

Korelasi Kadar NT- proBNP dengan Fungsi Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri pada Gagal Jantung Anak

Khairunnisa, Didik Hariyanto, Rahmatina B. Herman

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr. M. Djamil, Padang

Latar belakang. NT proBNP sudah digunakan secara luas sebagai penanda terpercaya untuk mengetahui disfungsi ventrikel dan gagal jantung pada dewasa, penelitian pada bidang pediatrik masih terbatas.

Tujuan. Mengetahui korelasi antara kadar NT- proBNP dengan fungsi fraksi ejeksi ventrikel kiri pada gagal jantung anak.

Metode. Penelitian analitik observasional dengan *consecutive sampling* terhadap 23 orang anak pasien gagal jantung menggunakan nilai modifikasi Ross ≥ 7 . Penilaian fraksi ejeksi ventrikel kiri dilakukan dengan alat ekokardiografi Philip HD 11 XE M-Mode dengan menggunakan *transducer* pediatrik berfrekuensi 8-12 MHz. Pengukuran kadar NT- proBNP dengan The Elecys 2010 pro-BNP II assay. (Roche *diagnostic*; Mannheim, Germany). Pengolahan data dengan Uji Korelasi Pearson.

Hasil. Terdapat korelasi kuat kadar NT- proBNP dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri ($r = -0,624$; $p = 0,001$). Pemodelan prediksi regresi linier didapatkan hubungan antara NT- proBNP dengan fungsi fraksi ejeksi ventrikel kiri adalah fraksi ejeksi = $60,935 - 0,001 * NT-Pro BNP$.

Kesimpulan. Korelasi bermakna antara peningkatan kadar NT- proBNP dengan penurunan fungsi fraksi ejeksi ventrikel kiri pada anak penderita gagal jantung. NT- proBNP dapat dipertimbangkan untuk menilai fungsi fraksi ejeksi ventrikel kiri. **Sari Pediatri** 2020;22(1):30-6

Kata kunci: NT pro-BNP, gagal jantung anak, modifikasi Ross, fraksi ejeksi

Correlation of NT- Pro BNP and Left Ventricular Ejection Fraction among Children with Heart Failure

Khairunnisa, Didik Hariyanto, Rahmatina B Herman

Background. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT- pro BNP) is useful in diagnosis and management of adult patient with heart failure. The usefulness of NT- pro BNP in diagnosis and management of pediatric heart failure still limited

Objective. To determine the correlation of NT pro-BNP and left ventricle ejection fraction among children with heart failure.

Methods. An observational study was performed in 23 children. Plasma NT-pro BNP was measured with The Elecys 2010 pro-BNP II assay (Roche *diagnostic*; Mannheim, Germany). Heart failure assesment was done using modified Ross score and fraction ejection was measured by echocardiography Philip HD 11 XE M-Mode using pediatric transducer 8-12 MHz.

Result. NT pro-BNP levels showed a high negative correlation with Left Ventricle Ejection Fraction ($r = -0,624$; $p = 0,001$). Linier regression model predicts correlation of NT- pro BNP and left ventricular ejection fraction is $EF = 60,935 - 0,001 * NT-Pro BNP$.

Conclusion. Our findings indicate that NT pro-BNP was considered as evaluation tool to measure left ventricle function in children.

Sari Pediatri 2020;22(1):30-6

Keywords: NT pro-BNP, heart failure, children, modified Ross, ejection fraction

Gagal jantung merupakan kegawatdaruran pediatrik, saat jantung tidak mampu memompakan darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh, yang ditandai dengan disfungsi progresif ventrikel kiri, dilatasi ruang jantung, dan penurunan kontraktilitas miokardium.¹⁻⁵ Gagal jantung pada anak menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Diagnosis dini dan tata laksana yang tepat akan menurunkan morbiditas dan mortalitas.

Insiden gagal jantung di Britania Raya adalah 0,87 per 100.000 pasien yang datang pada kunjungan pertama di rumah sakit. Di Nigeria, gagal jantung merupakan 7,02% dari rawatan pediatrik emergensi di rumah sakit (RS) tersier.⁶ Penelitian di Rumah Sakit Nasional Kenyatta di Kenya menemukan 158 kasus gagal jantung pada anak dari bulan Desember 2006 sampai Desember 2010.⁷ Data rekam medik RS M. Jamil Padang pada tahun 2012 terdapat 10 kasus gagal jantung pada anak, 4 kasus meninggal dalam 3 hari rawat, dan pada tahun 2013 ditemukan 12 kasus gagal jantung, 6 orang juga meninggal dalam 3 hari rawat.⁸

Modalitas yang biasa digunakan untuk diagnosis gagal jantung secara klinis pada anak adalah kriteria Ross, kriteria Ross yang dimodifikasi dan kriteria *New York Heart Association*. Ekokardiografi merupakan alat diagnostik standar untuk mengukur fungsi ventrikel kiri, juga bisa mengidentifikasi kelainan anatomi pada jantung.^{3,5,9-11}

Ekokardiografi dikerjakan Pediatrik Kardiologi di rumah sakit tersier, alat ekokardiografi jumlahnya juga terbatas. Untuk itu diperlukan suatu modalitas selain ekokardiografi yang dapat menentukan diagnosis dan menilai fungsi ejeksi ventrikel kiri.

Hormon *brain natriuretic peptide* (BNP) adalah hormon yang dihasilkan oleh kardiomyosit sebagai respon terhadap peningkatan tekanan dinding ventrikel akibat *pressure* dan *volume overload* untuk melindungi sistem kardiovaskular.^{3,12-14} Pelepasan hormon ini dipicu oleh nor-epineprin, endotelin-1, vasopresin dan arginin. BNP di sintesa dari 108 asam amino dalam bentuk pro hormon (pro BNP) yang kemudian dipecah oleh enzim proteolitik yaitu *corin* menjadi bentuk aktif (BNP₇₇₋₁₀₈ asam amino) dan bentuk tidak aktif NT- proBNP (1-76 asam amino). *N-terminal pro brain natriuretic peptide* merupakan sisa dari pemecahan pro BNP menjadi BNP. BNP adalah peptida yang aktif dengan fungsi vasodilatasi,

natriuresis, dan diuresis dengan menghambat pelepasan renin.¹⁵⁻¹⁷

Kadar NT- proBNP meningkat seiring dengan peningkatan BNP. Kadar NT- proBNP lebih stabil di dalam darah, waktu paruh lebih panjang dan penanda yang lebih akurat dari BNP karena itu lebih banyak digunakan untuk evaluasi dan diagnosis disfungsi jantung.^{11,15,18,19} Kadar normal BNP pada individu yang sehat berbeda. Konsentrasi plasma BNP tertinggi pada bayi baru lahir dan menurun secara tajam pada minggu pertama kehidupan. Pada anak umur lebih dari 2 minggu kadar BNP dalam plasma lebih rendah dari dewasa.²⁰⁻²²

Penelitian pada bidang pediatrik masih terbatas karena masih terbatasnya pengetahuan tentang fungsi, akurasi dan validitas NT- proBNP sebagai alat diagnostik pada anak. Belum ada penelitian tentang NT- proBNP pada bidang pediatrik kardiologi di Indonesia

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian prospektif analitik observasional *cross sectional* untuk melihat korelasi kadar NT- proBNP dengan fungsi ejeksi ventrikel kiri pada gagal jantung anak. Penelitian dilakukan di RS. M. Jamil Padang serta Laboratorium Prodia dimulai dari bulan Juni 2014 sampai Januari 2016. Populasi penelitian anak usia 2 bulan sampai dengan 18 tahun yang menderita gagal jantung dengan nilai modifikasi Ross ≥ 7 .

Kriteria inklusi adalah anak usia 2 bulan sampai 18 tahun yang memenuhi kriteria gagal jantung dengan kriteria Modifikasi Ross ≥ 7 .¹⁰

Kriteria eksklusi adalah anak yang mengalami disfungsi ginjal dengan laju filtrasi glomerulus $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ dengan menggunakan rumus Schwartz.

Penelitian dilakukan setelah lulus kaji etik dari Komite Etika Penelitian FKUA nomor 020/KEP/FK/2015 dan mendapat persetujuan dari orang tua pasien. Pada semua sampel penelitian dilakukan pemeriksaan ekokardiografid dan diambil darah 5 cc di daerah vena cubiti disimpan dalam *serum separator tube* yang mengandung Li-,NH₄-heparin. Korelasi antara dua data numerik diuji menggunakan uji korelasi Pearson bila distribusi data normal dan Spearman bila distribusi data tidak normal.^{23,24}

Hasil

Subyek penelitian didapatkan 23 orang dari 38 pasien gagal jantung yang memenuhi kriteria inklusi. Pada penelitian ini pasien gagal jantung laki-laki 12 dan perempuan 11 subyek.

Pembahasan

Selama periode penelitian terdapat 23 orang pasien dengan gagal jantung sedang dan berat. Jumlah laki-laki lebih banyak dari perempuan (52%), umur termuda adalah 2 bulan dan tertua 18 tahun. Rentang umur ini digunakan pada hampir semua penelitian gagal jantung pada anak.^{11,18}

Tidak ada perbedaan kadar nilai normal NT pro-BNP antara anak laki-laki dan perempuan. Pada masa pubertas kadar BNP anak perempuan lebih tinggi dari anak laki-laki. Nir dkk²² mendapatkan perbedaan nilai NT pro-BNP antara anak laki-laki dan perempuan pada rentang usia 10-14 tahun, nilai median anak perempuan 56 pg/ml sedangkan anak laki-laki 36 pg/ml.

Penyebab gagal jantung adalah penyakit jantung rematik (PJR) (PJR) 34%, penyakit jantung bawaan (PJB) 22%, demam rematik akut 22%, kardiomiopati dilatasi 29%, anemia 9%, dan hipertensi pulmonal 4%. Di Nigeria, umur rata-rata penderita adalah 3,1±3,5 tahun, penyebab gagal jantung terbanyak adalah anemia 57,1% dan pneumonia 28,6%.²⁵ Penelitian prospektif yang dilakukan Andrew dkk²⁶ di

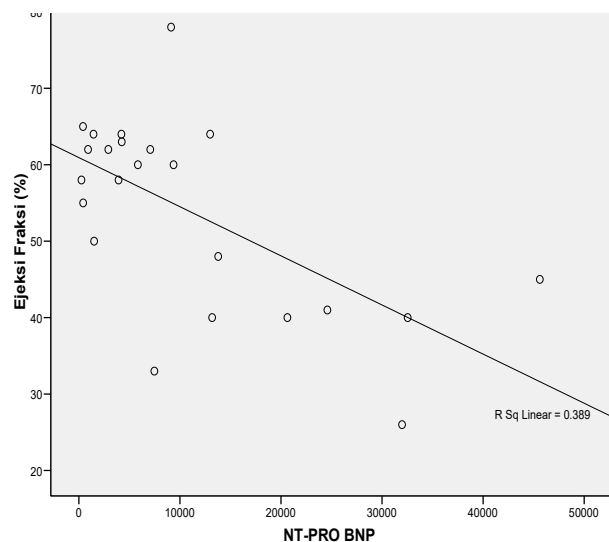
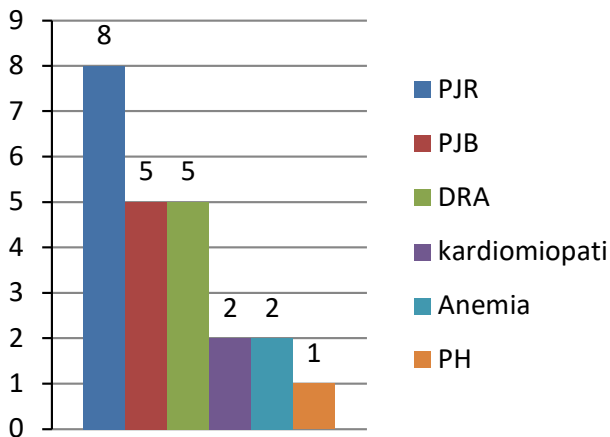
Inggris dan Irlandia mendapatkan hasil yang berbeda dimana umur median penderita gagal jantung adalah 1 tahun (82%) dan penyebab terbanyak adalah kardiomiopati.

Penyakit jantung rematik (PJR) merupakan penyebab tersering gagal jantung sedang dan berat, yaitu 30%. Menurut data WHO, setiap tahun didapatkan 300.000 kasus PJR baru. Angka kejadian yang tinggi di negara berkembang berhubungan dengan sosial ekonomi yang rendah, pelayanan kesehatan yang kurang memadai, infeksi tenggorok yang tidak diobati atau penanganan yang lambat dan lingkungan yang padat.²⁷

Pada penelitian ini anemia gravis yang disebabkan oleh Thalasemia β mayor merupakan 9% penyebab gagal jantung sedang dan berat. Berbeda dari penelitian Adenkambi dkk²⁸ di Sagamu Nigeria yang mendapatkan anemia sebagai penyebab utama terbanyak dari gagal jantung pada anak, yaitu 48% dengan penyebab anemia adalah malaria.

Kardiomiopati ditandai dengan pembesaran jantung akibat dilatasi ventrikel yang luas, terutama ventrikel kiri. Defek fisiologis yang utama berupa menurunnya kekuatan kontraksi ventrikel kiri yang mengakibatkan *stroke volume* dan fraksi ejeksi berkurang, *end systolic volume* dan *end diastolic volume* bertambah. Penelitian Andrew dkk²⁶ mendapatkan kardiomiopati merupakan 55,8% penyebab gagal jantung pada anak dan angka bertahan hidup selama

Tabel 1. Penyebab gagal jantung sedang-berat



Gambar 1. Korelasi NT- proBNP dengan fraksi ejeksi

satu tahun adalah 82%. Kami mendapatkan 2 orang pasien dengan kardiomiopati dilatasi, keduanya meninggal kurang dari 6 bulan setelah diagnosis ditegakkan.

Pemeriksaan NT- proBNP serta pengukuran fraksi ejeksi dilakukan saat kegawatan pasien sudah teratasi. Semua pasien sudah mendapatkan terapi *anti failure*. Lama pemakaian obat 1 hari dan 90 hari. Obat-obatan yang dipakai pada pengobatan gagal jantung dapat memodifikasi konsentrasi BNP pada sirkulasi. Obat diuretik dan vasodilator menurunkan konsentrasi BNP secara cepat seiring dengan penurunan tekanan pengisian intrakardiak.²⁹

Nilai NT- proBNP memperlihatkan *range* yang sangat besar, didapatkan nilai terendah pada pasien anemia gravis (254 pg/ml) dan nilai tertinggi pada pasien kardiomiopati (45612 pg/ml). Anemia gravis disebabkan oleh *Thalasemia B mayor* yang baru terdeteksi dan belum pernah mendapatkan transfusi darah. Pada anemia terjadi dilatasi dari kardiomyosit yang merupakan kompensasi tubuh untuk meningkatkan kontraktilitas akibat hipoksia jaringan.

Pada kardiomiopati terjadi kerusakan dari kardiomyosit sehingga nilai NT- proBNP lebih tinggi. Pada saat rusak, jumlah myosit berkurang dan myosit yang tersisa menjadi panjang dan hipertropi sebagai bagian dari proses kompensasi awal untuk mempertahankan volume kontraksi setelah kehilangan jaringan kontraktil. Ketebalan dinding ventrikel juga akan meningkat. Kondisi pengisian yang terganggu akan meregangkan membran sel dan berperan menginduksi ekspresi gen terkait hipertropi, pada myosit jantung akan menyebabkan sintesis protein kontraktil yang baru dan penggabungan sarkomer yang baru.^{37,38-40}

Fibrosis menyebabkan kekakuan miokardium yang mengganggu pengisian jantung. Kehilangan myosit merupakan mekanisme penting terjadinya gagal jantung. Apoptosis kardiomyosit akan menurunkan kontraktilitas dan menyebabkan ketebalan dinding miokardium berkurang. Hal inilah yang menyebabkan kardiomiopati dilatasi. Ketika jantung terpapar tekanan yang berlebihan dan hipertropi gagal, akan menyebabkan dilatasi ventrikel. Peningkatan kekakuan miokardium dan penurunan kontraktilitas merupakan konsekuensi remodeling patologis dan prediktor kuat terjadinya gagal jantung.³³ Zoair dkk³⁴ mendapatkan NT- proBNP dapat digunakan sebagai biomarker diagnostik untuk kardiomiopati pada anak dengan

nilai *cut off* 1500 pg/ml sensitivitas 85% dan spesifisitas 100%.

Nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri menurun pada pasien dengan gagal jantung sedang dan berat dengan nilai rata-rata 54,75%. Nilai fraksi ejeksi terendah pada penelitian ini adalah 26% pada pasien dengan diagnosis kardiomiopati dilatasi. Nilai rata-rata fraksi ejeksi normal adalah 66% dengan *range* 56%-78%.³ Penelitian Bonato dkk³⁵ di Sao Paulo, Brazil terhadap 595 anak didapatkan nilai normal fraksi ejeksi 78,5±5,4%. Belum ada data nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri normal pada anak Indonesia.

Kebanyakan gagal jantung disertai dengan curah jantung yang rendah, tetapi dapat juga disertai curah jantung yang normal atau tinggi, misalnya gagal jantung yang disebabkan anemia atau hipertiroid. Terdapat perbedaan besar tenaga cadangan jantung antara neonatus dengan anak yang lebih tua, remaja, atau dewasa. Otot ventrikel pada neonatus lebih kaku sehingga setiap penambahan pengisian ventrikel yang kecil sudah berakibat kenaikan tegangan otot ventrikel yang besar.³

Dilatasi kardiomyosit tidak meningkatkan nilai NT- proBNP bila dibandingkan dengan kerusakan kardiomyosit. Hasil fraksi ejeksi pada pasien anemia gravis juga dalam rentang normal. Dilatasi kardiomyosit pada anemia bersifat sementara terbukti pada pasien anemia gravis setelah diberi transfusi *packed red cell* gejala klinis gagal jantung hilang.

Curah sekuncup tergantung pada *preload*, *afterload* dan kontraktilitas. Hukum Frank-Starling menyatakan bahwa peregangan serabut miokardium selama diastolik melalui peningkatan volume akhir diastolik akan meningkatkan kontraksi sistolik.^{5,6} Pada ventrikel yang gagal membutuhkan volume yang lebih besar untuk mencapai curah ventrikel seperti yang dicapai ventrikel normal dengan volume ventrikel yang lebih rendah.³

Kami mendapatkan korelasi bermakna antara kadar NT- proBNP dengan nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri dan korelasi kuat ($r = -0.624$, $p = 0.001$). Tanda minus menandakan adanya hubungan terbalik, yaitu peningkatan kadar NT- proBNP akan diiringi dengan penurunan nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri.

Hasil *R square* menunjukkan bahwa NT- proBNP berkontribusi terhadap penurunan fraksi ejeksi sebesar 38,9%. Lebih lanjut maknanya adalah NT- proBNP dapat menerangkan penurunan fraksi ejeksi sebesar 38,9% oleh variabel lainnya.

Pemodelan prediksi regresi linier didapatkan hubungan antara NT- proBNP dengan fungsi ejeksi ventrikel kiri adalah fraksi ejeksi. Dengan rumus ini nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri dapat di prediksi dari kadar NT- pro BNP.

Penelitian Ekure dkk¹¹ mendapatkan hasil yang berbeda, konsentrasi NT- proBNP berkorelasi lemah dengan nilai fraksi ejeksi. Alat diagnostik dan penentuan severitas klinis gagal jantung pada penelitian kami sama dengan penelitian Ekure, yaitu The Elecys 2010 pro-BNP II assay (Roche *diagnostic*; Mannheim, Germany) dan modifikasi Ross. Hasil yang berbeda ini disebabkan karena penelitian Ekure mendapatkan nilai rata-rata modifikasi Ross adalah 7.3 ± 2.6 sesuai dengan gagal jantung ringan-sedang, sedangkan pada penelitian kami mendapatkan nilai rata-rata modifikasi Ross adalah 10 ± 1.7 sesuai dengan gagal jantung berat.

Mayoritas penyebab gagal jantung pada penelitian Ekure adalah *ventricle septal defect*, terjadi pirau dari kiri ke kanan, pada lesi ini kontraktilitas ventrikel kiri tidak begitu berpengaruh.^{11,36} Ini bisa menjelaskan mengapa hasil yang didapatkan Ekure berbeda dengan penelitian kami, dimana PJR merupakan penyebab utama dengan cacat katup yang sudah berat yang mempengaruhi kontraktilitas miokardium.

Penilaian NT- proBNP dapat dipakai sebagai alat diagnostik untuk mendiagnosis gagal jantung pada anak. Menurut penelitian Ekure, NT- proBNP berkorelasi positif dengan modifikasi Ross.¹² Sugimoto dkk³⁷ mendapatkan kadar NT- proBNP mempunyai korelasi bermakna dengan severitas gagal jantung. Nilai *cut off* NT- proBNP pada anak gagal jantung usia kurang dari 3 tahun fungsional kelas II >438 pq/ml, fungsional kelas III >1678 pq/ml, dan fungsional kelas IV >7734 pq/ml. Sementara nilai *cut off* NT- proBNP pada anak gagal jantung usia lebih dari 3 tahun adalah >295 pq/ml fungsional kelas II, >1545 pq/ml fungsional kelas III dan >3617 pq/ml fungsional kelas IV.

Menurut Rusconi dkk,³⁸ kadar NT- proBNP >1000 pg/ml sesuai dengan fungsional kelas III-IV dengan sensitivitas 95% dan spesifisitas 80%. Penelitian Lin dkk¹⁰ mendapatkan nilai modifikasi Ross ≥ 4 merupakan diagnosis yang kuat untuk gagal jantung pada anak dengan nilai *cut off* ≥ 598 pg/ml. Seino dkk¹⁹ menghubungkan antara kadar BNP pasien gagal jantung dewasa menurut klasifikasi *New York Heart Assosiation*. Seino mendapatkan peningkatan kadar BNP berbanding lurus dengan peningkatan klasifikasi NYHA. Pada

penelitian ini korelasi NT- proBNP dengan modifikasi Ross tidak bisa di analisa karena penelitian ini hanya mengambil gagal jantung sedang dan berat saja.

Pemakaian BNP juga untuk mengidentifikasi dan menilai kemajuan terapi pada kelainan jantung bawaan dan dapat menggambarkan severitas gagal jantung. Peningkatan BNP terjadi pada disfungsi ventrikel kiri progresif dan penurunan fraksi ejeksi. Tegangan dinding ventrikel kiri pada akhir diastolik merupakan parameter hemodinamik penting yang mengatur sirkulasi BNP.²¹ Korelasi kuat antara NT- proBNP dengan status fungsional gagal jantung dan fungsi ejeksi ventrikel dapat dipertimbangkan untuk digunakan sebagai alat diagnostik yang cepat dalam menilai fungsi ejeksi ventrikel kiri dan menilai severitas gagal jantung. Biomarker ini dapat dijadikan panduan bagi dokter untuk memberikan terapi yang agresif dan juga dapat menilai kemajuan terapi.²⁹

Menentukan kelas fungsional gagal jantung pada bayi dan anak sering menjadi masalah karena menilai sesak, palpitasi, *fatigue*, dan nyeri dada yang merupakan basis penilaian NYHA dan klasifikasi Ross kadang sulit dinilai, apalagi apabila disertai penyakit lain seperti sesak non kardiak. Penilaian kadar NT- proBNP adalah alat yang akurat untuk diagnosis mengukur progresivitas gagal jantung. Pemakaian BNP dapat dipakai untuk membedakan gagal jantung dari sebab lain yang menyebabkan *dyspnea* pada anak. Menurut penelitian Morison dkk,³⁸ konsentrasi rendah BNP pada pasien dengan *dyspnea* menyingkirkan diagnosis gagal jantung.

Kami tidak menemukan pasien yang mengalami infeksi pada paru, seperti pneumonia dan sepsis, sehingga sesak yang terjadi pada pasien terjadi karena bendungan yang terjadi di paru akibat gagal jantung. Dan dkk³⁹ mendapatkan kadar BNP pada pasien pneumonia dan pasien kontrol sehat tidak berbeda secara statistik. Pneumonia tidak memengaruhi konsentrasi NT- pro BNP.

Metode Teicholtz dipakai untuk pemeriksaan fraksi ejeksi ventrikel kiri. Metode ini menilai fungsi ventrikel kiri secara global atau ekspresi kemampuan pompa seluruh miokardium. Metode ini mempunyai kelemahan karena tidak bisa menilai kontraksi per segmen jantung yang disebabkan kelainan pasokan darah pada zona miokardium tertentu yang mengalami iskemik.^{40,41} Kami menggunakan metode Teicholtz dengan asumsi bahwa pada anak jarang dijumpai penyakit jantung iskemik.

Keterbatasan penelitian kami adalah jumlah sampel yang kecil, *range* umur yang lebar karena kadar BNP berbeda pada masa pubertas, nilai ekstrim NT- pro BNP, dan pemakaian obat *anti failure* sebelum pemeriksaan dilakukan. Penelitian dilakukan pada gagal jantung sedang dan berat saja. Metode ekokardiografi yang dipakai adalah metode Teicholtz menilai fungsi ventrikel secara global. Keterbatasan lain adalah belum ada data nilai fraksi ejeksi normal ventrikel kiri anak Indonesia sehingga nilai normal diambil berdasarkan literatur anak sehat di Eropa.

Pengukuran NT- proBNP dapat menilai fungsi fraksi ejeksi ventrikel kiri, tidak membutuhkan persiapan sebelum pemeriksaan pasien seperti sedasi dan tidak harus menunggu hemodinamik dan respirasi stabil. Namun, apakah NT- proBNP bisa menggantikan ekokardiografi dalam menentukan fungsi fraksi ejeksi ventrikel kiri membutuhkan penelitian lebih lanjut.

Disimpulkan terdapat korelasi kuat antara naiknya kadar plasma NT- proBNP dengan penurunan nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri. Pemodelan prediksi regresi linier didapatkan hubungan antara NT- proBNP dengan fungsi ejeksi ventrikel kiri adalah fraksi ejeksi. Kadar NT- proBNP berbeda pada berbagai macam penyakit yang menyebabkan gagal jantung. Disarankan untuk dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui perbedaan kadar NT- proBNP pada berbagai macam penyakit yang menyebabkan gagal jantung dan nilai fraksi ejeksi pada semua kelas fungsional gagal jantung.

Daftar pustaka

1. Francis GS, Sonnenblick EH, Tang WHW, Wilson PP. Pathophysiology of heart failure. Dalam: Fuster V, O'Rourke R, Walsh RA, Wilson PP, King SB, Nash IS, dkk, penyunting. Hurst's the heart. Edisi ke-2. New York: Mc Graw Hill medical; 2008.h.691-12.
2. Katz AM, Konstam MA. The neurohormonal response in heart failure: Functional signaling. Dalam: Katz AM, Konstam MA, penyunting. Heart failure. Edisi ke-2. Philadelphia: Lippincot William&Wilkins; 2009.h.87-131.
3. Park K Myung. Pediatric Cardiology for practitioners. Edisi ke-5. Philadelphia: Elsevier; 2008.h. 461-73.
4. Madiyono B, Rahayuningsih SE, Sukardi R. Penanganan penyakit jantung pada bayi dan anak. Jakarta: UKK kardiologi IDAI; 2005.h.55- 61.
5. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children. Part I. History, etiology, and pathophysiology. *Circulation* 2009;2:63-70.
6. Beggs S, Thompson A, Nash R, Tompson A, Peterson G, penyunting. Cardiac failure in children. 17th Expert committee on the selection and the essential medical; 2009; Geneva: TASP Press; 2009.h.1-35.
7. Ogeng'O JA, Gatonga PM, Olabu BO, Nyamweya DK, Ongtera D. Pattern of congestive heart failure in Kenyan paediatric population. *CVJ Africa* 2013;24:117-20.
8. Data rawat inap bangsal anak RSUP dr. M. Jamil tahun 2012 dan tahun 2013.
9. Macicek SM, Macias CG, Jefferies JL, Kim JJ, F Jack. Acute heart failure syndrome in the pediatric emergency department. *Pediatrics* 2009;124:898-4.
10. Lin CW, Zeng XL, Hu Jiang S, dkk. Role of NT-proBNP in the diagnosis of pediatric heart failure and investigation of novel combined diagnostic criteria. *ExpTheur Med* 2013;6:995-9.
11. Ekure EN, Okoromah CA, Ajuluchukwu JN, Mbakwen A, Oladipo J. Diagnostic usefulness of N-terminal pro brain natriuretic peptide among children with heart failure in a tertiary hospital in Lagos, Nigeria. *WAJM* 2011;30:29-34.
12. O'Byrne ML. Serum B-type natriuretic peptide as a biomarker for clinical severity of heart failure in pediatric heart disease. *Doris Duke Medical Student J* 2005;5:53-9.
13. Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2006;27:861-66.
14. Welish E, Kleesiek K, Haas N, Norozi K, Rauch R, Filler G. Aminoterminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels for monitoring interventions in pediatric cardiac patients with stenotic lesions. *Int J Pediatr* 2009:1-6.
15. Oishi PE, Ridley AF, Datar SA, Fineman JR. B-type natriuretic peptide (BNP) in neonates, infants and children undergoing cardiac surgery. *Front line of thoracic surgery. University of California*; 2008.h.199-08.
16. Rademaker MT, Espiner EA. Cardiovascular hormones. Dalam: Besser GM, Thorner MO, penyunting. *Comprehensive clinical endocrinology. Edisi ke-3. Philadelphia: Elsevier science*; 2002.h.486-99.
17. Rademaker MT, Espiner E. Hormones of cardiovascular system. Dalam: Jameson JL, Kretser D, Grossman A, Marshall JC, Melmed S, De Groot L, dkk, penyunting. *Endocrinology adult and pediatric. Edisi ke-6. Philadelphia: Elsevier*; 2010.h.2036-51.
18. Wu YR, Chen BS, Huang MR, Zhang YQ, Sun K, Chen S. N terminal pro brain natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in pediatric patients with ventricular septal defect. *World J Pediatr* 2006;2:1-5.
19. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, dkk. Application of NT-

- proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Failure* 2004;295-300.
20. Zhou FJ, Zhou CY, Tian YJ, dkk. Diagnostic value of analysis of H-FABP, NT-proBNP, and CtnI in heart function in children with heart disease and pneumonia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:1513-16.
 21. Baghdady Y, kamel Y, Elwan A. N-terminal pro-Brain natriuretic peptide in decompensated ventricular septal defect. *Arch Med Sci* 2009:376-81.
 22. Nir A, Lindinger A, Rauh M, dkk. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2006;30:3-8.
 23. Sastroasmoro S, Ismael SI. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi 4. Jakarta: Sagung seto; 2011.h.348-83.
 24. Dahlan MS. Besar sampel dan cara pengambilan sampel. Jakarta: Salemba medika; 2010.h.76-7.
 25. Oyediji OA, Oluwayemi IO, Oyediji AT, Okeniyi JA, Fadero FF. Heart failure in Nigeria children. *The cardiology* 2010:18-22.
 26. Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, Burch M. New onset heart failure due to heart muscle disease in childhood. *Circulation* 2008:79-84.
 27. Kumar R. Public health practice. Controlling rheumatic heart disease in developing countries. World health forum 1995. Diakses pada tanggal 22 November 2014 Didapat dari: <http://whqlibdo.who.int>.
 28. Adenkambi AF, Ogunlesi TA, Olowu AO, Fetuga MB. Current trends in prevalence and aetiology of childhood congestive cardiac failure in Sagamu. *J Trop Pediatr* 2006:103-106.
 29. Beteencourt PM. Clinical usefulness of B-type natriuretic peptide measurement: present and future perspectives. *Heart* 2005;91:1489-94.
 30. Foo R. Basic mechanism in apoptosis and heart failure. *Heart Metab* 2010;47:5-8.
 31. Van Empel VPM, Bertrand ATA, Hofstra L, Crijin HJ, Doevendans PA, Windt LJD. Myocyte apoptosis in heart failure. *Cardiovasc Res* 2005;67:21-9.
 32. Nickenig G. Should angiotensin II receptor blockers and statins be combined? *Circulation* 2004;110:1013-20.
 33. Muhl C, Dassen WRM, Kuipers H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. *Netherlands Heart J* 2008;16:129-32.
 34. Zoair AM, Mawlana WH, El-Bendari AS, Nada EA. Serum level of amino terminal of probrain natriuretic peptide as a diagnostic and prognostic biomarker in children with dilated cardiomyopathy. *Tanta Med J* 2014:53-7.
 35. Bonatto RS, Fioretto JR, Okoshi K dkk. Percentiles curves of normal value of echocardiographic measurements in normal children from the central-southern region of the State of Sao Paulo, Brazil. *Depto de Pediatria. Faculdade de medicina de Botucatu UNESP* 2005:651-60.
 36. Kavga M, Varlaims G, Giannopoulos A, dkk. Correlation of plasma B-type natriuretic peptide with shunt volume in children with congenital heart disease involving left to right shunt. *Hellenic J Cardiol* 2013:192-8.
 37. Sugimoto M, Manabe H, Nakau K, dkk. The role of NT-proBNP in the diagnosis of congestive heart failure. *Circulation J* 2010;74:998-5.
 38. Rusconi PG, Ludwig DA, Mas R, Hammon WG, Colan SD, Lipshutz SE. Serial measurement of serum NT-pro BNP as markers of left ventricle systolic dysfunction and remodelling in children with heart failure. *Am Heart J* 2010;160:776-83.
 39. Morison LK, Harrison A, Krishnaswamy, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of B- natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
 40. Dan H, Yang L, Huixian T, Jinping G. Clinical value of plasma B-type natriuretic peptide assay in pediatric pneumonia accompanied by heart failure. *Exp Ther Med* 2015:2175-9.
 41. Mertens LL, Rigby ML, Horowitz ES, Anderson RH. Cross sectional echocardiographic and doppler imaging. Dalam: Anderson RH, Baker EJ, Penny DJ, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G, penyunting. *Pediatric cardiology*. Edisi ke-3. Philadelphia. Elsevier; 2009.h.313-40.
 42. Geva T, Vander velde ME. Imaging techniques: echocardiography, magnetic resonance imaging and computerized tomography. In; Keane JF, Lock JE, Flyer DC, penyunting. *NADAS'S pediatric cardiology*. Edisi ke-2. Philadelphia. Elsevier; 2006. h.145-82.