiko PJB. Penelitian di Pakistan menunjukkan perkawinan konsanguinitas, riwayat keluarga dengan PJB, penyakit pada ibu, dan bayi berat lahir rendah merupakan faktor risiko ternyata PJB. (Haq dkk, 2011). Kejadian PJB banyak pada bayi prematur, yaitu 2-3 kali dari bayi aterm. Penelitian di Paris dan Amerika Serikat menunjukkan bayi yang lahir prematur dengan usia gestasi <37 minggu memiliki faktor risiko 2 kali untuk mengalami PJB dibandingkan aterm, sedangkan pada bayi prematur dengan usia gestasi <32 minggu memiliki risiko 3 kali untuk

mi PJB dibandingkan bayi aterm (Rasmussen dkk, 2001; Laas 2).



II.1.4. EMBRIOGENESIS KARDIOVASKULER

Proses embriogenesis jantung merupakan serangkaian peristiwa yang kompleks. Untuk keperluan pemahaman, proses yang rumit tersebut dapat disederhanakan menjadi empat tahapan, yaitu tubing, looping, septasi, dan migrasi. Perlu diingat bahwa keempat tahapan tersebut benar-benar merupakan proses yang terpisah, namun merupakan rangkaian proses yang saling tumpang tindih (Dhanantwari dkk, 2009).



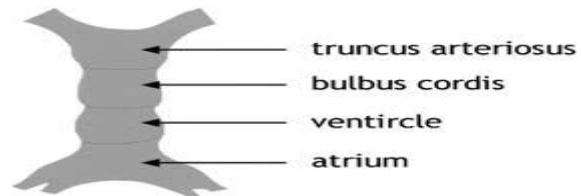
Gambar 1. Proses Embriogenesis Jantung (*Human cardiac Development in The First Trimester : A High Resolution Magnetic Resonance Imaging and Episcopic Fluorescence Image Capture Atlas*, 2009).

a. Tubing

Pada awalnya jantung hanya merupakan tabung lurus yang berasal dari fusi sepasang primordial yang simetris. Pada tabung tersebut terdapat beberapa dilatasi, yaitu atrium primitif, komponen ventrikel yang terdiri dari segmen *inlet* dan *outlet*, dan trunkus



arteriosus yang kelak menjadi aorta dan arteri pulmonalis (Lawrence, 1995).



Gambar 2. Proses Tubing (*Fetal Heart Development*, 1995)

Vena umbilikalis yang mengalirkan darah dari plasenta, vena vitelina yang berasal dari *yolk sac* serta vena kardinalis yang berasal dari embrio bergabung dan masuk ke sinus venosus untuk selanjutnya berhubungan dengan atrium primitif dari tabung jantung. Bagian distal trunkus arteriosus di dalam perkembangannya bergabung dengan arkus aorta dan aorta descendens. Keadaan ini terjadi pada embrio berusia 6 minggu dengan panjang kira-kira 10 mm (Lawrence, 1995).

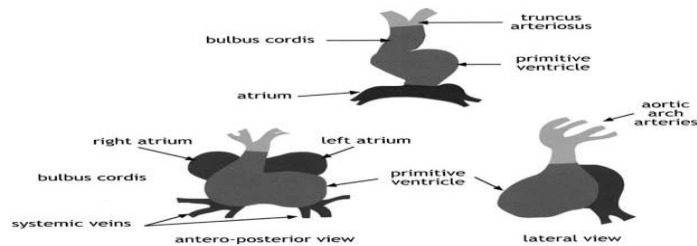
b. *Looping*

Tahapan selanjutnya dikenal sebagai suatu proses looping antara atrium dengan komponen *inlet* ventrikel dan juga antara komponen *inlet* dengan *outlet* ventrikel sinus venosus, yang tertanam kuat pada septum transversum menjadi bagian dari ujung tabung yang terfiksasi. Perkembangan yang bertahap menyebabkan atrium primitif bergeser ke arah sinus venosus

yang terbentuk lengkungan ke kanan antara atrium dan segmen *inlet* ventrikel. Pada komponen inlet dan outlet ventrikel juga



terbentuk lengkung dengan sudut sebesar 180°, sehingga trunkus berada di depan dan kanan kanalis atrioventrikularis. Proses *looping* ini biasanya terjadi ke arah kanan (Lawrence, 1995).



Gambar 3. Proses Looping (*Fetal Heart Development*, 1995)

c. Septasi

Tahapan selanjutnya adalah septasi pada segmen atrium, ventrikel, dan trunkus arteriosus. Perubahan segmen atrium sangat tergantung pada reorganisasi sistem vena. Sistem vena yang simetris mengalami lateralisasi dengan anastomosis dari kiri ke kanan di daerah kepala dan abdomen (Lawrence, 1995).

Setelah terjadi reorganisasi sistem vena ini, maka darah seluruhnya mengalir masuk ke bagian kanan sinus venosus melalui vena kava superior (vena kardinalis kanan) dan vena kava inferior (vena vitelina kanan). Bagian kiri sinus venosus mengalami regresi dan hanya tersisa sebagai sinus koronarius dan vena oblik. Pada saat ini telah terjadi pergeseran ke kanan dari *sinuatrial junction*.

Sebuah saluran vena baru, yaitu vena pulmonalis primer tumbuh dari bagian kiri atrium primitif. Bersamaan dengan pergeseran ke



kanan ini juga terjadi pergeseran ke arah kanan pada *atrio-ventrikular junction* (Lawrence, 1995).

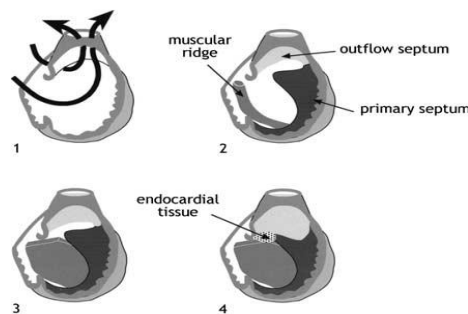
Kanalis atrioventrikularis dibagi oleh bantalan endokardium superior dan inferior, yang bersatu di tengah menjadi orifisium kanan dan kiri. Atrium primitif disekat septum primum yang tumbuh dari atap atrium mendekati bantalan endokardium. Celah antara septum primum dengan bantalan endokardium disebut ostium primum. Selanjutnya fusi septum primum dan bantalan endokardium menutup ostium primum. Untuk mempertahankan hubungan interatrial, tepi atas septum terlepas ke bawah membentuk foramen sekundum. Kemudian lipatan yang terbentuk di kanan dinding atrium primitif menutup foramen sekundum dan melapisi bagian bawah septum primum. Celah antara kedua sekat ini disebut foramen ovale (Lawrence, 1995).

Sisa *sinuatrial junction* merupakan sekat tipis yang menjadi katup untuk mengarahkan aliran darah vena kava inferior dari plasenta ke atrium kiri melalui foramen ovale. Pada saat yang sama vena pulmonalis primer tumbuh ke arah tunas paru (*lung buds*) yang berasal dari usus depan (*foregut*). Pleksus vena pulmonalis yang terpisah juga terbentuk dalam paru, berasal dari pleksus splangnikus yang melingkari usus depan. Pada perkembangan normal vena pulmonalis yang berasal dari atrium bergabung



dengan pleksus vena interpulmonalis, mengalami reabsorpsi menjadi atrium kiri dan ke-4 vena pulmonalis (Lawrence, 1995).

Setelah looping maka akan terbentuk kantung-kantung dari komponen *inlet* dan *outlet* ventrikel kantung yang terbentuk dari komponen *inlet* menjadi daerah trabekular ventrikel kiri, sedang kantung dari komponen *outlet* menjadi daerah trabekular ventrikel kanan. Akibat pembentukan kantung-kantung ini terjadilah septum trabekular yang kelak akan menjadi bagian bawah dari cincin lubang antara komponen inlet dan outlet ventrikel. Pada stadium ini, maka seluruh aliran kanalis arioventrikularis masuk ke daerah trabekular ventrikel kiri, sedangkan aliran yang keluar melalui trunkus akan berasal dari area trabekular ventrikel kanan (Lawrence, 1995).



Gambar 4. Proses Septasi (*Fetal Heart Development*, 1995)

Septasi trunkus arteriosus terjadi dengan terbentuk dan berfungsinya tonjolan-tonjolan endokardial yang dimulai dari segmen outlet ventrikel. Mula-mula proses ini berlangsung seperti spiral, dan selanjutnya pada saat fusi menjadi septum yang lurus. Septum yang kemudian menjadi pemisah aorta dan arteri



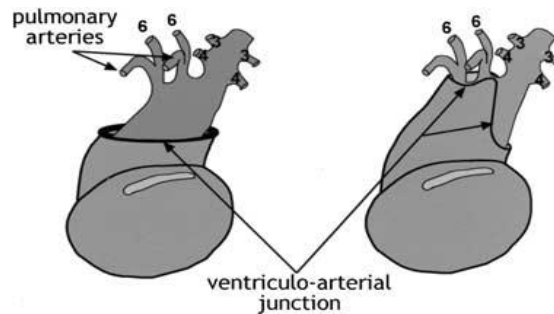
pulmonalis tersebut tidak hanya berasal dari tonjolan endokardium tersebut, tetapi juga dari perlekatan antara dinding trunkus. Septum ini disebut septum infundibular. Proses yang berlangsung seperti spiral ini menyebabkan aorta dan arteri pulmonalis keluar dari jantung dalam posisi seperti spiral (Lawrence, 1995).

d. Migrasi

Bersama dengan septasi kanalis atrioventrikularis dengan terbentuknya bantalan endokardium terjadi juga pergeseran (migrasi) segmen inlet ventrikel, sehingga orifisium atrioventrikular kanan akan berhubungan dengan daerah trabekular ventrikel kanan. Pada saat yang sama terbentuk septum inlet antara orifisium atrioventrikular kanan dan kiri, sehingga ventrikel kanan sudah mempunyai daerah inlet dan outlet, sedangkan ventrikel kiri hanya mempunyai inlet (Lawrence, 1995).

Daerah yang masuk ke ventrikel kiri harus melalui lubang yang dibentuk oleh septum inlet, septum trabekular, dan lengkung jantung bagian dalam, masuk ke dalam ventrikel kanan dan baru dapat keluar ke *aortic outflow tract*. Dalam perkembangan selanjutnya *aortic outflow tract* akan bergeser ke arah ventrikel kiri dengan absorpsi dan perlekatan dari lengkung jantung bagian dalam. Sekarang kedua ventrikel masing-masing sudah memiliki inlet, outlet, dan tabekular (Lawrence, 1995).





Gambar 5. Proses Migrasi (*Fetal Heart Development*, 1995)

Pergeseran aorta ke arah ventrikel kiri ini akan menyebabkan septum *outlet* berada pada satu garis dengan septum inlet dan septum trabekular. Komunikasi antara kedua ventrikel masih tetap ada, lubang baru yang terbentuk ini selanjutnya akan tertutup oleh septum membranous. Jadi septum ventrikel terdiri dari 4 bagian, yaitu septum trabekular, septum *inlet*, septum infundibular, dan septum membranasea (Lawrence, 1995).

Selanjutnya *aortic outflow tract* bergabung dengan arkus aorta ke-6 sedang *pulmonary outflow tract* dengan arkus aorta ke-6. Pada masa janin selanjutnya arkus aorta ke-6 ini berfungsi sebagai duktus arteriosus, yang menghubungkan arteri pulmonalis dengan aorta descendens (Lawrence, 1995).

Katup atrioventrikularis terbentuk dari pengelupasan lapisan superfisial dari segmen *inlet* ventrikel, sedang katup arterial dari *outlet-truncal junction*. Pada awalnya kedua katup atrioventrikular

terpisah dari kedua katup arterial oleh lipatan ventrikulo-fundibular. Pada saat pergeseran aorta ke arah ventrikel kiri, lipatan ini menghilang dan katup aorta berdekatan dengan katup

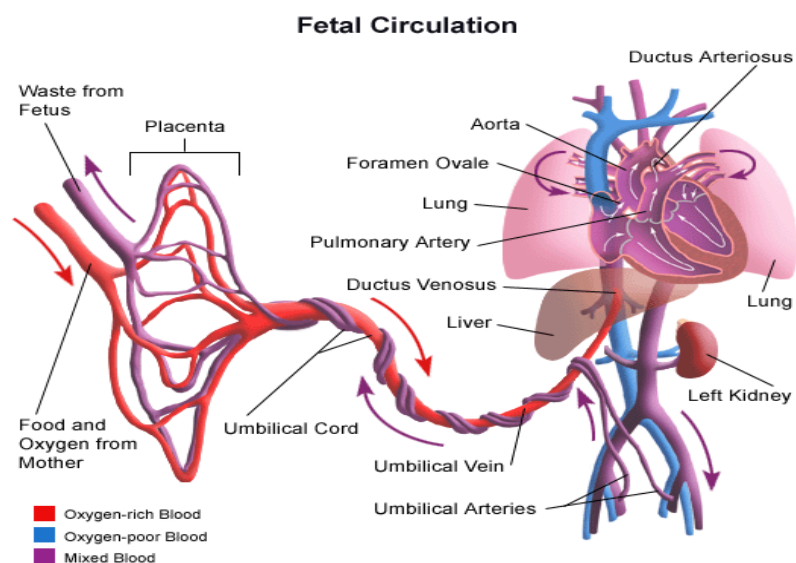


mitral. Sedangkan lipatan ventrikulo-infundibular antara katup pulmonal dan trikuspid tetap ada, bahkan diperkuat oleh septum infundibular. Kedua struktur ini membentuk krista supraventrikularis dan terjadilah *tricuspid-pulmonary discontinuity* (Lawrence, 1995).

II.1.5. SIRKULASI JANIN

Pengetahuan tentang sirkulasi janin amat diperlukan untuk mengetahui perubahan-perubahan yang terjadi pascalahir dalam keadaan normal dan dalam keadaan patologis. Pengetahuan tersebut juga akan berguna untuk menerangkan beberapa karakteristik PJB (Park, 2010).

Pada janin, darah dengan oksigen relatif cukup mengalir dari plasenta melalui vena umbilikal. Separuh jumlah darah ini mengalir melalui hati sedang sisanya memintas hati melalui duktus venosus ke vena kava inferior, yang juga menerima darah dari hati (melalui vena hepatica) serta tubuh bagian bawah (Park, 2010).



Gambar 6. Sirkulasi Janin (*Pediatric Cardiology*, 2010)

Sebagian besar darah dari vena kava inferior mengalir ke dalam atrium kiri melalui foramen ovale, selanjutnya ke ventrikel kiri, aorta ascendens, dan sirkulasi koroner. Dengan demikian sirkulasi otak dan koroner mendapat darah dengan tekanan oksigen yang cukup. Sebagian kecil darah dari vena kava inferior memasuki ventrikel kanan, melalui katup trikuspid, darah dari leher dan kepala masuk ke atrium kanan melalui vena kava superior, dan bergabung dengan darah dari sinus koronarius menuju ventrikel kanan, selanjutnya ke arteri pulmonalis. Pada janin hanya 15% darah dari ventrikel kanan yang memasuki paru, selebihnya melewati duktus arteriosus menuju ke aorta descendens, bercampur dengan darah dari aorta ascendens. Darah dengan kandungan oksigen yang rendah ini akan mengalir ke organ-organ tubuh sesuai dengan tahanan vaskular masing-masing, dan juga ke plasenta melalui arteri umbilikalis yang keluar dari arteri iliaka interna (Park, 2010).

Pada janin normal, ventrikel kanan memompakan 60% seluruh curah jantung, sisanya dipompa oleh ventrikel kiri. Curah jantung janin didistribusikan 40% menuju aorta ascendens, 4% ke sirkulasi koroner, 20% ke arteri leher dan kepala, hanya 16% yang tersisa yang melewati istmus aorta menuju aorta descendens, 60% dipompakan ke arteri pulmonalis, tetapi hanya 8% menuju paru, dan 52% melewati duktus

arteriosus menuju aorta descendens. Jadi aorta descendens menerima curah jantung, jauh lebih banyak dibandingkan istmus. Dimensi



pembuluh darah tergantung pada besarnya aliran darah, karena istmus aorta yang sempit pada janin merupakan keadaan yang normal. Bila duktus menutup pada saat kelahiran, istmus akan melebar (Park, 2010).

Diameter duktus arteriosus pada janin sama dengan diameter aorta, dan tekanan arteri pulmonalis juga sama dengan tekanan aorta. Tahanan vaskuler paru masih tinggi oleh karena konstriksi arteri pulmonalis. Dimensi aorta dan arteri pulmonalis dipengaruhi oleh aliran darah kedua pembuluh ini. Pada kelainan dengan hambatan aliran ke arteri pulmonalis, seluruh curah jantung menuju ke aorta ascendens (Park, 2010).

II.1.5.1. PERBEDAAN SIRKULASI JANIN DAN KEADAAN PASCA LAHIR

Terdapat perbedaan yang mendasar antara sirkulasi pada janin dan pada bayi sesuai dengan fungsinya : (Park, 2010)

- a. Pada janin terdapat pirau intrakardiak (foramen ovale) dan pirau ekstrakardiak (duktus arteriosus Botalli, duktus venosus Arantii) yang efektif. Arah pirau adalah kanan ke kiri, yakni dari atrium kanan ke kiri melalui foramen ovale, dan dari arteri pulmonalis menuju ke aorta melalui duktus arteriosus. Pada sirkulasi pascalahir pirau intra maupun ekstrakardiak tidak ada.
- b. Pada janin ventrikel kiri dan kanan bekerja serentak, sedang pada

keadaan pascalahir ventrikel kiri berkontraksi sedikit lebih awal dari ventrikel kanan.



- c. Pada janin ventrikel kanan memompa darah ke tempat dengan tahanan yang lebih tinggi, yakni tahanan sistemik, sedang ventrikel kiri melawan tahanan yang rendah yakni plasenta. Pada keadaan pascalahir ventrikel kanan akan melawan tahanan paru, yang lebih rendah daripada tahanan sistemik yang dilawan ventrikel kiri.
- d. Pada janin darah yang dipompa oleh ventrikel kanan sebagian besar menuju ke aorta melalui duktus arteriosus, dan hanya sebagian kecil yang menuju ke paru. Pada keadaan pascalahir darah dari ventrikel kanan seluruhnya ke paru.
- e. Pada janin paru memperoleh oksigen dari darah yang mengambilnya dari plasenta, pascalahir paru memberi oksigen kepada darah.
- f. Pada janin, plasenta merupakan tempat yang utama untuk pertukaran gas, makanan, dan ekskresi. Pada keadaan pascalahir organ-organ lain mengambil alih fungsi tersebut.
- g. Pada janin terjamin berjalannya sirkuit bertahanan rendah oleh karena terdapatnya plasenta. Pada keadaan pascalahir hal ini tidak ada.

II.1.5.2. PERUBAHAN SIRKULASI NORMAL SETELAH LAHIR

Perubahan paling penting dalam sirkulasi setelah bayi lahir terjadi karena putusnya hubungan plasenta dari sirkulasi sistemik, dan paru yang

perkembang. Perubahan-perubahan yang terjadi adalah tahanan pulmonal turun dan aliran aliran darah pulmonal meningkat,



tahanan vaskuler sistemik meningkat, duktus arteriosus menutup, foramen ovale menutup, duktus venosus menutup. Penurunan tahanan paru terjadi akibat ekspansi mekanik paru-paru, peningkatan saturasi oksigen arteri pulmonalis dan PO_2 alveolar. Dengan penurunan tahanan arteri pulmonalis, aliran darah pulmonal meningkat. Lapisan medial arteri pulmonalis perifer berangsur-angsur menipis, dan pada usia bayi 10-14 hari tahanan arteri pulmonalis sudah seperti orang dewasa. Penurunan tahanan arteri pulmonalis ini terhambat bila terdapat aliran darah paru yang meningkat, seperti pada DSV atau duktus arteriosus yang besar. Pada keadaan hipoksemia, seperti pada bayi yang lahir di dataran tinggi, penurunan tekanan arteri pulmonalis terjadi lebih lambat (Park, 2010).

Foramen ovale menutup secara fungsional pada saat bayi lahir. Aliran pirau dari atrium kanan ke atrium kiri melalui foramen ovale terjadi bila tekanan arteri pulmonalis dan ventrikel kanan meningkat, sebagai respon terhadap hipoksia (Park, 2010).

II.1.6 PENYAKIT JANTUNG BAWAAN ASIANOTIK PIRAU KIRI KE KANAN

II.1.6.1. DEFEK SEPTUM VENTRIKEL

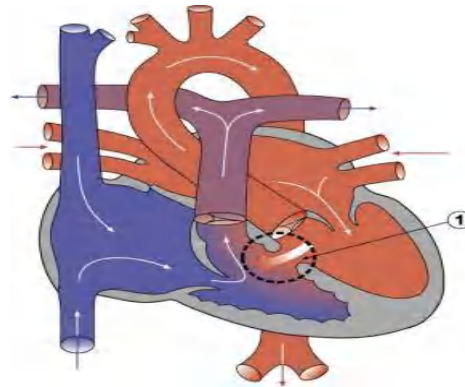
DEFINISI

DSV adalah kelainan jantung bawaan berupa tidak terbentuknya septum antara ventrikel jantung kiri dan kanan sehingga keduanya

terbentuk lubang (tunggal atau multipel) yang saling menghubungkan. Defek ini dapat muncul sebagai kelainan tunggal (berdiri sendiri) atau



muncul bersama malformasi kongenital kardial lainnya, misalnya stenosis pulmonal, duktus arteriosus persisten, koartasio aorta, tetralogi fallot, transposisi arteri besar, atresia pulmonal, dan lain-lain (Park, 2010; Bernstein, 2011)



Gambar 7. Defek Septum Ventrikel (*Pediatric Cardiology*, 2010)

KLASIFIKASI

Secara garis besar septum ventrikel dapat dibagi menjadi 2 bagian, yaitu septum ventrikel pars membranasea yang terletak di bagian atas dan septum ventrikel pars muskularis. Sebagian besar defek terdapat pada pars membranasea, akan tetapi karena hampir selalu mencakup bagian muskular yang berdekatan, maka kelainan ini lebih sering disebut sebagai defek perimembran. Defek ini dibagi lagi, berdasarkan pada tempatnya, apakah di daerah jalan keluar ventrikel (disebut defek perimembran outlet), dekat katup atrioventrikular (defek perimembran inlet), atau di dekat trabekula (Bernstein, 2011).



Jenis kedua adalah defek pada pars muskularis, disebut sebagai septum ventrikel muskular. Jenis ketiga adalah defek yang terdapat di daerah jalan masuk ventrikel (dekat katup kedua arteri besar (aorta dan arteri pulmonalis), yang

disebut pula defek subarterial, atau *doubly committed subarterial defect* atau DSV tipe oriental, karena lebih banyak ditemukan pada orang asia dibanding orang kulit putih. Atap defek ini adalah pertemuan antara annulus katup aorta dan katup pulmonal, sedangkan sisanya adalah septum muskular outlet. Defek ini dahulu disebut sebagai defek suprakristal. Dengan demikian secara anatomis, maka DSV dapat diklasifikasikan sebagai berikut : (Bernstein, 2011)

- Defek septum ventrikel perimembran, yang dibagi menjadi :
 - a. Defek perimembran inlet mengarah ke posterior ke daerah inlet septum
 - b. Defek perimembran outlet mengarah ke depan, di bawah akar aorta ke dalam septum pars muskularis
 - c. Defek trabekular mengarah ke bawah, ke arah septum trabekularis
 - d. Defek perimembran konfluen yang mencakup ketiga bagian septum muskular sehingga merupakan defek yang besar
- Defek septum ventrikel muskular, dibagi menjadi :
 - a. Defek muskular inlet
 - b. Defek muskular trabekular
 - c. Defek muskular outlet
- Defek subarterial (*doubly committed subarterial defect*)

SV biasanya bersifat tunggal, namun dapat berupa defek multipel, ya defek yang terdapat pada pars muskularis septum. DSV



muskular multipel disebut pula *Swiss cheese ventricular septal defect*. Pirau pada DSV pada umumnya terjadi dengan arah ventrikel kiri ke kanan. Akan tetapi terdapat DSV perimembran yang memiliki pirau dari ventrikel kiri ke atrium kanan yang disebut *Gerbode defect*, suatu kelainan yang jarang ditemukan (Bernstein, 2011).

Menurut besarnya defek, DSV diklasifikasikan menjadi DSV kecil (luas defek kurang dari 3 mm), DSV sedang (luas defek 3-8 mm), dan DSV besar (luas defek lebih dari 8 mm) (Bernstein, 2011).

Secara fisiologis DSV dapat diklasifikasikan menjadi DSV defek kecil dengan resistensi vaskular paru normal, DSV defek sedang dengan resistensi vaskular paru bervariasi, DSV defek besar dengan peningkatan resistensi vaskular paru dari ringan sampai sedang, DSV defek besar dengan resistensi vaskular paru yang tinggi. (Bernstein, 2011)

HEMODINAMIK

Akibat adanya *shunt* atau pirau dari kiri ke kanan akan terjadi perubahan hemodinamik disertai perubahan pada *vascular bed*. Terdapat 3 konsekuensi akibat pirau dari kiri ke kanan yaitu terjadi beban volume berlebihan di ventrikel kiri (*left ventricular overload*), sirkulasi pulmonal berlebihan (*pulmonary overcirculation*), perubahan curah jantung kiri. Hasil akhir dari beberapa keadaan tersebut di atas akan terjadi hipertrofi ventrikel kiri dan peningkatan tekanan kapiler paru dengan peningkatan

interstitial paru dan akhirnya gagal jantung kongestif. Hipertensi paru yang pada keadaan lanjut akan menyebabkan terjadi penyakit



vaskular paru (*pulmonary vascular disease*). Tahanan vaskular paru dipengaruhi oleh umur, ketinggian, hematokrit dan tingkat aktivitas. Tingginya tahanan paru (*resistance*) akan menyebabkan tekanan di ventrikel kanan meningkat dan akibatnya adalah berkurangnya pirau dari kiri ke kanan (Bernstein, 2011; Park, 2010)

Tahanan vaskular paru yang tinggi ditemukan pada masa neonatus sampai bayi berumur 8-12 minggu yang kemudian akan menurun secara alamiah. Akibatnya adalah pada bayi baru lahir seringkali manifestasi klinis tidak nampak karena pirau dari kiri ke kanan sulit ditemukan (Park, 2010).

MANIFESTASI KLINIS

Pada bayi dan anak penderita DSV manifestasi klinisnya sangat bervariasi mulai tanpa gejala (asimtomatik) pada DSV defek kecil sampai tanda-tanda gagal jantung dan gagal tumbuh pada defek besar. Hal ini berhubungan erat dengan ukuran defek dan tahanan vaskular paru. Defek yang besarnya >5mm merupakan salah satu faktor prediksi untuk terjadinya gejala (Kimball, 1991).

Bayi dan anak dengan DSV kecil biasanya tidak menunjukkan keluhan. Oleh karena itu seringkali pasien kelompok ini tidak terdeteksi di usia dini oleh karena umumnya tidak ada keluhan sama sekali (asimtomatik) Biasanya ditemukan bising jantung (*murmur*) secara

n pada saat pemeriksaan rutin atau datang ke dokter karena penyakit lain. Bayi atau anak akan tumbuh normal, tampak sehat,



bunyi jantung I dan II normal. Pada palpasi aktivitas prekordium normal, terdengar bising holosistolik atau pansistolik derajat IV/6 di sela iga 3-4 garis parasternal kiri. Pada DSV kecil pertumbuhan anak biasanya normal dan tidak terjadi hipertensi pulmonal (Bernstein, 2011).

Gejala pada DSV defek sedang bisa mulai ringan seperti takipnu dan takikardia. Berat badan sering sukar meningkat dan tidak memuaskan karena masukan kalori yang kurang. Terjadi penurunan *compliance* paru sehingga pasien sering mengalami infeksi saluran napas. Pada pemeriksaan fisis bayi/anak tampak takipnu dengan retraksi interkostal atau suptasternal. Bunyi jantung I dan II normal dan ditemukan bising pansistolik dengan intensitas keras disertai getaran bising (*thrill*) dengan punction maksimum pada sela iga 3-4 garis parasternal kiri (Park, 2010; Bernstein, 2011).

Bayi dengan DSV besar seringkali menunjukkan gejala klinis pada minggu ke 3-4 pada saat resistensi vaskular paru mulai menurun. Gejala dan tanda gagal jantung akan mulai muncul berupa takikardia, takipnu dan hepatomegali. Pasien tampak sesak, gagal tumbuh, banyak keringat dan sering terjadi infeksi saluran napas bagian bawah berulang. Bising yang terdengar bernada rendah, pansistolik dan tidak terlokalisir. Biasanya terdengar *diastolic flow rumble* pada garis parasternal kiri bawah (Park, 2010; Bernstein, 2011)

Pada penelitian di Bandung menunjukkan bahwa pasien DSV sering mengalami malnutrisi. Pada penelitian ini didapatkan



malnutrisi berat pada 24% pasien DSV, malnutrisi sedang 16%, malnutrisi ringan 33%, dan normal 27%. Frekuensi malnutrisi yang paling banyak adalah pada DSV besar. Faktor risiko yang berhubungan dengan terjadinya malnutrisi adalah adanya hipertensi pulmonal (Rahayuningsih, 2011)

DIAGNOSIS

Evaluasi awal untuk menegakkan diagnosis PJB meliputi beberapa tahapan, yaitu: evaluasi klinis yang meliputi riwayat penyakit atau anamnesis dan pemeriksaan fisis, pemeriksaan penunjang sederhana termasuk EKG, foto toraks, dan ekokardiografi yang terdiri dari M-mode, 2-Dimensi dan Doppler atau *color flow mapping*, kateterisasi jantung yang meliputi penghitungan hemodinamik dan angiografi (Park, 2010; Bernstein, 2011)

Pemeriksaan klinis dan riwayat penyakit mulai sejak bayi lahir termasuk riwayat pertumbuhan dan perkembangannya masih tetap merupakan tahapan diagnosis yang penting. Beberapa PJB yang sering ditemukan seperti DAP, DSV dan DSA sebenarnya sudah dapat ditegakkan diagnosisnya dengan pemeriksaan klinis. Dengan mengikuti tahapan-tahapan di atas maka diharapkan dalam *diagnostic work-up* pasien-pasien yang tersangka menderita PJB akan benar-benar dapat dilaksanakan dengan cepat dan efisien. Tidaklah bijaksana bila untuk

menegakkan diagnosis PJB langsung dikerjakan ekokardiografi, tanpa pemeriksaan klinis yang cermat (Park, 2010; Bernstein, 2011)



PENATALAKSANAAN

Ada 2 pilihan dalam tatalaksana penderita DSV yang telah dilakukan *diagnostic work-up* : (Djer dan Madiyono, 2000)

- a. Tanpa intervensi, hanya pemantauan untuk selanjutnya dievaluasi dalam beberapa kemudian khususnya mengenai perjalanan klinis. Pemantauan tumbuh kembang penderita mutlak diperlukan di samping pemeriksaan EKG dan foto toraks. Penutupan spontan DSV pada tahun pertama kehidupan adalah sekitar 70% , tipe yang paling banyak mengalami penutupan spontan adalah tipe muskular (Roguin dkk, 1995; Mehta, 2000; Lin, 2001; Miyake, 2004; Erdem, 2012)
- b. Intervensi terhadap pasien DSV dapat berupa : pemberian obat-obatan antikongestif untuk mengatasi gagal jantung berupa digoksin, captopril, furosemide dan spironolacton, tindakan operasi (intervensi bedah) dilakukan bila ada indikasi seperti DSV besar yang tidak responsif terhadap terapi medik, gagal tumbuh, tindakan intervensi kardiologi (*transcatheter closure*) pada kasus-kasus tertentu.(Djer dan Madiyono, 2000)

Pada umumnya tindakan penutupan DSV harus segera dilakukan

dengan terapi medik tidak menunjukkan respons yang berarti pada bayi berumur kurang dari 1 tahun bahkan kurang dari 6 bulan.



Penelitian di Pakistan menunjukkan penurunan komplikasi pada tindakan bedah dipengaruhi oleh umur, berat badan, dan ada tidaknya hipertensi pulmonal (Bushra dkk, 2013)

PROGNOSIS

Beberapa penelitian menunjukkan angka kematian pada penyakit jantung bawaan 50% pada bulan pertama kehidupan, dan 70% pada tahun pertama kehidupan (Meberg dkk, 2000; Cahyono dan Rachman, 2007). Penelitian di Jordan menunjukkan prognosis yang baik pada DSV kecil (Hakim dkk, 2005).

II.1.6.2. DEFEK SEPTUM ATRIUM

DEFINISI

Defek septum atrium (DSA) merupakan kelainan jantung bawaan kedua yang paling banyak setelah defek septum ventrikel dan umumnya memberi gejala di masa dewasa. DSA adalah tidak sempurnanya pembentukan septum yang memisahkan atrium kanan dan kiri sehingga memungkinkan ada hubungan antara atrium kanan dan atrium kiri. Darah di atrium kiri memiliki tekanan yang lebih tinggi daripada darah di atrium kanan sehingga banyak darah yang dipompa dari atrium kanan kembali ke paru (Wahab,2009).

KLASIFIKASI

Berdasarkan embriologis dan morfologi DSA dibedakan menjadi :

SA tipe I adalah defek ostium primum, terletak di bagian bawah septum atrium berdekatan dengan Katup atrioventrikular dan



merupakan bagian dari defek endokardium. Defek ini terjadi pada septum primum yang gagal berkembang mencapai *endocardium cushioning* (bantalan endokardium). Terjadi sekitar 20% dari DSA, dan memiliki hubungan yang sering dengan defek septum ventrikel dan kelainan katup mitral anterior. (Sun, 2008; Hoey,2009)

b. DSA tipe II adalah defek ostium sekundum terjadi sekitar 77% dan merupakan DSA yang paling sering. Terletak di pertengahan dari septum atrium di daerah fossa ovalis. DSA sekundum besar dapat tidak menunjukkan gejala klinis hingga dekade 4 atau 5 kehidupan dan sekitar 9% ketika gejala timbul sudah menunjukkan tanda peningkatan tekanan arteri pulmonalis (Hoey,2009).

c. Patent foramen ovale merupakan hubungan interatrium di fossa ovalis dimana septum primum dan sekundum tumpang tindih, tetapi belum sepenuhnya menyatu. Paten foramen ovale dikaitkan dengan migrain dan stroke iskemik, yang dianggap sekunder emboli paradoks kecil trombus vena selama transien *shunting* kanan-ke-kiri (Hoey,2009).

d. Sinus venosus. Komunikasi inter-atrial terletak di luar batas dari fossa ovalis, di dinding yang memisahkan atrium kiri dengan vena cava superior atau inferior. Terjadi sekitar 10% dari semua DSA. Defek sinus venosus superior terjadi lebih banyak, dan 85% terkait

dengan PAPVD, yang paling sering menghubungkan antara vena pulmonalis superior kanan dengan vena cava superior (SVC).



Parsial anomali paru drainase vena menghasilkan tambahan shunting kiri-ke-kanan, dan pasien dengan DSA sinus venosus memiliki tiga kali lipat berrisiko lebih besar terkena hipertensi arteri pulmonalis dibandingkan dengan DSA sekundum (Hoey,2009).

Menurut ukurannya, DSA dapat diklasifikasikan sebagai berikut:(Myung and Park,2008)

- a. Defek kecil , diameter 0-<3 mm saat lahir
- b. Defek sedang, diameter 3-8 mm saat lahir
- c. Defek besar, diameter > 8 mm saat lahir

PATOFISIOLOGI

Patofisiologi DSA adalah berkaitan dengan besarnya dan arah *shunting* darah yang melewati seluruh DSA. Adanya pirau kiri ke kanan, menyebabkan tingginya aliran darah ke paru daripada aliran ke sistemik. Faktor penentu utama jumlah aliran darah di pirau adalah ukuran defek dan resistensi relatif terhadap *inflow* atau compliance ventrikel. Faktor terakhir ini sangat dipengaruhi oleh resistensi vaskuler paru. Besarnya *shunt* tercermin dalam tingkat pembesaran jantung (Myung, 2008).

Ukuran DSA adalah penting untuk menentukan besarnya *shunt*. Karena resistensi yang lebih rendah yang terlibat, DSA cenderung lebih besar dari defek septum ventrikel untuk shunt yang besarnya sama.

Kebanyakan DSA diakui secara klinis pada dasarnya non-restriktif dan

hati area katup mitral. Pada defek yang lebih kecil dan terbatas arah ke paru-paru akan terbatas sesuai dengan ukuran defek.



Rasio aliran darah sistemik dan paru biasanya akan kurang dari 2 : 1. DSA ukuran kecil karena keterbatasan pirau dari kiri ke kanan hemodinamik dapat ditoleransi dengan baik dan tidak menyebabkan kelainan pada pemeriksaan fisik (Mesihović-Dinarević,2012).

Jika DSA adalah non-restriktif, besarnya *shunt* akan langsung berhubungan dengan resistensi relatif terhadap pengisian ventrikel kanan dan kiri. Hal ini terutama terkait dengan massanya, tetapi faktor-faktor lain juga mungkin memainkan peran dalam penentuan kompleks fungsi diastolik. *Compliance* ventrikel kanan dipengaruhi oleh resistensi pembuluh darah paru. Hal ini mengalami perubahan pada saat lahir. Ketika lahir, *compliance* ventrikel kanan dan kiri kurang lebih sama, dan terdapat sedikit *shunting* melintasi defek atrium di kedua arah. Resistensi vaskuler paru dan tekanan umumnya mengalami penurunan yang dramatis dari normal pada saat hari-hari pertama kehidupan pasien dengan defek interatrial. Hal ini terjadi bahkan pada pasien yang memiliki defek besar, karena bantalan vaskular paru tidak pernah terkena tekanan arteri sistemik.

Dibutuhkan beberapa bulan, sebelum ventrikel kanan menurun relatif dengan ventrikel kiri. Oleh karena itu, pirau yang signifikan kiri ke kanan tidak diharapkan sampai usia beberapa bulan. Tekanan arteri paru pada tahap ini hampir selalu normal. Walaupun pasien dengan DSA

regresi normal resistensi vaskular paru, tetapi mereka rentan peningkatan sekunder jika aliran darah ke paru-paru tetap tinggi



selama bertahun-tahun, biasanya beberapa dekade. Bila resistensi pembuluh darah paru meningkat, tekanan arteri paru juga meningkat. Hal ini menyebabkan hipertrofi ventrikel kanan yang bersamaan dengan penurunan aliran darah yang mengalir dari kiri ke kanan (Purwohudoya, 2005).

Adanya hubungan antara atrium kanan dan atrium kiri di septum atrium memiliki beberapa lokasi anatomi yang khas. Defek pada septum atrium menyebabkan pirau aliran darah dari kiri ke kanan karena tekanan atrium kiri lebih tinggi dari atrium kanan. Hal ini menyebabkan *volume overloading* dari ventrikel kanan. Umumnya kelainan ini ditoleransi baik pada masa bayi dan masa kanak-kanak, tapi adanya risiko perkembangan penyakit obstruktif vaskuler paru di masa dewasa membuat defek ini penting (Sutton, 2007).

Dengan DSA kecil, tekanan atrium kiri sedikit lebih tinggi dari tekanan atrium kanan, sehingga aliran darah dari yang banyak mengandung oksigen ke daerah yang miskin oksigen (dari atrium kiri ke atrium kanan). Perbedaan tekanan antara atrium kanan dan atrium kiri dan jumlah aliran pirau tergantung pada ukuran defek, dan *distensibility relatif* dari sisi kanan dan kiri jantung. Pirau kiri ke kanan terjadi terutama pada saat akhir sistol ventrikel dan awal diastol, dengan beberapa *augmentasi* selama sistol atrium. Bahkan ketika tekanan atrium kanan dan

ah sama, seperti yang terjadi pada defek yang besar, pirau kiri ke



kanan masih terjadi karena perbedaan tekanan. Namun, pirau bervariasi selama fase dari siklus jantung (Sutton, 2007).

Murmur jantung di DSA tidak disebabkan oleh *shunt* pada tingkat atrium. Karena perbedaan tekanan antara atrium sangat kecil dan *shunt* terjadi di sepanjang siklus jantung, baik sistol dan diastol, membuat aliran darah dari kiri ke kanan menjadi tidak terdengar. Murmur jantung pada DSA berasal dari katup pulmonal karena aliran darah meningkat melewati katup yang berukuran normal, menghasilkan stenosis relatif katup pulmonal. Oleh karena itu, murmur sistolik terdengar pada daerah katup pulmonal (yaitu di perbatasan sternum kiri atas). Ketika *shunt* besar, peningkatan aliran darah melalui katup trikuspid menyebabkan terjadinya stenosis relatif katup ini, sehingga menghasilkan murmur diastolik di daerah katup trikuspid (yaitu di perbatasan sternum kiri atas). *Wide split* bunyi jantung dua merupakan temuan karakteristik di DSA yang dihasilkan sebagian dari RBBB. RBBB terjadi karena penundaan kedua depolarisasi listrik ventrikel kanan dan kontraksi ventrikel, mengakibatkan tertundanya penutupan katup pulmonal. Selain itu, *shunt* atrium besar cenderung untuk menghapuskan variasi respirasi terkait dalam aliran balik vena sistemik ke sisi kanan jantung, mengakibatkan bunyi jantung 2 menetap (Myung, 2008).

Pasien dengan DSA seringkali tanpa gejala dan tetap tidak

osis sampai dekade kedua atau ketiga. Ketika gejala muncul, primer yang paling sering muncul adalah *dispnea exertional* atau



orthopnoea sebagai penanda hipertensi pulmonal, dan aritmia sebagai akibat dari volume overload jantung kanan. Hal ini karena compliance ventrikel kanan membaik perlahan-lahan sehingga setiap pirau yang signifikan tidak terjadi sampai usia 3-4 tahun. Anak-anak dengan DSA juga jarang mengalami gagal jantung kongestif (CHF), bahkan dengan pirau kiri ke kanan yang besar. Hal ini dapat terjadi karena arteri pulmonalis dapat menangani peningkatan jumlah aliran darah untuk waktu yang lama tanpa terjadinya gagal jantung karena tidak ada transmisi langsung dari tekanan sistemik ke arteri pulmonalis, dan tekanan arteri pulmonalis tetap normal. Walaupun demikian, gagal jantung dan hipertensi pulmonal pada akhirnya dapat terjadi pada dekade ketiga dan keempat kehidupan (Myung, 2008).

HEMODINAMIK

DSA yaitu defek pada sekat yang membatasi kedua atrium sehingga terjadi percampuran darah pada tingkat atrium. Pada neonatus dan bayi kecil, pirau biasanya kecil karena tekanan didalam atrium kanan masih tinggi akibat tahanan vaskuler paru-paru relatif tinggi. Dengan bertambahnya usia bayi, maka tahanan tersebut akan menurun sehingga tekanan didalam atrium kanan juga ikut berkurang. Akibatnya pirau dari kiri ke kanan akan menjadi lebih besar. Jika terjadi perubahan pada besarnya tahanan yang dihadapi atrium kanan maka akan terjadi

tekanan dinding atrium kanan dan kurang teregang dibanding atrium demikian pula karena ventrikel kanan harus menampung cukup



banyak darah dari atrium kanan, dengan kata lain mengatasi tekanan yang besar ke dalam ventrikel kanan, maka lama kelamaan dinding ventrikel kanan juga menjadi tebal (hipertrofi) dan tekanan didalamnya lebih tinggi dibanding dengan ventrikel kiri. Darah yang dipompa oleh ventrikel kanan jumlahnya bertambah besar dan menyebabkan pelebaran dari arteri pulmonalis dan seluruh cabang-cabangnya di dalam paru. Vena-vena pulmonalis juga akan bertambah lebar, karena bertambahnya volume darah. Darah yang masuk kembali ke dalam atrium kiri jumlahnya bertambah. Hal ini tidak menyebabkan dilatasi dari atrium kiri, karena sebagian darah itu langsung masuk ke dalam atrium kanan. (Djer,2000)

Atrium kiri dan ventrikel kiri pada kelainan DSA tetap normal. Bila kebocoran itu besar, ventrikel dan aorta dapat menjadi kecil. Arteri pulmonalis menjadi 2-3 kali lebih besar daripada aorta. Selama arteri pulmonalis dan cabang-cabangnya di dalam paru-paru dan vena pulmonalis tidak ada perubahan, arus darah dari jantung kanan melalui paru sampai ke atrium kiri berjalan lancar. Tekanan dalam a.pulmonalis tidak mengalami kenaikan berarti, meskipun volume darahnya bertambah. Keadaan ini dapat bertahan lama. Pada waktu ini, biasanya tidak ada keluhan dari penderita. Bila sudah ada perubahan pada pembuluh darah paru, lumen dari a.pulmonalis pada cabang-cabangnya di dalam paru secara perlahan-lahan menjadi sempit, karena terjadi penebalan dari

a. Perubahan ini dimulai dari daerah tepi. Lambat laun



penyempitan ini menjalar ke arah medial. Hal ini menyebabkan timbulnya hambatan (resistensi) yang besar pada aliran a.pulmonalis. (Djer,2000)

Arteri pulmonalis bagian sentral melebar dan bagian perifer menyempit. Hilus menjadi lebar. Ukuran pembuluh darah pada hilus dan perifer perbandingannya menjadi 5:1 sampai 7:1. Ini adalah tanda-tanda dari hipertensi pulmonal. Ventrikel kanan yang semula hanya mengalami dilatasi saja sekarang menjadi hipertrofi di samping dilatasi. A. Pulmonalis dan *outflow tract* menjadi semakin menonjol. (Djer,2000)

Peninggian tekanan dalam ventrikel kanan dapat menjalar ke dalam atrium kanan. Bila tekanan di dalam atrium kanan ini lebih tinggi dari atrium kiri, maka terjadilah pembalikan ke arah kebocoran. Arus kebocoran yang semula dari kiri ke kanan, sekarang arahnya menjadi dari kanan ke kiri. Keadaan ini menimbulkan sindroma *Eisenmenger* dengan tanda-tanda sianosis, dispnoe, *polycythemia*, dan lain-lain. (Djer,2000).

MANIFESTASI KLINIS

Banyak anak atau remaja dengan DSA tidak menunjukkan gejala (asimtomatik) bahkan dengan shunt yang besar sekalipun. Adanya gagal jantung kongestif biasanya berhubungan dengan kelainan yang lain seperti obstruksi pada jantung sebelah kiri, atrium tunggal, atau defek pada bantalan endokardium yang komplisit (Wahab,2000).

Pada pasien dengan DSA, pirau dengan volume yang signifikan terjadi, pirau dari kiri ke kanan dengan rasio aliran darah paru dan arah sistemik lebih dari 1,5:1 pada waktu yang lama dapat



menyebabkan *overload* ventrikel kanan dengan berkurangnya fungsi ventrikel, meningkatnya tekanan arteri pulmonalis, gagal jantung, aritmia atrium, dan selanjutnya dapat menyebabkan sindrom *Eisenmenger's* atau menyebabkan pembesaran jantung kanan merupakan penanda yang signifikan (Sun, 2008, Hoey,2009).

Gangguan hemodinamik akibat kelainan jantung dapat memberikan gejala yang menggambarkan derajat kelainan. Adanya gangguan pertumbuhan, sianosis, berkurangnya toleransi latihan, infeksi saluran napas yang berulang, dan terdengarnya bising jantung, dapat merupakan petunjuk awal terdapatnya kelainan jantung pada seorang bayi atau anak (Djer,2000).

PENATALAKSANAAN

DSA dengan diameter 5 sampai 8 mm mungkin akan menutup secara spontan dalam signifikan pada usia 2 sampai 3 tahun, sehingga usia <3 tahun kita lakukan terapi bila timbul gejala (Dinarevic,2012).

Penutupan DSA dengan cara interventional telah menjadi metode pilihan. Salah satu perangkat yang paling canggih adalah *Amplatzer Septal occluder* (AOC). AOC telah terbukti aman dan efektif. Evaluasi pra-intervensi membutuhkan variabel seperti volume *shunt*, ukuran defek, dan hubungan anatomi dengan sinus koroner, vena paru kanan atas (RUPV), dinding atrium dan aorta. (Weber,2008).

operasi harus segera dilakukan bila terjadi *Dyspneu d'effort* yang gagal jantung kanan, kenaikan tekanan pada arteri pulmonalis



bukan karena penambahan volume melainkan karena kenaikan tekanan pada sirkulasi kecil (Wahab,2000, Singh,2013).

PROGNOSIS

Secara umum prognosis DSA sekundum pada masa anak dapat dikatakan baik. Pada sebagian besar kasus, meski tidak dioperasi, pasien dapat melakukan aktivitasnya dengan normal atau hampir normal. Gangguan aktivitas fisis, walaupun ada tidak berarti. Masalah akan timbul pada dekade kedua atau ketiga (pada usia yang sangat aktif), termasuk masa mengandung pada pasien wanita. Hipertensi pulmonal dapat terjadi pada kurun usia tersebut, dengan segala akibatnya. Endokarditis sangat jarang terjadi pada defek sekundum. Defek sekundum dapat menutup secara spontan tergantung dari ukuran defeknya. Penutupan dapat terjadi pada tahun pertama dan jarang terjadi setelah usia satu tahun (Sastroasmoro,1994).

II.1.6.3. PATENT DUCTUS ARTERIOSUS

Pada *PDA* kecil umumnya anak asimtomatik dan jantung tidak membesar. Sering ditemukan secara kebetulan saat pemeriksaan rutin dengan adanya bisping kontinyu yang khas seperti suara mesin (*machinery murmur*) di area pulmonal, yaitu di parasternal sela iga 2–3 kiri dan di bawah klavikula kiri. Tanda dan gejala adanya aliran ke paru yang berlebihan pada *PDA* yang besar akan terlihat saat usia 1–4 bulan dimana

vaskuler paru menurun dengan cepat. Nadi akan teraba jelas dan karena tekanan diastolik yang rendah dan tekanan nadi yang lebar



akibat aliran dari aorta ke arteri pulmonalis yang besar saat fase diastolik. Bila sudah timbul hipertensi paru, bunyi jantung dua komponen pulmonal akan mengeras dan bising jantung yang terdengar hanya fase sistolik dan tidak kontinyu lagi karena tekanan diastolik aorta dan arteri pulmonalis sama tinggi sehingga saat fase tidak ada pirau dari kiri ke kanan (Roebiono, 2003).

Penutupan PDA secara spontan segera setelah lahir sering tidak terjadi pada bayi prematur karena otot polos duktus belum terbentuk sempurna sehingga tidak responsif vasokonstriksi terhadap oksigen dan kadar prostaglandin E2 masih. Pada bayi prematur ini otot polos vaskuler paru belum terbentuk dengan sempurna sehingga proses penurunan tahanan vaskuler paru lebih cepat dibandingkan bayi cukup bulan akibatnya gagal jantung timbul lebih awal saat usia neonatus (Roebiono, 2003).

II.2. GAGAL JANTUNG

Kemampuan jantung untuk memompa darah guna memenuhi kebutuhan tubuh ditentukan oleh curah jantung, yang dipengaruhi oleh empat faktor yaitu : (1) *preload*, yang setara dengan isi diastolik akhir, (2) *afterload*, total yang harus melawan ejeksi ventrikel, (3) kontraktilitas miokardium, yaitu kemampuan intrinsik otot jantung untuk menghasilkan tenaga dan berkontraksi tanpa tergantung kepada *preload* maupun

serta (4) frekuensi denyut jantung. Dalam hal ini penting untuk diperhatikan antara kemampuan jantung untuk memompa (*pump function*)



dengan kontraktilitas otot jantung (*myocardial function*). Pada beberapa keadaan ditemukan beban berlebihan sehingga timbul gagal jantung sebagai pompa tanpa terdapat depresi pada otot jantung intrinsik. Sebaiknya, dapat pula terjadi depresi otot jantung intrinsik tetapi secara klinis tidak tampak tanda-tanda gagal jantung karena beban jantung yang ringan (Wahab,2009).

Gagal jantung adalah keadaan ketidakmampuan jantung sebagai pompa untuk memenuhi secara adekuat kebutuhan metabolisme tubuh. Keadaan ini dapat disebabkan oleh karena gangguan primer otot jantung, atau beban jantung yang berlebihan, atau kombinasi keduanya. Beban jantung yang berlebihan pada preload atau beban volume terjadi pada defek dengan pirau kiri ke kanan, regurgitasi katup, atau fistula arteriovena. Sedangkan beban yang berlebihan pada afterload atau beban tekanan terjadi pada obstruksi jalan keluar jantung, misalnya stenosis aorta, stenosis pulmonal, atau koarktasio aorta (Wahab, 2009).

Gagal jantung pada bayi dan anak merupakan suatu sindrom klinis yang ditandai oleh ketidakmampuan miokardium memompa darah ke seluruh tubuh untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh termasuk kebutuhan untuk pertumbuhan. Pada stadium awal gagal jantung, terjadi berbagai mekanisme kompensasi untuk mempertahankan fungsi

normal. Ketika mekanisme ini menjadi tidak efektif maka kompensasi klinisnya makin bertambah berat (Wahab, 2009).



Jantung dapat dipandang sebagai pompa dengan curah yang sebanding dengan volume pengisiannya dan berbanding terbalik dengan tahanan yang melawan pompanya. Ketika volume akhir-diastolik ventrikel naik, jantung sehat akan menaikkan curah jantung sampai titik maksimum dicapai dan curah jantung tidak dapat diperbesar lagi (prinsip Frank-Starling). (Wahab, 2009).

Otot jantung dengan kontraktilitas intrinsik yang terganggu akan memerlukan derajat dilatasi yang lebih besar untuk menghasilkan kenaikan volume sekuncup dan tidak akan mencapai curah jantung maksimal sama seperti miokardium normal. Jika rongga jantung dilatasi karena lesi yang menyebabkan kenaikan preload (misal insufisiensi katup), hanya akan ada sedikit ruangan untuk dilatasi dan memperbesar curah jantung selanjutnya (Wahab, 2009, Rubiono 2003).

Satu mekanisme kompensasi utama untuk menaikkan curah jantung adalah naiknya tonus simpatis, akibat bertambahnya sekresi epinefrin adrenal dalam sirkulasi dan bertambahnya pelepasan norepinefrin saraf. Pengaruh manfaat awal rangsangan simpatis adalah kenaikan frekuensi jantung dan kontraktilitas miokardium, yang keduanya berperan menaikkan curah jantung. (Wahab,2009)

Karena vasokonstriksi yang terlokalisasi, aliran darah dapat didistribusikan lagi dari kulit, viseral dan bantalan kapiler ginjal ke jantung

k. Namun, kenaikan rangsangan simpatis yang lama dapat mempunyai pengaruh merugikan juga, termasuk hipermetabolisme,



kenaikan afterload, aritmogenesis, kenaikan kebutuhan oksigen miokardium, dan toksisitas miokard langsung. Vasokonstriksi perifer dapat berakibat penurunan fungsi ginjal, hati dan saluran gastrointestinal (Wahab,2009).

Gagal Jantung Kanan

Jantung kanan yang telah lemah, tidak kuat lagi memindahkan darah yang cukup banyak dari susunan pembuluh darah venosa (vena kava, atrium, dan ventrikel kanan) ke susunan pembuluh darah arteriosa (arteri pulmonalis). Oleh karena itu, darah akan tertimbun di dalam ventrikel kanan, atrium kanan, dan di dalam vena kava sehingga desakan darah dalam atrium kanan dan vena tersebut meninggi. Makin tinggi desakan darah dalam vena, vena makin mengembang (dilatasi). (Wahab,2009, Singh,2013).

Secara klinis, desakan venosa yang meninggi ini dapat dilihat pada vena jugularis eksterna. Penimbunan darah venosa sistemik akan menyebabkan pembengkakan hepar atau hepatomegali. Hati yang membengkak ini konsistensinya keras, permukaannya licin, dan sering nyeri tekan terutama pada linea mediana. Hepatomegali merupakan suatu gejala yang penting sekali pada gagal jantung kanan. (Wahab,2009).

Timbunan darah venosa pada vena-vena di bagian bawah badan akan menyebabkan terjadinya udem. Mula-mula udem timbul pada tempat

ki (pada anak yang sudah berdiri), jadi pada tempat terendah, meningginya tekanan hidrostatik merupakan suatu faktor bagi



timbulnya udem. Mula-mula, udem timbul hanya pada malam hari, waktu tidur, dan paginya udem menghilang. Pada stadium yang lebih lanjut, udem tetap ada pada waktu siang hari, dan udem tidak timbul pada mata kaki saja, tetapi dapat juga terjadi pada punggung kaki, paha, kulit perut, dan akhirnya pada lengan dan muka. Akibat selanjutnya dari timbunan darah ini adalah asites, dan asites ini sangat sering dijumpai pada anak yang menderita gagal jantung. Dapat juga terjadi hidrotoraks, meskipun pada anak agak jarang dijumpai. (Wahab,2009)

Adanya kelemahan jantung kanan mula-mula dikompensasi dengan dilatasi dinding jantung kanan, terutama dinding ventrikel kanan. Adanya dilatasi dinding ventrikel akan menambah keregangan miokardium sehingga akan memperkuat sistol yang berakibat penambahan curah jantung. Adanya dilatasi dan juga sedikit hipertrofi jantung akan menyebabkan pembesaran jantung atau disebut kardiomegali. (Wahab,2009)

Upaya penambahan curah jantung karena kelemahan juga dilakukan dengan menaikkan frekuensi jantung (takikardi). Pada akhirnya kelemahan jantung kanan ini tidak dapat dikompensasi lagi, sehingga darah yang masuk ke dalam paru akan berkurang dan ini tentunya akan merangsang paru untuk bernapas lebih cepat guna mengimbangi kebutuhan oksigen, akibatnya terjadi takipnea. (Wahab,2009)



Jantung Kiri

Jika darah dari atrium kiri untuk masuk ke ventrikel kiri pada waktu diastol mengalami hambatan, akan menyebabkan tekanan pada atrium meninggi sehingga atrium kiri mengalami sedikit dilatasi. Makin lama dilatasi ini semakin berat sehingga atrium kiri, disamping dilatasi juga mengalami hipertrofi karena otot atrium ini terus menerus harus mendorong darah yang lebih banyak dengan hambatan yang makin besar. Oleh karena dinding atrium tipis, dalam waktu yang relatif singkat otot atrium kiri tidak lagi dapat memenuhi kewajibannya untuk mengosongkan atrium kiri. Menurut pengukuran, tekanan ini mencapai 24-34 mmHg, padahal tekanan normal hanya 6 mmHg atau ketika ventrikel kiri tidak mampu memompa darah ke aorta (karena kelemahan ventrikel kiri), darah tertumpuk di ventrikel kiri, akibatnya darah dari atrium kiri tidak tertampung di ventrikel kiri, kemudian makin lama makin memenuhi vena pulmonalis dan akhirnya terjadi udem pulmonum. (Wahab,2009)

Pengosongan atrium kiri yang tidak sempurna ini ditambah meningginya tekanan didalamnya, menyebabkan aliran di dalamnya, menyebabkan aliran darah dari paru ke dalam atrium kiri terganggu atau terbendung. Akibatnya tekanan dalam v.pulmonales meninggi, dan ini juga akan menjalar ke dalam kapiler di dalam paru, ke dalam arteri pulmonalis dan akhirnya ke dalam ventrikel kanan. (Wahab,2009)

Akhirnya atrium kiri makin tidak mampu mengosongkan darah,

dan dalam paru semakin berat, terjadilah kongesti paru. Akibatnya, di dalam paru yang disediakan untuk udara, berkurang dan



terjadilah suatu gejala sesak napas pada waktu bekerja (dyspnoe d'effort). Disini, ventrikel kanan masih kuat sehingga dorongan darah dari ventrikel kanan tetap besar, sedangkan atrium kiri tetap tidak mampu menyalurkan darah, akibatnya bendungan paru semakin berat sehingga akan terjadi sesak napas meskipun dalam keadaan istirahat (orthopnea). Pada anak, adanya kongesti paru ini akan memudahkan terjadinya bronkitis sehingga anak sering batuk-batuk. (Wahab,2009)

Darah yang banyak tertimbun dalam ventrikel kanan menyebabkan ventrikel kanan dilatasi, kemudian diikuti dengan hipertrofi, yang akibatnya akan terjadi kardiomegali. Dalam rangka memperbesar curah jantung, selain jantung memperkuat sistol karena adanya peregangan otot berlebihan, jantung juga bekerja lebih cepat dengan meningkatkan frekuensi denyut jantung sehingga terjadi takikardi. Ketika mekanisme kompensasi telah dilakukan secara maksimal, maka akan terjadi gangguan kontraktilitas miokard yang akhirnya menyebabkan gagal jantung. Oleh karena yang lemah adalah atrium kiri dan atau ventrikel kiri maka disebut gagal jantung kiri. (Wahab,2009)

Selain anamnesis dan pemeriksaan fisis, diagnosis gagal jantung juga dapat ditegakkan dengan berbagai pemeriksaan penunjang. Salah satu parameter untuk menilai kemampuan fungsi jantung adalah fraksi ejeksi (FE). Fraksi ejeksi dinilai menggunakan parameter ekokardiografi

nilai normal 60%, dan < 60% dianggap sudah difungsi ventrikel si ejeksi ini mewakili isi sekuncup sebagai presentase dari volume



akhir diastolik ventrikel kiri, dimana terdapat dua metode yang diterima secara umum untuk mengukur fraksi ejeksi, yaitu teknik volumetrik dan rekaman M-mode. (Park,2010,Wahab,2009).

Perkembangan pesat ilmu biologi molekuler telah berhasil menemukan *marker* yang dapat digunakan untuk menilai progresivitas penyakit dan dapat dijadikan parameter untuk menilai adanya gagal jantung sebelum kondisi pasien memberat secara klinis. Salah satu *marker* yang dapat digunakan adalah kadar BNP (*Brain natriuretic peptide*) yang dihasilkan oleh ventrikel ketika terjadi *stress* miokard. (Park,2010)

II.3. BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP)

Natriuretic peptide adalah suatu kelompok peptida yang struktur molekulnya mirip tetapi secara genetik berbeda. Kelompok *natriuretic peptide* terdiri dari 3 peptida yaitu Atrial Natriuretic Peptide (ANP), B-type natriuretic peptide (BNP), dan C-type natriuretic peptide (CNP). ANP dan BNP berasal dari jantung, sedangkan CNP berasal dari endotel vaskuler. Prekursor prohormon untuk masing-masing NP disandi oleh gen yang berbeda, distribusi jaringan yang spesifik, dan regulasi masing-masing peptide juga berbeda.(Weber M, 2006, Noori,2016)

Hormon natriuretik jantung memegang peranan penting terhadap regulasi dari volume cairan ekstraseluler dan tekanan darah. *Natriuretic*

menstimulasi produksi *second messenger* cGMP melalui a dengan [*natriuretic peptide A receptor*](#) (NPR-A) yang mengikat



ANP dan BNP, dan [natriuretic peptide B receptor](#) (NPR-B) yang mengikat CNP. Kedua reseptor ini berikatan juga dengan *guanylate cyclase*. Aktivasi NPR-A dan NPR-B menghasilkan keadaan natriuresis, vasodilatasi, inhibisi renin dan aldosteron serta inhibisi fibrosis. ANP dan BNP mungkin berperan dalam mekanisme penting untuk mempertahankan homeostasis natrium dan air. (Noori,2016)

Pada tahun 1956, Henry dan Pearce melakukan balonisasi pada atrium kiri anjing dan dilakukan pencatatan laju aliran urin. Penelitian ini yang mengawali adanya hipotesis bahwa jantung memiliki fungsi endokrin dan natriuresis oleh karena sesuatu zat yang diidentifikasi sebagai hormon. Hormon tersebut disekresikan ke atrium. Pada tahun 1984, hormon ini diidentifikasi sebagai *atrial natriuretic factor*, Zat ini kemudian dikenal dengan *A-type natriuretic peptide*(ANP). ANP merupakan polipeptida dengan cincin 17-asam amino dan didalam sirkulasi memiliki 28 residu asam amino. Kemudian segera bergabung dengan beberapa hormon yang mempunyai kesamaan struktur dan fungsinya. (Noori,2016)

Brain natriuretic peptide (BNP), merupakan polipeptida natriuretik kedua yang diisolasi dari otak babi. Zat ini juga ditemukan di tubuh manusia, termasuk ventrikel. Bentuk hormon ini memiliki 32 residu asam amino. BNP memiliki cincin dengan 17-anggota seperti ANP, walaupun sebagian residu asam amino yang ada pada cincinnya berbeda. BNP

kontinyu dilepaskan oleh ventrikel pada respon terhadap tekanan volume *overload*. BNP beredar dalam plasma dan konsentrasinya



tinggi pada pasien dengan hipertrofi ventrikel dan gagal jantung kongestif. (Koura,2016)

BNP juga disebut dengan *Brain natriuretic peptide* karena pertama kali ditemukan tahun 1988 diisolasi dari otak babi (*porcine*). Namun ditemukan juga di jantung yang mempresentasikan hormon di jantung karena sumber utama sintesis dan sekresinya berasal dari miokardium ventrikel jantung. (Noori,2016)

BNP disintesis dari prehormon (proBNP) yang memiliki 108 asam amino untuk kemudian di sirkulasi mengalami pemotongan menjadi metabolit aktif yang memiliki 32 asam amino sebagai BNP yang memiliki C terminal fragment dan 76 asam amino N-Terminal fragment (NT-proBNP) sebagai metabolit yang nonaktif. BNP dan NT-proBNP bisa dideteksi di sirkulasi darah. Stimulus paling utama sintesis dan sekresinya adalah terjadinya regangan dan stress miokard. Meskipun begitu, faktor lain seperti iskemik miokard dan modulasi endokrin serta sitokin mampu meningkatkan sintesis dan sekresinya. *Brain natriuretic peptide* (BNP) ini memprediksi fungsi dan prognosis dari ventrikel kiri dan tampaknya menjadi satu-satunya *natriuretic peptide* yang spesifik untuk ventrikel. (Koura,2016)

B-type natriuretic peptide (BNP) merupakan salah satu neurohormon jantung yang berasal dari membran granula pada ventrikel

yang dihasilkan ketika terjadi penambahan volume ventrikel dan yang tinggi. Zat ini juga ditemukan di otak manusia, tetapi lebih



banyak ditemukan di ventrikel jantung yaitu disekresikan oleh kardiomyosit yang dihasilkan sebagai respon terjadinya peningkatan ketegangan dinding ventrikel dan dihubungkan dengan tekanan pada pengisian ventrikel kiri. (Wu,2006,Koura,2016)

Eksresi gen dan sekresi BNP dari ventrikel terjadi lebih cepat daripada ANP pada gagal jantung, sehingga BNP berperan sebagai neurohormon emergensi dan dipertimbangkan sebagai marker yang lebih superior dibandingkan ANP dalam mendiagnosis potensial terjadinya gagal jantung akut. (Pandit K,2011)

BNP mempunyai peran penting pada gagal jantung yaitu sebagai konterregulasi hormon terhadap angiotensin II, norepinefrin dan endotelin. Kemudian sebagai hasil pengaruh hemodinamikanya dan kerja langsung pada tubulus, BNP mempunyai efek natriuresis dan diuresis. Pada vaskuler perifer BNP menurunkan tonus simpatis dengan mengurangi baroreseptor, menekan pelepasan katekolamin dari saraf otonom, dan menekan keluarnya simpatis dari CNS. BNP menurunkan aktivasi nilai ambang vagal aferen, menekan refleks takikardi dan vasokonstriksi yang disertai menurunnya preload jantung dan menjamin tahan beban menurun pada tekanan arteri rata-rata. BNP merangsang dilatasi arteriol aferen ginjal dan konstiksi arteriol eferen, hal ini meningkatkan tekanan dalam kapiler glomerulus dan menyebabkan peningkatan filtrasi glomerulus. BNP

meningkatkan akumulasi cGMP pada sel mesangial, yang mana menyebabkan relaksasi sel mesangial dan selanjutnya meningkatkan area



permukaan efektif untuk filtrasi. BNP menghambat transport sodium pada duktus koledokus, menurunkan sekresi renin dari macula densa, menghambat pelepasan aldosterone dan menghambat transport air dengan kerja antagonisnya terhadap vasopressin. (Wu 2006, Pandit, 2011)

Dibandingkan dengan neurohormon yang lain, plasma BNP berhubungan dengan tekanan kapiler pulmonum, tekanan akhir diastolik ventrikel dan fraksi ejeksi ventrikel kiri. Pada beberapa studi menunjukkan bahwa pada pasien dengan disfungsi sistolik ventrikel, konsentrasi BNP meningkat dengan memberatnya penyakit secara klinis. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa konsentrasi BNP juga meningkat pada pasien dengan disfungsi diastolik dan hipertrofi ventrikel kiri. Hal ini mengindikasikan bahwa pelepasan BNP meningkat pada kelainan fungsi ventrikel kiri dan meningkatnya regangan dinding ventrikel dan meningkatnya tekanan pengisian ventrikel bertanggung jawab terhadap meningkatnya sekresi BNP. (Koura, 2016, Pandit, 2011)

Gagal jantung merupakan tahap akhir dari penyakit jantung serta menjadi salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas. Angka kejadian gagal jantung pada populasi anak diperkirakan meningkat di masa yang akan datang karena gangguan fungsi kardiak. Gagal jantung merupakan suatu kondisi dimana jantung tidak mampu memompa darah yang adekuat untuk memenuhi kebutuhan jaringan dalam mempertahankan

ringan normal. (Noori, 2016)



Saat ini BNP digunakan sebagai manajemen pada disfungsi ventrikel kiri (*left ventricular dysfunction*) dalam mendiagnosis, menentukan prognosis, atau sebagai terapeutik. Pada suatu penelitian, BNP juga dikatakan sebagai suatu penemuan yang dianggap “*the best single marker*” pada *left ventricular systolic dysfunction, left ventricular diastolic dysfunction dan left ventricular hypertrophy*. (Pandit,2011)

Natriuretic peptide (NP) merupakan sistem endokrin yang memelihara homeostasis cairan dan tekanan melalui modulasi fungsi jantung serta ginjal. Struktur dasar NP adalah cincin dengan 2 ekor. Bioaktivitas NP berada dalam struktur cincin tersebut. Aktivitasnya akan menghilang apabila terjadi gangguan pada struktur cincin melalui pemecahan sambungan peptida atau terjadi gangguan pada ikatan disulfida.(Pandit,2011)

Peran fisiologis BNP adalah sebagai antagonis sistem renin-angiotensin. Kerja utamanya adalah penurunan resistensi vaskular, hipotensi, natriuresis dan diuresis. Efek kerja NP dimediasi oleh ikatan *cell surface receptor* yaitu NPR-A dan NPR-B. NPR-A dan NPR-B diekspresikan di dalam sistem kardiovaskular, paru-paru, ginjal, kulit, platelet dan sistem saraf pusat. NPR-A terdapat paling banyak dalam pembuluh darah besar. Reseptor memiliki *extracellular binding domain* dan *single transmembrane domain*. Ikatan dengan reseptor akan memicu

guanylate cyclase mengakibatkan peningkatan cGMP. *Downstream signaling* di mediasi oleh *cGMP dependent protein kinase*. (Koura,2016)



Sekresi BNP diregulasi oleh tegangan terhadap dinding kardiomyosit dan proporsional terhadap derajat regangan. Setiap penyebab *volume overload* aktual atau fungsional akan meningkatkan produksi BNP. Selain regangan dinding ventrikel, kardiomyosit juga dapat terstimulasi oleh berbagai faktor seperti norepinefrin, *endothelin 1*, glukokortikoid, sitokin proinflamasi dan iskemia. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi produksi BNP adalah sepsis, infeksi pada susunan saraf pusat (SSP), gangguan ginjal, penyakit keganasan, usia dan jenis kelamin. (Pandit,2011, Koura 2016).

Beberapa fungsi BNP antara lain merelaksasi pembuluh darah, menurunkan preload dan menurunkan aktifitas simpatis dengan menghambat sekresi katekolamin. Di ginjal, BNP meningkatkan aliran darah ginjal melalui natriuresis dan diuresis serta menghambat sistem renin angiotensin aldosterone. Pada pasien dengan gangguan ginjal membutuhkan kadar BNP yang lebih banyak untuk proses natriuresis dan diuresis.

BNP juga meningkat pada kondisi sepsis. Hal ini terjadi karena pada sepsis terjadi pelepasan sitokin inflamasi dalam jumlah yang besar (interleukin dan TNF) serta endotoksin. Terjadinya inflamasi dapat menginduksi sekresi BNP dan mengurangi degradasi BNP sehingga terjadi peningkatan kadar BNP di dalam darah. Terjadinya infeksi pada

saraf pusat termasuk ensefalitis, meningitis dan cerebritis juga meningkatkan kadar BNP melalui proses pelepasan mediator



inflamasi yang menginduksi sekresi BNP di otak dan secara sistemik dapat memicu sekresi BNP di jantung.

Peningkatan kadar BNP juga dapat meningkat pada pasien dengan keganasan. BNP pada keganasan dapat meningkat dihubungkan dengan *cancer-related* inflamasi. Pada keganasan terjadi pelepasan sitokin-sitokin sebagai respon terhadap sel ganas dan nekrosis jaringan.



jil.4. KERANGKA TEORI

