



REPUBLIK INDONESIA  
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

# SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00202228185, 27 April 2022

## Pencipta

Nama : **dr. Ria Nova, Sp.A(K)**  
Alamat : Komplek Bukit Sejahtera Blok CD12. RT/RW: 011/004, Karang Jaya, Gandus, Palembang, SUMATERA SELATAN, 30148  
Kewarganegaraan : Indonesia

## Pemegang Hak Cipta

Nama : **dr. Ria Nova, Sp.A(K)**  
Alamat : Komplek Bukit Sejahtera Blok CD12. RT/RW: 011/004, Karang Jaya, Gandus, Palembang, SUMATERA SELATAN, 30148  
Kewarganegaraan : Indonesia

Jenis Ciptaan : **Buku**  
Judul Ciptaan : **Mengenal Lebih Dalam Defek Septum Jantung Pada Anak**

Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia : 24 Mei 2022, di Palembang

Jangka waktu perlindungan : Berlaku selama hidup Pencipta dan terus berlangsung selama 70 (tujuh puluh) tahun setelah Pencipta meninggal dunia, terhitung mulai tanggal 1 Januari tahun berikutnya.

Nomor pencatatan : 000343690

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.  
Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



a.n Menteri Hukum dan Hak Asasi Manusia  
Direktur Jenderal Kekayaan Intelektual  
u.b.  
Direktur Hak Cipta dan Desain Industri

Anggoro Dasananto  
NIP.196412081991031002

Disclaimer:

Dalam hal pemohon memberikan keterangan tidak sesuai dengan surat pernyataan, Menteri berwenang untuk mencabut surat pencatatan permohonan.

# Buku Defek Septum Jantung

*by* Ria Nova

---

**Submission date:** 11-Apr-2023 02:32PM (UTC+0700)

**Submission ID:** 2061382908

**File name:** Full\_Buku\_Defek\_Septum\_Jantung.pdf (8.02M)

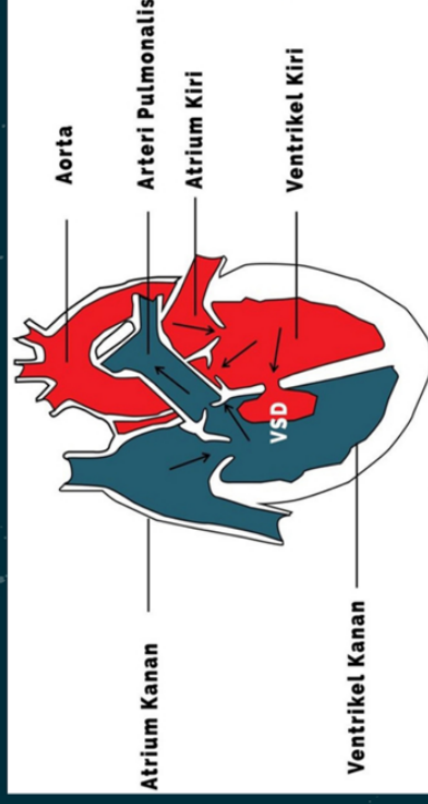
**Word count:** 8084

**Character count:** 51653



Ria Nova, lahir di Palembang pada tanggal 28 November 1963. Dia merupakan seorang dokter spesialis dan konsultan kardiologi anak yang bekerja di Rumah Sakit Umum Mohammad Hoesin Palembang. Penulis menyelesaikan kuliah pendidikan kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang. Setelah selesai pendidikan dokter umum, dia bertugas di Puskesmas Barong Tongkok, Kalimantan Timur. Setelah kembali ke Palembang, dia melanjutkan pendidikan spesialis anak di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Dia sangat tertarik dengan kardiologi anak sehingga setelah selesai pendidikan dokter anak dia melanjutkan pendidikan subspecialis kardiologi anak di Universitas Indonesia, Jakarta tahun 2003. Di tahun 2004, dia mendapatkan kesempatan untuk mengikuti *fellow* Kardiologi Anak di Institut Jantung Negara, Kuala Lumpur, Malaysia. Pada tahun 2005, dia dikukuhkan sebagai Konsultan Kardiologi Anak atau SpA(K).

## Mengenal Lebih Dalam Defek Septum Jantung pada Anak



Ria Nova

*Mengenal Lebih Dalam*  
**Defek Septum Jantung pada Anak**

**dr. Ria Nova, Sp.A (K)**  
KSM Anak RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang



**Mengenal Lebih Dalam  
Defek Septum Jantung pada Anak  
dr. Ria Nova, Sp.A (K)**

**EDITOR**

dr. Ria Nova, Sp.A (K)  
Prof. DR. dr. Sukman T. Putra, Sp. A(K), FACC, FESC  
Prof. DR. Ir.Siti Nurmaini, M.T  
Dr. dr. Radiyah Umi Partan, SpPD-KR, M.Kes

UPT. Penerbit dan Percetakan  
Universitas Sriwijaya 2022  
Kampus Unsri Palembang  
Jalan Srijaya Negara, Bukit Besar Palembang 30139  
Telp. 0711-360969  
email : unsri.press@yahoo.com, penerbitunsri@gmail.com  
website : www.unsri.unsripress.ac.id

Anggota APPTI No. 005.140.1.6.2021  
Anggota IKAPI No. 001/SMS/96

62 halaman : 16x24 cm

Hak cipta dilindungi undang-undang.  
Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Hak Terbit Pada Unsri Press

**ISBN : 978-623-399-070-7**

## **KATA PENGANTAR**

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan kesehatan, kesempatan sehingga kami dapat menyelesaikan penulisan buku ini. Niat kami untuk membuat buku defek septum jantung sebenarnya sudah muncul sejak lama dan baru sekarang ini kami berkesempatan untuk menuliskannya. Kami berharap mahasiswa kedokteran, peserta program pendidikan dokter spesialis I Ilmu Kesehatan Anak, dokter umum, dokter anak ataupun dokter jantung anak dapat membaca buku ini.

Defek septum jantung termasuk defek yang paling sering dijumpai sehingga perlu untuk mengenal lebih dalam mengenai hemodinamik, manifestasi klinis, dan komplikasi yang dapat terjadi akibat adanya defek septum jantung. Dalam penulisan buku ini, penulis berusaha menuliskan kata atau kalimat dengan bahasa yang sederhana sehingga pesan yang disampaikan mudah dipahami oleh pembaca. Untuk kalangan dokter umum ataupun dokter anak pengetahuan ini diperlukan untuk berkomunikasi dengan pasien atau orangtua saat memberikan edukasi sehingga mereka paham dan merasa tenang.

Penulis menganggap bahwa buku ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran dari pembaca kami butuhkan untuk perbaikan. Tak lupa terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu penerbitan buku ini. Khususnya pada Penerbit Unsri Press, ucapan terima kasih dan penghargaan kami sampaikan karena bersedia menerbitkan buku ini.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh  
dr. Ria Nova, Sp. A(K)

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN ISBN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Prevalensi Penyakit Jantung Bawaan.....	1
1.2 Klasifikasi Penyakit Jantung Bawaan .....	2
1.3 Klasifikasi Defek Septum Jantung .....	6
1.3.1 Defek Septum Atrium .....	6
1.3.2 Defek Septum Ventrikel.....	7
1.3.3 Defek Septum Atrioventrikularis .....	8
BAB II. HEMODINAMIK .....	9
2.1 Defek Septum Atrium .....	9
2.2 Defek Septum Ventrikel .....	10
2.3 Defek Septum Atrioventricular.....	11
BAB III. MANIFESTASI KLINIS .....	13
3.1 Defek Septum Atrium .....	13
3.1.1 Defek Septum Atrium Sekundum.....	13
3.1.2 Defek Septum Atrium Primum.....	14
3.2 Defek Septum Ventrikel .....	15
3.2.1 Defek Septum Ventrikel Kecil .....	15



3.2.2 Defek Septum Ventrikel Sedang .....	16
3.2.3 Defek Septum Ventrikel Besar .....	17
3.2.4 Defek Septum Ventrikel Besar Dengan Penyakit Vaskular Paru/ Sindrom Eisenmenger .....	18
3.3 Defek Septum Atrioventricular.....	19
<b>BAB IV. KOMPLIKASI .....</b>	<b>21</b>
4.1 Gagal Jantung.....	21
4.2 Hipertensi Pulmonal.....	26
4.3 Gizi Buruk.....	28
4.4 Infektif Endokarditis .....	31
4.5 Recurred Cough .....	33
<b>BAB V. BIOMARKER .....</b>	<b>34</b>
5.1 Biomarker Jantung .....	34
<b>BAB VI. DIAGNOSIS.....</b>	<b>44</b>
6.1 Defek Septum Atrium.....	44
6.1.1 Pemeriksaan Fisik .....	44
6.1.2 EKG.....	45
6.1.3 Fotothoraks .....	45
6.2 Defek Septum Ventrikel .....	44
6.2.1 Pemeriksaan Fisik .....	44
6.2.2 EKG.....	45
6.2.3 Fototoraks.....	45
6.3 Defek Septum Atrioventrikular.....	46
6.3.1 Pemeriksaan Fisik .....	46
6.3.2 EKG.....	46

6.3.3 Fotothoraks .....	46
BAB VII. SIMPULAN DAN PENUTUP .....	47
DAFTAR PUSTAKA .....	48

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sistem Skoring Modifikasi Ross dan Reithman	26
Tabel 2. Mekanisme Yang Mendasari Gizi Buruk Pada Defek Septum Jantung .....	29
Tabel 3. Jenis-jenis Biomarker Jantung .....	35
Tabel 4. Gambaran umum beberapa biomarker jantung dan efek fisiologik.....	36

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Prevalensi PJB di beberapa bagian dunia sejak 1970-2017 .....	1
Gambar 2. Prevalensi masing–masing sub tipe PJB .....	2
Gambar 3. Klasifikasi Penyakit Jantung Bawaan .....	4
Gambar 4. Klasifikasi PJB kritis berdasarkan <i>duct</i> <i>dependent</i> .....	5
Gambar 5. Hemodinamik ASD .....	10
Gambar 6. Hemodinamik VSD .....	11
Gambar 7. Hemodinamik AVSD .....	12
Gambar 8. Jalur terjadinya gagal jantung pada PJB .....	22
Gambar 9. Regulasi inflamasi pada <i>cardiac remodeling</i> .	24
Gambar 10. Aktivasi miofibroblas .....	25
Gambar 11. Patogenesis Infekted Endokarditis .....	32
Gambar 12. Sintesis dan sekresi BNP dan NTproBNP di kardiomiosit .....	38
Gambar 13. Struktur asam amino mBNP dan NtproBNP ..	40
Gambar 14. cGMP-PKG signaling pathway BNP dan efek fisiologik .....	42

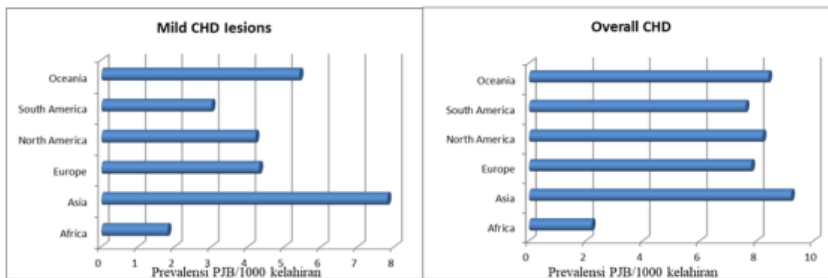


# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Prevalensi Penyakit Jantung Bawaan

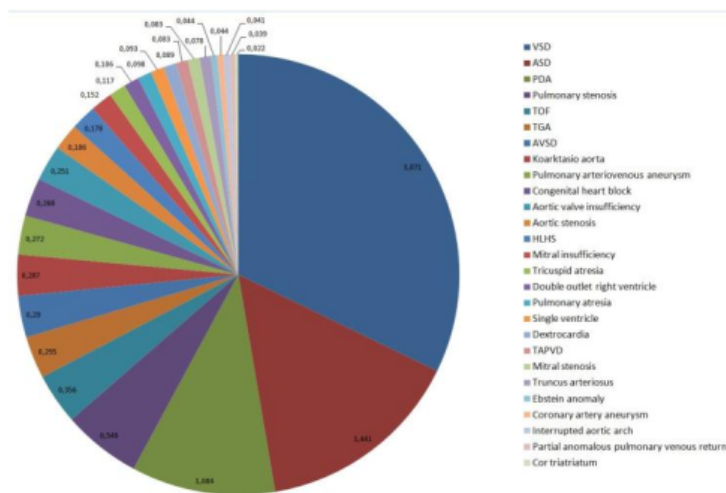
Prevalensi PJB di dunia adalah 8,2 per 1000 kelahiran hidup.<sup>1</sup> Prevalensi ini bervariasi untuk setiap daerah di dunia. Di Asia prevalensi PJB tertinggi sedangkan di Afrika yang paling rendah seperti yang dapat dilihat pada (Gambar 1).



**Gambar 1. Prevalensi PJB di beberapa bagian dunia sejak 1970-2017** dikutip dari 2

Secara keseluruhan antara 1970 sampai 2017, prevalensi PJB secara global meningkat 10% setiap 5 tahun.<sup>2</sup> Terdapat banyak tipe PJB dengan prevalensi yang bervariasi dari yang sering sampai yang jarang ditemukan. Diantara tipe PJB tersebut, defek septum jantung (VSD, ASD, dan AVSD) serta PDA merupakan tipe PJB dengan prevalensi terbanyak. Prevalensi ASD dan VSD seperti yang dilaporkan

Liu dari tahun 2010 ke tahun 2017 meningkat 6 kali lipat.<sup>2</sup> Perubahan prevalensi PJB berkaitan dengan penggunaan ekokardiogram secara luas serta teknik ekokardiogram yang makin baik.



Gambar 2. Prevalensi sub tipe PJB dikutip dari 2

## 1.2 Klasifikasi Penyakit Jantung Bawaan

PJB merupakan kelainan struktur anatomi jantung atau pembuluh darah besar yang terjadi pada trimester pertama perkembangan janin intrauterin.<sup>1</sup> Kelainan struktur jantung dan pembuluh darah tersebut sangat bervariasi, namun umumnya diklasifikasi menjadi 2 kelompok besar yaitu PJB asianotik dan PJB sianotik.<sup>3,4</sup> Klasifikasi PJB asianotik dan sianotik tersebut dibedakan berdasarkan level hemoglobin yang tereduksi di sirkulasi sistemik. Hemoglobin tereduksi  $\geq 5\text{g/dl}$  di dalam sirkulasi sistemik akan memberikan gejala

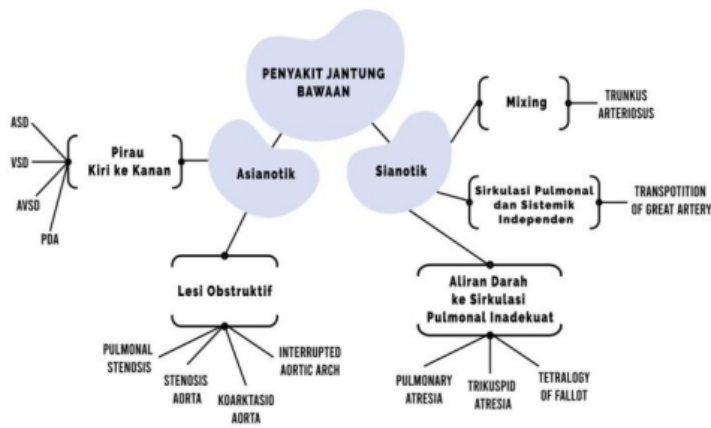
klinis biru pada mukosa bibir dan kuku seperti yang ditemukan pada PJB sianotik, namun tidak ditemukan pada PJB asianotik.

PJB asianotik berdasarkan kelainan struktur anatomi, terdiri dari lesi dengan tipe obstruktif dan lesi dengan tipe pirau kiri ke kanan (*left to right shunt*). PJB asianotik dengan lesi obstruktif ditandai dengan penyempitan pada katup atau saluran darah yang menuju sirkulasi pulmonal maupun sirkulasi sistemik. Termasuk PJB asianotik dengan lesi obstruktif adalah stenosis pulmonal, stenosis aorta, koarktasio aorta, dan *interrupted aortic arch*.<sup>3</sup> Termasuk PJB asianotik dengan lesi pirau kiri ke kanan adalah *Atrial Septal Defect* (ASD), *Ventricular Septal Defect* (VSD), *Atrioventricular Septal Defect* (AVSD) dan *Patent Ductus Arteriosus* (PDA).<sup>34</sup> PJB asianotik dengan lesi pirau kiri ke kanan ditandai dengan defek di atrium, ventrikel atau pembuluh darah duktus arteriosus. Terdapat perbedaan hemodinamik yang sangat mendasar antara kedua lesi tersebut sehingga gejala klinis pun akan berbeda. PJB asianotik dengan pirau kiri ke kanan menyebabkan peningkatan aliran darah ke sirkulasi pulmonal, namun berbeda halnya dengan lesi obstruktif. Pada lesi obstruktif aliran darah ke sirkulasi pulmonal normal.

PJB sianotik umumnya ditandai dengan kelainan struktur jantung yang lebih kompleks. Kelainan struktur anatomi pada PJB sianotik sangat bervariasi, namun semuanya ditandai dengan gejala klinis biru pada mukosa bibir dan



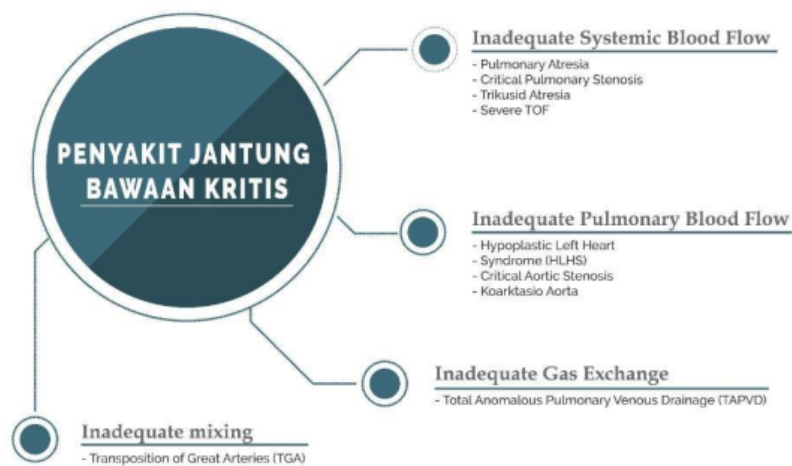
kuku. Termasuk PJB sianotik adalah Tetralogi of Falot (TOF), Trunkus Arteriosus, Trikuspid Atresia, *Transposition of Great Artery* (TGA) *Total Anomalous Pulmonary Venous Drainage* (TAPVD), Pulmonary Atresia, *Double Outlet Right Ventricle* (DORV), *Hypoplastic Left Heart Syndrome* (HLHS) dan *Complex Cyanotic Heart Disease*.<sup>4</sup>



**Gambar 3. Klasifikasi Penyakit Jantung Bawaan**

Pada bayi baru lahir terdapat klasifikasi PJB kritis. Klasifikasi ini berdasarkan ada atau tidak adanya ketergantungan PJB pada duktus terhadap kelangsungan hidup bayi baru lahir. Terdapat empat kategori PJB kritis *duct dependent* yaitu *inadequate systemic blood flow*, *inadequate pulmonary blood flow*, *inadequate mixing* dan *inadequate gas exchange* seperti yang dapat dilihat pada Gambar 2. PJB dengan *inadequate systemic blood flow* ditandai dengan sirkulasi sistemik kurang sehingga untuk menambah sirkulasi

tersebut tergantung pada pirau kanan ke kiri dari arteri pulmonalis ke aorta melalui duktus arteriosus.<sup>5</sup> Berbeda halnya pada PJB dengan *inadequate pulmonary blood flow* aliran darah sirkulasi pulmonal kurang sehingga untuk menambah sirkulasi tersebut tergantung pirau dari aorta ke arteri pulmonalis melalui duktus arteriosus.<sup>5</sup> Pada PJB dengan *inadequate mixing* ditandai percampuran darah di atrium, ventrikel atau duktus arteriosus yang tidak memadai. Namun pada PJB dengan *inadequate gas exchange* ditandai dengan pertukaran udara/gas yang tidak memadai.



**Gambar 4. Klasifikasi PJB kritis berdasarkan *duct dependent***

### 1.3. Klasifikasi Defek Septum Jantung

Defek septum jantung merupakan PJB asiantotik dengan pirau kiri ke kanan. Defek septum jantung dapat terjadi di atrium dikenal sebagai defek septum atrium (DSA), di

ventrikel dikenal sebagai defek septum ventrikel (DSV) atau di kedua tempat atrium dan ventrikel dikenal sebagai defek septum atrioventrikuler ( DSAV).<sup>1</sup>

### **1.3.4 Defek Septum Atrium**

Defek septum atrium (DSA) adalah defek pada sekat yang memisahkan atrium kiri dan kanan. Defek septum atrium merupakan lebih kurang 10% dari seluruh penyakit jantung bawaan. Berdasarkan lokasi defek pada septum atrium, DSA terbagi atas :<sup>6</sup>

1. DSA sekundum

Pada DSA sekundum terdapat lubang patologis di tempat fosa ovalis. Defek dapat berukuran kecil sampai sangat besar sehingga mencakup sebagian besar septum.

2. DSA primum

Pada DSA primum letak defek di dekat katup trikuspid.

3. DSA sinus venosus

Pada DSA sinus venosus letak defek di sebelah atas dekat muara vena kava superior.

4. DSA sinus koronarius

DSA tipe sinus koronarius ini merupakan varian defek septum atrium yang paling sedikit dijumpai. Letak defek septum berada di muara sinus koronarius. Jenis ini biasanya disertai

persisten vena kava superior kiri dan unroof sinus koronarius.

### **1.3.2. Defek Septum Ventrikel**

Defek septum ventrikel adalah defek yang terjadi pada septum ventrikel yang memisahkan ventrikel kiri dan kanan. Secara garis besar septum ventrikel dapat dibagi menjadi 2 bagian, yaitu pars membranasea yang terletak di bagian atas, dan pars muskularis. Berdasarkan lokasi defek pada septum ventrikel maka DSV terbagi atas:<sup>7</sup>

1. Defek perimembran : defek terletak pada pars membranasea
  - a. Perimembran outlet: defek terletak didaerah jalan keluar ventrikel
  - b. Perimembran inlet: defek terletak dekat katup atrioventricular
  - c. Trabekula: defek terletak didekat trabekula.
2. Defek muskular : defek terletak pada pars muskularis
3. Defek subarterial doubly committed (tipe Oriental): defek terletak tepat di bawah katup aorta dan arteri pulmonalis.

### **1.3.3. Defek Septum Atrioventrikularis**

Defek septum atrioventrikular adalah defek yang

terjadi pada septum atrium dan septum ventrikel. Klasifikasi AVSD terbagi atas ukuran defek, lokasi defek, dan jumlah katup antrioventrikular:<sup>8</sup>

- a. Defek septum atrioventrikuler parsial: Pada kelainan ini katup mitral dan trikuspid terpisah. Kelainan ini terdiri dari defek septum atrium (yang paling banyak) dengan atau tanpa celah katup mitral anterior, dan defek septum ventrikel inlet (defek perimembran yang berhubungan dengan katup trikuspid) dengan atau tanpa celah katup mitral.
- b. Defek septum atrioventrikuler parsial: Pada kelainan ini katup mitral dan trikuspid terpisah. Kelainan ini terdiri dari defek septum atrium num (yang paling banyak) dengan atau tanpa celah katup mitral anterior, dan defek septum ventrikel inlet (defek perimembran yang berhubungan dengan katup trikuspid) dengan atau tanpa celah katup mitral.
- c. Defek septum atrioventrikular komplet: Pada kelainan ini terdapat defek septum besar, yang mencakup komponen septum interatrial dan interventrikuler dan terdapatnya katup atrioventrikuler tunggal yang menghubungkan kedua atrium dengan kedua ventrikel. Katup tersebut mempunyai 5 daun katup, yakni 3 daun katup lateral dan 2 daun katup septal.

## **BAB II**

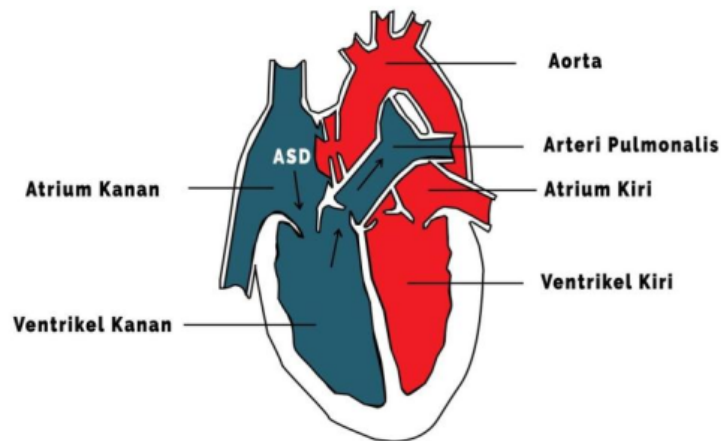
### **HEMODINAMIK**

#### **2. 1. Defek Septum Atrium**

Perubahan hemodinamik pada defek septum atrium ditandai dengan pirau darah dari atrium kiri ke atrium kanan. Pirau ini terjadi karena tekanan atrium kiri lebih tinggi dari atrium kanan.<sup>9</sup> Besar kecilnya pirau darah tergantung pada besar kecilnya defek dan tekanan relatif atrium. Tekanan relatif atrium berhubungan dengan *compliance* ventrikel kiri dan kanan. Makin besar defek dan makin berkurangnya *compliance* ventrikel kiri, maka akan makin besar pirau darah dari atrium kiri ke atrium kanan. Sebaliknya makin besar defek dan makin berkurangnya *compliance* ventrikel kanan, maka pirau darah dari atrium kiri ke atrium kanan akan berkurang.<sup>10</sup>

Akibat pirau darah dari atrium kiri ke atrium kanan menyebabkan peningkatan volume darah pada saat fase diastolik di ventrikel kanan, menyebabkan dilatasi dan hipertropi ventrikel dan atrium kanan.<sup>10</sup> Peningkatan volume darah di ventrikel kanan menyebabkan aliran darah ke sirkulasi pulmonal meningkat. Perubahan hemodinamik ini umumnya dapat ditoleransi pada masa bayi dan anak, namun akan menimbulkan masalah *exercise intolerance* dan aritmia pada saat remaja. Bila perubahan hemodinamik ini terus

berlangsung akan menimbulkan risiko hipertensi pulmonal ketika dewasa.



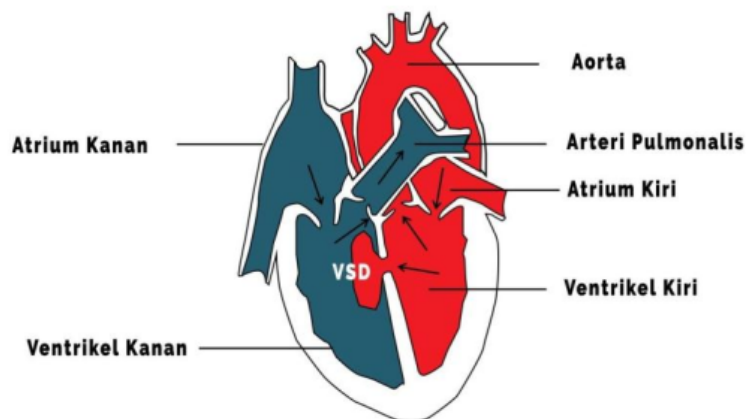
**Gambar 5. Hemodinamik Defek Septum Atrium**

## 2.2. Defek Septum Ventrikel

Perubahan hemodinamik pada defek septum ventrikel ditandai adanya pirau darah dari ventrikel kiri ke ventrikel kanan. Terdapat 3 konsekuensi akibat adanya pirau di tingkat ventrikel yakni 1) terjadi volume yang berlebihan (*volume overload*) di ventrikel kiri, 2) sirkulasi pulmonal yang berlebihan (*pulmonary overcirculation*), 3) perubahan curah jantung kiri.<sup>9</sup> Volume yang berlebihan di ventrikel kiri akan menimbulkan dilatasi dan hipertropi ventrikel kiri, sedangkan sirkulasi pulmonal yang berlebihan akan cenderung meningkatkan tekanan kapiler paru. Peningkatan tekanan kapiler paru akan mempengaruhi ruang interstitial paru

sehingga terjadi perubahan keseimbangan dengan akibat terjadinya peningkatan cairan interstitial paru. Dalam keadaan yang berat akhirnya akan menyebabkan terjadinya edema paru dan gagal jantung kongestif.<sup>9</sup>

Besarnya defek dan perimbangan antara resistensi vaskular sistemik dan paru akan menentukan besarnya pirau kiri ke kanan tersebut. Pada defek septum ventrikel kecil, pirau kiri ke kanan tidak bermakna, sehingga tidak terjadi perubahan dimensi ruang-ruang jantung dan pembuluh darah. Namun pada defek septum ventrikel sedang dan besar terjadi pembesaran ventrikel kiri dan atrium kiri, konus pulmonalis menonjol, namun ventrikel kanan dan atrium kanan normal.



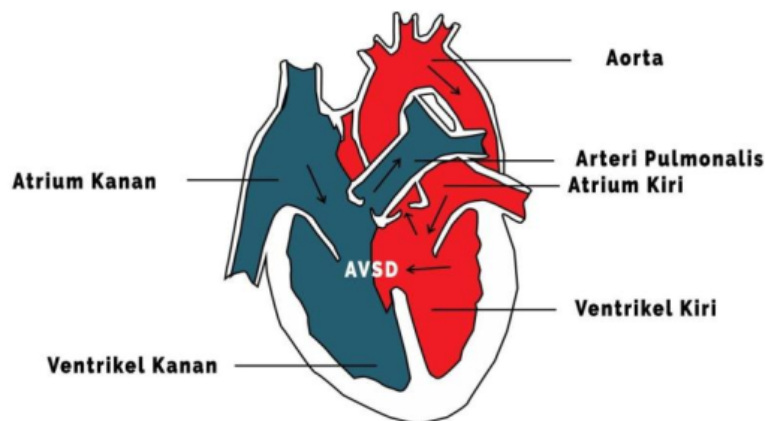
**Gambar 6. Hemodinamik Defek Septum Ventrikel**

### **2.3. Defek Septum Atrioventrikularis**

Perubahan hemodinamik pada defek septum atrioventrikularis ditandai dengan pirau darah dari kiri ke



kanan melalui defek septum atrium dan defek septum ventrikel. Keadaan ini menyebabkan atrium kanan dan ventrikel kanan membesar namun atrium kiri dan ventrikel kiri normal atau membesar. Arteri pulmonalis dilatasi dan vaskularisasi paru meningkat, namun aorta normal.<sup>8</sup> Semua perubahan struktur anatomik tersebut menyebabkan perubahan hemodinamik yang bervariasi sehingga manifestasi klinis pasien juga menjadi sangat bervariasi.



**Gambar 7. Hemodinamik Defek Septum Atrioventrikularis**

## **BAB III**

### **MANIFESTASI KLINIS**

Manifestasi klinis defek septum jantung sangat bervariasi dari yang ringan sampai yang berat bahkan dapat mengancam kehidupan. Manifestasi klinis dipengaruhi beberapa faktor yaitu lokasi defek, ukuran defek, derajat pirau (*shunting*), tekanan arteri pulmonalis serta ada atau tidaknya sindrom tertentu yang menyertai defek septum jantung.<sup>10,11,8</sup>

#### **3.1. Defek Septum Atrium**

##### **3.1.1. Defek Septum Atrium Sekundum**

Kebanyakan defek septum atrium sekundum adalah asimtomatik, terutama pada masa bayi dan anak kecil. Bila pirau cukup besar pasien mengalami sesak napas dan sering mengalami infeksi paru. Gagal jantung pada masa bayi sangat jarang. Tumbuh kembang biasa normal; jika pirau besar maka berat badan anak sedikit kurang.<sup>10</sup>

Pada pemeriksaan fisis jantung umumnya normal atau hanya sedikit membesar dengan pulsasi ventrikel kanan yang teraba. Komponen aorta dan pulmonal bunyi jantung II terbelah lebar (*wide split*) yang tidak berubah baik pada saat inspirasi maupun saat ekspirasi (*fixed split*). Split lebar ini terjadi disebabkan oleh beban

volume di ventrikel kanan sehingga waktu ejsi ventrikel kanan bertambah lama, sedangkan split yang tidak bervariasi dengan respirasi sesuai dengan berubahnya alir balik ke atrium kanan. Pada defek yang sangat besar mungkin terjadi variasi split sesuai dengan siklus pernapasan yang merupakan petunjuk perlunya tindakan.<sup>12</sup>

Pada defek kecil sampai sedang bunyi jantung I normal, akan tetapi pada defek besar bunyi jantung II mengeras. Bising ejsi sistolik terdengar di daerah pulmonal akibat aliran darah yang berlebih melalui katup pulmonal (stenosis pulmonal relatif). Aliran darah dari atrium kiri ke kanan tidak menimbulkan bising karena perbedaan tekanan atrium kanan dan kiri kecil. Bising diastolik di daerah trikuspid (*tricuspid diastolic flow* murmur) terjadi akibat aliran darah yang berlebihan melalui katup trikuspid pada fase pengisian cepat ventrikel kanan dapat terdengar. Bising ini hanya akan terdengar jikalau Qp/Qs lebih dari 2:1. Bising tersebut terdengar keras pada saat inspirasi dan melemah pada ekspirasi.<sup>12</sup>

### **3.1.2 Defek Septum Atrium Primum**

Berat badan pasien defek septum primum biasanya kurang dari normal, dengan prekordium membonjol akibat pembesaran ventrikel kanan.

Biasanya jantung membesar dengan peningkatan aktivitas ventrikel kiri dan kanan. Pada auskultasi terdengar bunyi jantung I normal atau mengeras, dan bunyi jantung II split lebar dan menetap. Di daerah pulmonal terdengar bising ejeksi sistolik akibat stenosis pulmonal relatif. Sering terdengar bising pansistolik apikal akibat regurgitasi mitral. Bising ini sering tidak terdengar jelas meskipun terdapat regurgitasi mitral yang bermakna.<sup>12</sup>

## 3.2 Defek Septum Ventrikel

### 3.2.1. Defek Septum Ventrikel Kecil

Pasien defek septum ventrikel kecil tidak memperlihatkan keluhan. Jantung normal atau hanya sedikit membesar, tidak ada gangguan tumbuh kembang. Secara kebetulan defek kecil ini biasanya ditemukan pada saat pemeriksaan fisis rutin, yaitu dengan ditemukannya bising.<sup>11</sup>

Pada auskultasi biasanya bunyi jantung terdengar normal. Pada defek septum ventrikel sangat kecil, terutama defek muskular, dapat ditemukan bising sistolik dini (*early systolic murmur*) pendek yang mungkin didahului *early systolic click*. Pada defek septum ventrikel kecil ditemukan bising pansistolik yang biasanya keras, disertai oleh getaran bising, dengan pungtum maksimum di sela iga III-IV garis parasternal

kiri dan menjalar ke sepanjang garis sternum kiri, bahkan ke seluruh prekordium.<sup>11</sup>

### 3.2.2 Defek Septum Ventrikel Sedang

Pasien dengan defek septum ventrikel sedang sering mengalami gejala pada masa bayi. Sesak napas pada waktu minum, atau memerlukan waktu yang lebih lama untuk menyelesaikan makan dan minumannya, atau tidak mampu menghabiskan minuman dan makanannya, merupakan keluhan yang sering dinyatakan oleh orangtua pasien. Kenaikan berat badan seringkali tidak memuaskan dan pasien seringkali menderita infeksi paru yang memerlukan waktu lebih lama dalam pengobatan. Gagal jantung mungkin terjadi sekitar umur 3 bulan, seringkali dengan didahului oleh infeksi paru, tetapi pada umumnya terhadap pengobatan medik.<sup>7</sup>

Pada pemeriksaan fisis bayi tampak kurus, dengan dispneu, serta retraksi. Pada pasien yang besar dada mungkin sudah membonjol, namun pada bayi biasanya bentuk dada masih normal. Pada auskultasi terdengar bunyi jantung I dan II yang normal dengan bising pansistolik/holosistolik yang keras, kasar, disertai getaran bising dengan punction maksimum di sela iga III-IV garis parasternal kiri, yang menjalar ke seluruh prekordium. Bising pada defek septum ventrikel sedang merupakan salah satu bising yang paling keras di bidang

kardiologi. Bising mid-diastolik di daerah mitral dapat terjadi oleh karena *flow* murmur pada fase pengisian cepat dari atrium ke ventrikel kiri; hal tersebut merupakan petunjuk tidak langsung, bahwa pirau yang terjadi cukup besar.<sup>11</sup>

### 3.2.3 Defek Septum Ventrikel Besar

Pada pasien dengan defek septum ventrikel besar gejala dapat timbul pada masa neonatus. Dispneu dapat terjadi bila terdapat pirau kiri ke kanan yang bermakna dalam minggu pertama setelah lahir, meskipun hal ini tidak sering ditemukan. Pada minggu kedua atau ketiga gejala biasanya mulai timbul tetapi gagal jantung biasanya baru timbul setelah minggu keenam, sering didahului infeksi saluran napas bawah. Bayi tampak sesak napas pada saat istirahat, kadang disertai sianosis karena kekurangan oksigen akibat gangguan pernapasan. Gangguan pertumbuhan dapat nampak sangat nyata.<sup>7</sup>

Pada pemeriksaan biasanya bunyi jantung masih normal, dan dapat didengar bising pansistolik dengan atau tanpa memenuhi seluruh fase sistolik seperti pada defek septum ventrikel sedang, tetapi melemah pada akhir sistolik. Hal ini disebabkan oleh peningkatan tekanan ventrikel kanan akibat peningkatan resistensi vaskular paru sehingga terjadi tekanan sistolik yang sama besarnya pada kedua ventrikel pada akhir sistolik.

Bising mid-diastolik di daerah mitral mungkin terdengar akibat *flow* murmur pada fase pengisian cepat.<sup>7</sup>

### **3.2.4 Defek Septum Ventrikel Besar Dengan Penyakit Vaskular Paru/ Sindrom Eisenmenger**

Pasien dengan defek septum ventrikel dan hipertensi pulmonal akibat penyakit vaskular paru memperlihatkan dada membonjol akibat pembesaran ventrikel kanan yang berat. Pada peralihan antara pirau kiri ke kanan dan kanan ke kiri seringkali pasien tampak lebih baik, lebih aktif, dengan toleransi latihan yang relatif lebih baik dibanding sebelumnya. Dengan berlanjutnya kerusakan vaskular paru, akhirnya terjadi pirau terbalik, dari kanan ke kiri, sehingga pasien sianotik. Dalam tahapan ini kembali pasien memperlihatkan toleransi latihan menurun, batuk berulang dan infeksi saluran napas berulang, dan gangguan pertumbuhan yang makin berat.<sup>7</sup>

Pada pemeriksaan fisis anak gagal tumbuh, sianotik, dengan jari-jari tabuh. Dada kiri membonjol dengan peningkatan aktivitas ventrikel kanan yang hebat. Bunyi jantung I normal, akan tetapi bunyi jantung II mengeras dengan split yang sempit. Bising yang sebelumnya jelas menjadi berkurang intensitasnya; kontur bising yang semula pansistolik berubah menjadi

ejeksi sistolik. Tidak jarang bising menghilang sama sekali, yang menunjukkan tidak terdapatnya pirau yang bermakna. Hepar teraba besar akibat bendungan sistemik, namun edema jarang ditemukan.

### **3.3. Defek Septum Atrioventrikuler**

Pada defek septum atrioventricular (DSAV) beratnya manifestasi klinik dan waktu timbulnya gejala tergantung tipe DSAV, ukuran defek interventrikular, rasio resistensi antara sirkulasi pulmonal dan sistemik, serta beratnya regurgitasi katup atrioventrikular.<sup>8</sup> Pada DSAV tipe inkomplit (parsial dan transisional) sebagian besar asimptomatik pada usia anak. Namun gejala gagal jantung akan muncul pada usia anak bila terdapat regurgitasi katup mitral yang signifikan dan atau terdapat sirkulasi pulmonal yang berlebihan. Berbeda halnya dengan DSAV komplit baik tipe *balanced AV canal* maupun tipe *unbalanced AV canal*, gejala muncul lebih cepat dan lebih berat.<sup>8</sup> DSAV komplit dengan tipe *balanced AV canal* gejala gagal jantung sudah terjadi sejak awal kehidupan. Gejala kinis ditemukan pada bayi sejak usia 1 atau 2 bulan yang ditandai dengan takipnu, *poor feeding*, *poor weight gain*, keringat berlebihan dan pucat. Bila tidak segera dilakukan tindakan operasi maka hipertensi pulmonal segera terjadi sebagai konsekuensi aliran darah pulmonal yang berlebihan.<sup>8</sup>

Pada DSAV komplit tipe *unbalanced AV canal*, jumlah darah yang melalui katup atrioventrikular lebih banyak ke salah



satu ventrikel sehingga menyebabkan ventrikel yang lain menjadi hipoplasia yang tentu saja berpotensi mengurangi aliran darah ke salah satu sirkulasi sistemik. Manifestasi klinis yang muncul tergantung ventrikel yang mengalami hipoplasia. Bila ventrikel kiri yang hipoplasia gejala yang ditemukan mirip seperti *hypoplastic left heart syndrome (HLHS)*.<sup>8</sup> Jika disertai hipoplasia katup aorta dan arkus aorta maka gejala akan mirip dengan *left sided obstructed lesions* seperti *critical aortic stenosis* atau *aortic coarctation* dengan gejala khas *low cardiac output* (pucat, diaforesis, dispnu, pulsasi arteri femoralis lemah atau tidak ada).<sup>8</sup> Gejala ini akan bermanifestasi ketika saluran darah duktus arteriosus menutup. Bila ventrikel kanan yang hipoplasia gejala klinis yang menonjol adalah sianosis karena berkurangnya aliran darah ke sirkulasi pulmonal dan pirau terjadi dari kanan ke kiri (*right to left shunt*).

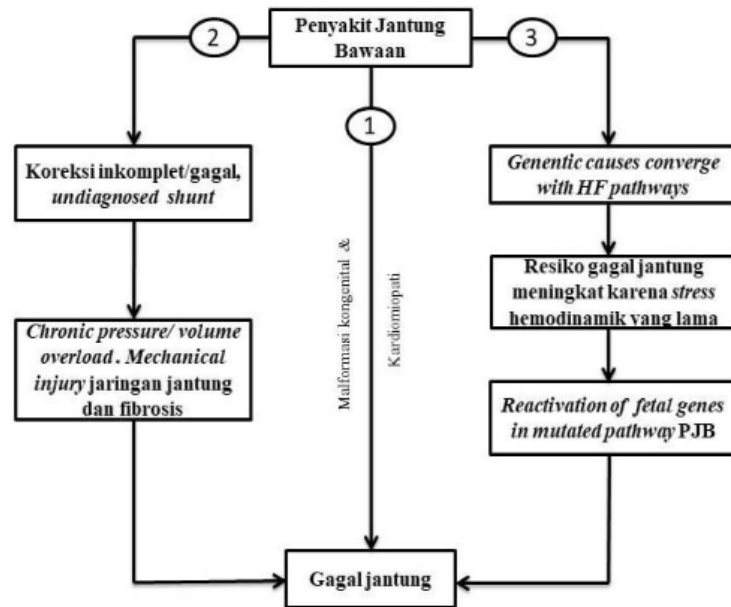
## **BAB IV**

### **KOMPLIKASI**

Komplikasi defek septum jantung sering dijumpai terutama pada kasus-kasus yang terlambat dan dengan defek yang besar. Komplikasi yang berhubungan dengan defek septum jantung adalah gagal jantung, hipertensi pulmonal, gizi buruk, infeksi endocarditis, dan *recurrent cough*.

#### **4.1. Gagal Jantung**

Gagal jantung merupakan komplikasi yang sering terjadi pada defek septum jantung. Gagal jantung dapat terjadi melalui tiga jalur yaitu non genetik, genetik atau gabungan keduanya seperti yang dapat dilihat pada gambar 8. Jalur non genetik (didapat) disebabkan efek akumulasi miokardium terhadap struktur abnormal jantung yang telah terjadi pada tahun pertama kehidupan. Disamping itu efek hemodinamik yang berubah (volume atau tekanan yang berlebihan) atau akumulasi cedera miokardium yang terjadi bertahun-tahun menyebabkan risiko berkembangnya gagal jantung terjadi lebih awal.<sup>13</sup>

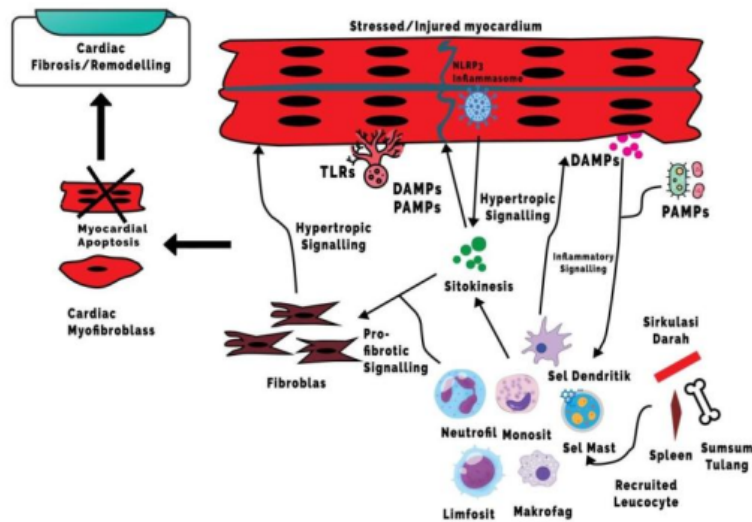


**Gambar 8. Jalur terjadinya gagal jantung pada PJB** dikutip dari 13

Gagal jantung pada anak merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai aktivasi sistem imun. Aktivasi sistem imun dimulai dengan adanya *injury* yang dapat berupa stress mekanik, hipoksia, reperfusi iskemik atau infark miokard. Salah satu penyebab terjadinya stress mekanik adalah beban tekanan dan volume yang berlebihan seperti yang terjadi pada defek septum jantung. *Injury* yang terjadi karena stress mekanik telah menginduksi perubahan besar komposisi matriks jantung ekstraseluler. Sebagai respons kardiomyosit terhadap rangsangan stress mekanik adalah mengeluarkan sitokin proinflamasi, kemokin dan *Damage Associated Molecular Patterns* (DAMPs).<sup>14</sup> DAMPs atau *Pathogen-*

*Associated Molecular Patterns* (PAMPs) menginduksi aktivasi dan ekspansi sel imun dan merekrut sel-sel radang yang berasal dari sumsum tulang.

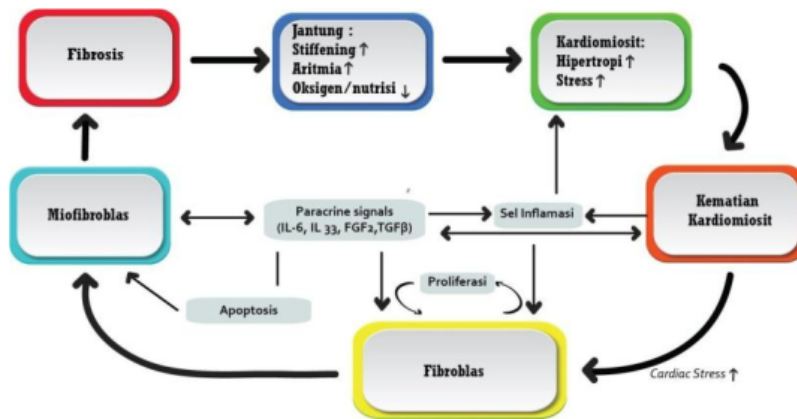
Sinyal sebagai respons terhadap DAMP / PAMP diterima melalui *Tol-Like Receptor* (TLRs) yang mengaktifkan *NOD-Like Receptor Protein 3* (NLRP3) menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi.<sup>14</sup> TNF-alfa, IL-1 dan IL-6 diklasifikasikan sebagai sitokin pro inflamasi yang berperan penting pada respon primer dan perbaikan jaringan. Sitokin proinflamasi secara progresif akan menyebabkan apoptosis dan nekrosis jaringan miokardium, IL-6 menginduksi respon hipertropi, dan TNF-alfa menyebabkan dilatasi ventrikel melalui aktivasi matrix metalloproteinase.<sup>15</sup> Aktivasi sel imun, sitokin dan fibroblas mempromosikan *pro-hypertrophic* and *pro-fibrotic signaling*, menginduksi hipertropi jantung, fibrosis dan *remodeling* (gambar 9).



**Gambar 9. Regulasi inflamasi pada cardiac remodeling** dikutip dari<sup>14</sup>

*Cardiac remodeling* adalah perubahan morfologis, struktural, dan fungsional jantung yang disebabkan stres pada jantung.<sup>16</sup> *Cardiac remodeling* dapat terjadi secara fisiologik dan patologik. Perubahan yang terjadi karena *cardiac remodelling* ditandai adanya inflamasi, hipertropi/fibrosis dan apoptosis seperti yang dapat dilihat pada Gambar 10. Ciri utama *cardiac remodeling* patologik adalah fibrosis miokardial.<sup>16</sup> Fibrosis miokardial disebabkan oleh peningkatan aktivitas miofibroblas dan deposit matriks ekstraseluler yang berlebihan. Kontribusi miofibroblas terhadap disfungsi jantung terjadi melalui pembentukan

jaringan ikat. Sejumlah sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan, termasuk *Transforming Growth Factor beta* (TGFb), inter-leukin-33 (IL-33), *fibroblast growth factor 2* (FGF2), *tumor necrosis factor alpha* (TNFa), *insulin growth factor* (IGF1) dan endotelin-1 (ET-1), diproduksi oleh miofibroblas yang secara langsung mempengaruhi fungsi kardiomiosit.<sup>16</sup>



**Gambar 10. Aktivasi miofibroblas, gangguan fungsi jantung dan kematian sel kardiomiosit**<sup>16</sup>

Miofibroblas berkontribusi pada respons hipertrofi patologis pada kardiomiosit melalui sinyal parakrin, yang akhirnya dapat berujung pada kematian sel kardiomiosit.<sup>17</sup> Dengan demikian fibrosis miokardium merusak fungsi jantung melalui 3 mekanisme yaitu menginduksi *myocardial stiffness*, induksi aritmia dan membatasi pasokan oksigen dan nutrisi.

Kondisi ini memicu remodeling patologik progresif yang ditandai dengan hipertropi dan kematian kardiomyosit sehingga pada akhirnya menyebabkan gagal jantung.

Untuk menentukan adanya gagal jantung pada bayi dan anak dapat menggunakan skor modifikasi Ross dan Reithman.<sup>18</sup> Skor gagal jantung ditentukan dengan penilaian terhadap beberapa kriteria yaitu riwayat berkeringat, laju pernapasan, laju jantung dan pembesaran hepar seperti yang dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1. Sistem skoring modifikasi Ross dan Reithman** dikutip dari 18

Kriteria	Skor		
	0	1	2
Riwayat Diaporesis (berkeringat) Takipnea	Hanya kepala Jarang	Kepala dan badansaat beraktivitas Kadang-kadang	Kepala dan Badan saatistirahat Sering
Pemeriksaan Fisik	Normal	Retrasi	Dispnea
Laju Pernapasan			
1-6 th	<35	35-45	>45
7-10 th	<25	25-35	>35
11-14 th	<18	18-28	>28
Laju Jantung/menit			
1-6 th	<105	105-115	>115
7-10 th	<90	90-100	>100
11-14 th	<80	80-90	>90
Hepatomegali (tepi hepar dari tepi kostae kanan)	<2 cm	2-3 cm	>3 cm

**Interpretasi:**

Tanpa gagal jantung : 0-2 poin Gagal jantung ringan : 3-6 poin Gagal jantung sedang : 7-9 poin Gagal jantung berat : 10-12 poin

**4.2. Hipertensi Pulmonal**

Hipertensi pulmonal relatif umum terjadi sebagai

manifestasi kondisi klinis defek septum jantung. Hipertensi pulmonal adalah kelainan klinis, dipicu oleh sejumlah besar pencetus patofisiologis yang heterogen, yang mengakibatkan peningkatan tekanan arteri paru, gagal jantung kanan dan kematian dini. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya hipertensi pulmonal pada defek septum jantung diantaranya adalah ukuran defek. Pada DSV dengan ukuran defek kecil dan sedang (diameter defek  $\leq 1.5$  cm), hanya 3% akan mengalami hipertensi pulmonal (sindrom Eisenmenger). Namun, DSV dengan ukuran defek besar ( $>1,5$  cm) semua mengalami sindrom Eisenmenger bila tidak ada intervensi terhadap defek tersebut. Pada DSA terjadi hal yang sama, hipertensi pulmonal terjadi pada semua defek besar ( $31,84 \pm 8,21$  mm). Pada pasien dengan DSA yang terisolasi (*isolated atrial septal defect*) biasanya tetap asimtomatik selama masa kanak-kanak dan remaja. Bahkan mereka yang memiliki *shunting* (pirau) atrium kiri-ke-kanan yang besar mungkin tidak memiliki gejala yang jelas sampai dewasa.<sup>10</sup> Untuk lesi yang lebih kompleks seperti DSAV, hipertensi pulmonal bahkan telah terjadi sejak bayi baru lahir.<sup>8</sup> Patofisiologi hipertensi pulmonal pada defek septum jantung tersebut berkaitan dengan adanya vasokonstriksi, hipertrofi dinding medial, dan *remodeling vascular bed* pembuluh darah paru.<sup>19</sup> *Remodeling vascular bed* terjadi melalui mekanisme aliran darah dan tekanan vaskular yang tinggi, menyebabkan kerusakan endotel vaskular paru dan mengaktivasi *vascular*



*elastase* dan *matrix metalloproteinase* sehingga menimbulkan degradasi ekstraselular.<sup>19</sup> Diagnosis pasti hipertensi pulmonal ditegakkan dengan kateterisasi jantung kanan, namun saat ini pemeriksaan ekokardiogram dapat dilakukan untuk menilai probabilitas adanya hipertensi pulmonal.

#### **4.3. Gizi Buruk**

Gizi buruk adalah manifestasi kondisi klinis yang sering terjadi pada defek septum jantung. Mekanisme gizi buruk pada defek septum jantung bersifat rumit dan multifaktorial termasuk melibatkan beberapa faktor yang berinteraksi dalam suatu sistem yang kompleks seperti imunitas tubuh, ketidakseimbangan proses katabolik dan anabolik tubuh, dan neurohormonal.<sup>20</sup> Berikut terdapat beberapa faktor yang berkontribusi terjadinya gizi buruk pada anak dengan PJB seperti yang dapat dilihat pada Tabel 2.

Anak dengan defek septum jantung sering disertai asupan kalori yang tidak memadai, absorpsi makanan yang buruk serta kehilangan makanan yang berlebihan. Beberapa peneliti telah menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara asupan kalori yang tidak memadai dengan malnutrisi. Asupan kalori yang tidak memadai dapat terjadi ketika anak dengan defek septum jantung kehilangan nafsu makan mereka atau mungkin sekunder karena ketidakmampuan tubuh untuk memanfaatkan nutrisi untuk pertumbuhan karena anoksia, asidosis, malabsorpsi dan atau peningkatan kebutuhan nutrisi.

**Tabel 2. Mekanisme Yang Mendasari Gizi Buruk Pada Defek Septum Jantung** dikutip dari 21

<b>Mekanisme</b>	<b>Penyebab</b>
<i>Inadequate intake</i>	Nafsu makan buruk <i>Feeding difficulty</i> Infeksi saluran pernapasan Restriksi cairan Efek samping obat-obatan
Absorpsi buruk	Kongesti vena Aliran limfatik berkurang
<i>Increased loss</i>	Muntah yang berlebihan Diare Refluks gastroesofageal
<i>Increased demand</i>	<i>Energy expenditure</i> meningkat <i>Proporsi lean body mass</i> lebih besar <i>Catabolic state</i>
Potensi pertumbuhan kurang	Hormon IGF-1 kurang Hipoksemia kronik Toleransi glukosa buruk Level insulin serum rendah
Faktor ekstrakardiak	Anomali kromosom Sindrom genetik Penyakit sistemik kronik Problem psikososial

Anak – anak dengan defek septum jantung biasanya akan makan dengan cara sebagai berikut: beberapa menit mengisap dan menelan, diikuti dengan penurunan nafsu makan, meningkatnya laju pernapasan dan berkeringat. Anoreksia dan cepat kenyang dapat juga berhubungan dengan obat-obatan seperti diuretika. Hepatomegali yang terjadi sekunder karena gagal jantung kongestif memberikan tekanan

kompresif pada lambung sehingga mengurangi volume lambung dan meningkatkan potensi gastroesofageal refluks dan aspirasi. Selain itu, gagal jantung kongestif bertanggung jawab dengan terjadinya edema dan hipoksia usus yang mengakibatkan dismotilitas dan malabsorpsi.

Faktor lain yang mempengaruhi terjadinya malnutrisi pada anak dengan defek septum jantung adalah meningkatnya *energy expenditure* yang ditandai dengan meningkatnya *basal metabolic rate* (BMR) dan *resting energy expenditure* (REE). Peningkatan *energy expenditure* tersebut berkorelasi dengan ada atau tidaknya gagal jantung. Peningkatan *energy expenditure* pada anak dengan defek septum jantung umumnya dikaitkan dengan kerja jantung yang meningkat, kerja otot-otot pernapasan yang meningkat, efisiensi miokardial yang berkurang dan meningkatnya stimulasi sistem syaraf simpatetik.

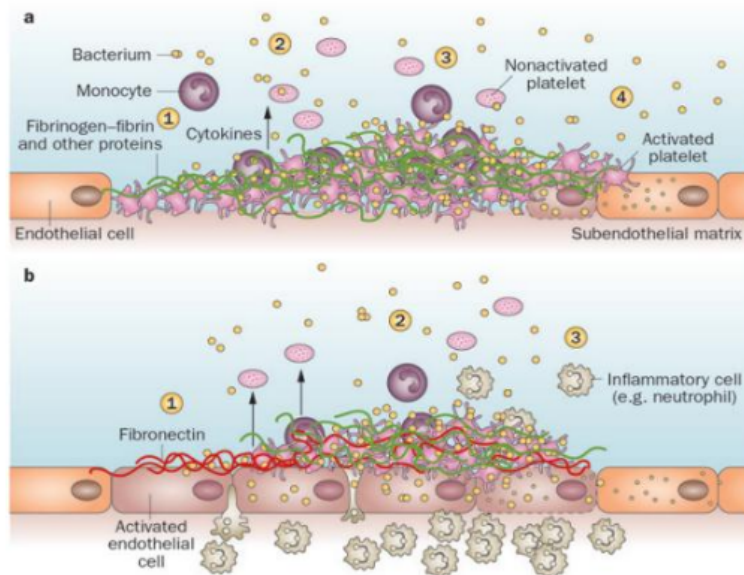
Disamping faktor –faktor yang telah disebutkan diatas, ternyata masih ada faktor lain yaitu faktor prenatal atau faktor ekstrakardiak yang mempunyai kontribusi besar menetapnya gagal tumbuh meskipun telah dilakukan koreksi terhadap kelainan jantung. Faktor prenatal atau faktor ekstrakardiak tersebut adalah kelainan kromosom, faktor intrauterin, dan berat badan lahir.

#### **4.4. Infektif Endokarditis**

Infektif endokarditis (IE) adalah infeksi endokardium dan/atau katup jantung yang melibatkan pembentukan trombus

(vegetasi), yang dapat merusak jaringan dan/atau katup endokardium.<sup>22</sup> IE adalah hasil dari serangkaian interaksi kompleks antara bakteri yang ditularkan melalui darah, kerusakan endotelium, fibrin, dan trombosit. IE sering dijumpai pada defek septum jantung.

Patogenesis IE dimulai dengan adanya *injury* pada endokardium yang bisa disebabkan oleh aliran turbulen akibat defek septum jantung.<sup>22</sup> Aliran darah turbulen yang melewati defek menyebabkan kerusakan permukaan endokardium. Kerusakan permukaan endokardium membuat permukaan endocardium terbuka dan terjadi perlekatan fibrin pada permukaan endometrium tersebut dan akan membentuk vegetasi yang awalnya steril, namun bila terjadi bakteremia atau penyebaran bakteri pada sirkulasi darah, maka bakteri dapat menempel, tumbuh dan berkembang pada vegetasi dan terjadilah IE seperti yang dapat dilihat pada Gambar 11.



**Gambar 11. Patogenesis Infektif endokarditis** dikutip dari<sup>22</sup>

Gejala klinis IE bervariasi tergantung mikroorganisme penyebab dan fase klinis perjalanan penyakit sebagai berikut:<sup>23</sup>

Fase sub akut : ditandai dengan demam ringan yang berkepanjangan dan keluhan nonspesifik termasuk kelelahan, artralgia, mialgia, penurunan berat badan, intoleransi olahraga, dan diaforesis

Fase akut: ditandai dengan demam tinggi dan tampak sakit berat. Gejala akut ini sering ditemukan pada pasien IE yang disebabkan oleh *S.aureus*. Mikroorganisme ini dapat menyebabkan kerusakan katup yang cepat, pembentukan abses, fenomena emboli, dan penurunan status hemodinamik yang progresif dengan cepat.

#### **4.5. *Recurrent Cough***

*Recurrent cough* ditandai dengan terjadinya batuk kering berulang yang berlangsung lebih dari 4 minggu dan sering memburuk saat beraktifitas, malam hari atau dini hari. Defek septum jantung merupakan faktor risiko untuk terjadinya *recurrent cough*. *Recurrent cough* yang terjadi pada defek septum jantung disebabkan kongesti pembuluh darah bronkus, sehingga terjadi edema dan penebalan bronkus. Meningkatkan aliran darah ke sirkulasi pulmonal akibat defek septum jantung membuat terjadinya stress injury pada pembuluh darah pulmonal yang memicu remodelling pembuluh darah paru dan penebalan dinding alveolus. alveoli sehingga terjadi penebalan alveoli.<sup>24</sup>

## **BAB V**

### **BIOMARKER**

#### **4.1 Biomarker Jantung**

Biomarker jantung merupakan alat bantu yang penting digunakan untuk penilaian diagnosis klinis, prognosis, kekambuhan, dan kemungkinan terapi penyakit jantung. Biomarker jantung menjadi indikator keadaan biologis dan dapat memprediksi kondisi patologis termasuk mendeteksi perubahan yang terjadi pada sel miokardium, menentukan kerusakan sel miokardium yang sudah terjadi, memprediksi respons faktor neurohumoral dan *cardiac remodeling* miokardium.<sup>25</sup>

Sebagian besar PJB memiliki perubahan hemodinamik spesifik sebagai dampak dari beban volume maupun beban tekanan yang berlebihan akibat kelainan anatomi yang ada. Kelainan hemodinamik tersebut menyebabkan aktivasi neurohormon, sitokin inflamasi, fibroblas, dan sel-sel endotel vaskular, yang berkontribusi terhadap perkembangan kondisi patologis jantung seperti hipertrofi, fibrosis, kerusakan sel jantung dan kematian.<sup>26</sup> Kadar biomarker jantung dapat memprediksi perubahan patologis tersebut dan memberikan informasi sel-sel miokardium yang mengalami “stress” akibat perubahan struktur maupun hemodinamik seperti yang dapat dilihat pada Tabel 3.

**Tabel 3. Jenis-jenis biomarker jantung**

<b>Kelompok</b>	<b>Subkelompok</b>	<b>Biomarker</b>
<i>Myocardial insult</i>	<i>Myocyte stretch</i>	ANP, BNP, NTproBNP, MRproANP, GDF-15, neuregulin
	<i>Myocardial injury</i>	Troponin T, Troponin I, hsTN, heart type fatty acid protein, myosin light-chain kinase I, creatinine kinase MB fraction
	<i>Oxidative stress</i>	Myeloperoxidase, MR-proADM, oxidized low-density lipoprotein, urinary biopyrrin, plasma malondialdehyde
Aktivasi neurohormonal	<i>Renin-angiotensin system</i>	Renin, Angiotensin II, Aldosteron, Norepinephrine, chromogranin A
	<i>Sympathetic nervous system</i>	Arginine vasopressin, Copeptin
	<i>Arginine vasopressin system</i>	Endothelin-1, big proET-1
	Endothelin	Chromogranin A dan B
<i>Remodeling miokardium</i>	Inflamasi	C-reactive protein, TNF alfa, Fas (APO-1), interleukins 1, 6, 18, sitokin, procalcitonin, adipokines, adiponectin
	Hipertropi / fibrosis	Soluble ST2, Galectin-3, matrix metalloproteinases collagen peptide

Meskipun banyak bermunculan biomarker baru, namun perkumpulan dokter jantung di Amerika (*The American college of Cardiology foundation/American Heart Association*) maupun Eropa (*European Society of Cardiology*) hanya merekomendasi beberapa biomarker saja. Biomarker *natriuretic peptide* yaitu *brain natriuretic peptide* (BNP) dan *N-terminal pro brain natriuretic peptide* (NTproBNP) serta



biomarker *myocardial injury* (Cardiac troponin T dan I) mendapat rekomendasi klas I untuk mendeteksi diagnosis kegagalan jantung, memprediksi prognosis dan menentukan tingkat keparahan kegagalan jantung sedangkan biomarker myocardial fibrosis (sST2 dan Galectin-3) hanya mendapat rekomendasi Iib. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pemeriksaan NTproBNP dengan cara *dried blood spot* (DBS) telah dapat mendeteksi secara akurat PJB pada bayi baru lahir. Berikut dapat dilihat pada Tabel 4. mekanisme kerja masing-masing biomarker dan dampak efek primer pada jantung

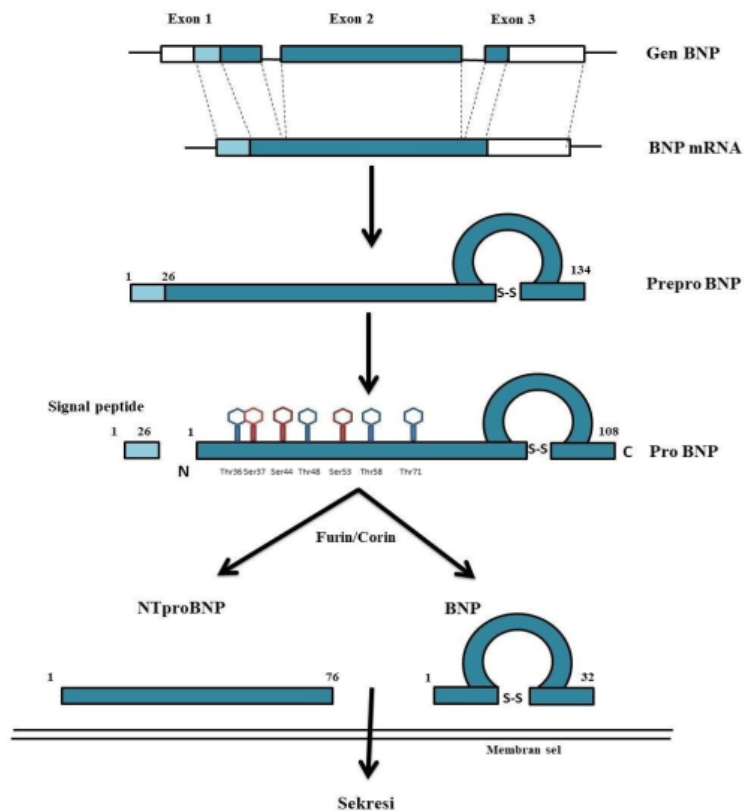
**Tabel 4. Gambaran umum beberapa biomarker jantung dan efek fisiologik**

Biomarker	Mekanisme Kerja	Efek primer
BNP NTproBNP	Mengaktifkan gugus Guanylyl cyclase-A intraseluler setelah mengikat NPR tipe A, B dan C	Meningkatkan diuresis, natriuresis, dan vasorelaksasi
Troponin	Melalui mekanisme apoptosis, infark dan mobilisasi troponin jantung	Anti-proliferasi dan anti-hipertrofi Mengatur kontraksi miosit
Soluble ST2	Setelah mengikat ke reseptor TL/IL-1, berinteraksi dengan IL-33	Anti-proliferasi dan anti hipertrofi
Galectin-3	Mediator makrofag	Proliferasi fibroblast, deposit

Biomarker BNP dan NTproBNP merupakan *cardiac strain biomarker* yang diproduksi berlebihan bila otot-otot jantung meregang. Biomarker ini ditemukan meningkat secara signifikan pada defek septum jantung. Peningkatan beban volume dan beban tekanan ventrikel yang terjadi akibat pirau defek septum jantung telah menimbulkan *mechanical stress* kardiomyosit sehingga memicu sintesis dan sekresi BNP dan NT-proBNP ke sirkulasi.<sup>27</sup>

BNP dan NTproBNP termasuk salah satu hormon natriuretic peptida yang disimpan dalam bentuk prohormon didalam granula nukleus kardiomyosit di atrium. Dalam keadaan normal dan jumlah terbatas disintesis dan disekresikan sebagai respons dari peningkatan mendadak tekanan akhir diastolik ventrikel kiri. Namun remodeling maladaptive dan regangan dinding ventrikel yang muncul akibat beban tekanan dan beban volume transmural akan menyebabkan sintesis dan sekresi terjadi di ventrikel.

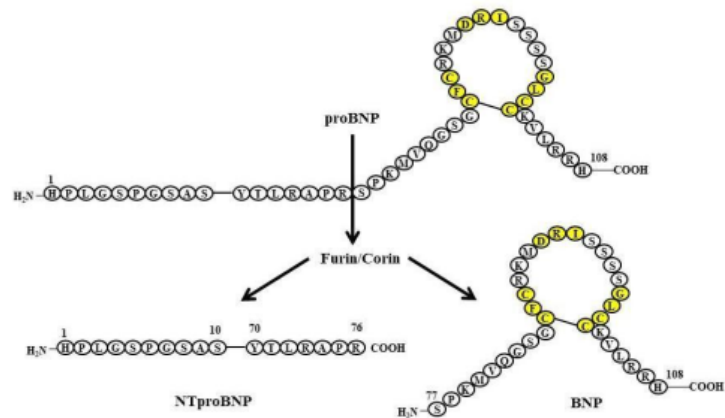
Sintesis dan sekresi BNP/NTproBNP terjadi melalui proses yang sangat kompleks dan belum semuanya dimengerti. Proses sintesis diawali dengan kode pada gen natriuretic peptide precursor B (gen NPPB) seperti yang dapat dilihat pada gambar 11.



**Gambar 12. Sintesis dan sekresi BNP dan NTproBNP di kardiomyosit** dikutip dari 27

Gen NPPB yaitu GeneID 4879, terletak pada kromosom 1p36.2 terdiri dari 3 ekson yaitu ekson 1 (5'-UTR, 26-aa signal peptide dan 15-aa proBNP *sequence*), ekson 2 (sebagian besar proBNP *sequence*), ekson 3 (terminal tyrosine dan 3'-UTR) dan 2 introns.<sup>28</sup> Beberapa kondisi seperti hipoksia jaringan, regangan pada dinding jantung akibat beban tekanan dan volume transmural yang berlebihan akan menginduksi transkripsi gen NPPB di retikulum endoplasma kardiomyosit. Hasil transkripsi gen NPPB selanjutnya ditranslasi menjadi 134 asam amino peptida

membentuk molekul PreproBNP.<sup>27</sup> Struktur molekul preproBNP terdiri dari 26 urutan signal asam amino peptida diikuti 108 asam amino yang membentuk struktur cincin dengan jembatan disulfida menghubungkan antara dua sistein. Rangkaian susunan asam amino yang membentuk struktur signal peptida dilepaskan sehingga hanya meninggalkan 108 susunan asam amino membentuk molekul proBNP. Sebelum dilepaskan kesirkulasi molekul proBNP post translasi mengalami O-glikosilasi di Thr36, Ser37, Ser44, Thr48, Ser53, Thr58 and Thr71 peptida.<sup>29</sup> Proses glikosilasi ini terjadi secara enzimatis oleh Furin dan atau Corin di apparatus Golgi sehingga molekul proBNP terpisah menjadi molekul proBNP glikosilat dan proBNP non glikosilat. Molekul proBNP non glikosilat mengalami pemisahan secara endoproteolitik di bagian posisi asam amino antara Arg76 dan Ser77 sehingga menghasilkan NT-proBNP 1-72 yang tidak aktif dan BNP 1-32 yang aktif.<sup>30</sup> Proses pemisahan ini juga dilakukan secara enzimatis oleh Furin atau Corin namun mekanisme pemisahannya masih belum jelas. Struktur proBNP sering kali sangat terlikosilasi di bagian terminal N khususnya pada bagian Thr48 dan atau Thr71 sehingga diduga O-glikosilat ikut mengatur sekresi BNP dan NTproBNP di sirkulasi darah perifer. Struktur susunan asam amino BNP dan NTproBNP yang disekresikan ke dalam sirkulasi darah dapat dilihat pada gambar 13.



**Gambar 13. Struktur susunan asam amino BNP dan NTproBNP**<sup>dikutip dari 27</sup>

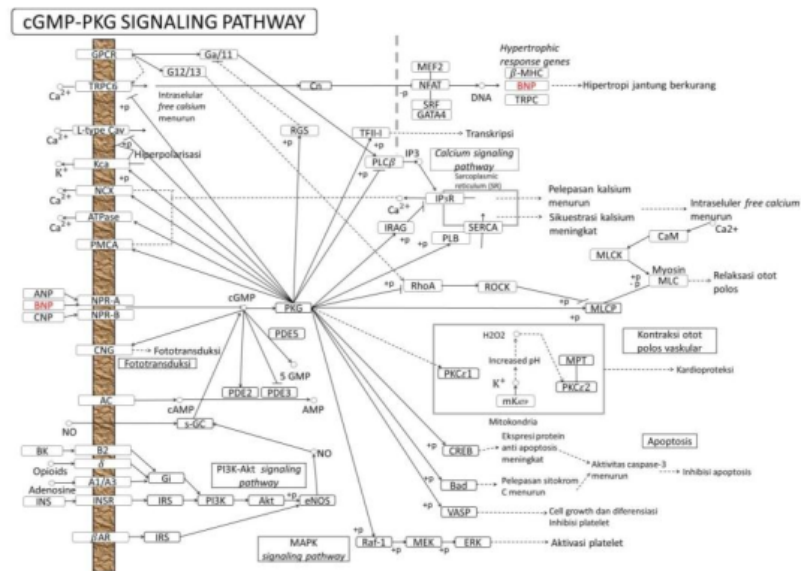
Tidak semua molekul proBNP mengalami perubahan bentuk non- glikosilat sebelum disekresikan dari sel kardiomiosit. Terdapat juga bentuk proBNP glikosilat (masih utuh) yang keluar dari sel kardiomiosit. Bentuk proBNP glikosilat (yang masih utuh) yang disekresikan dari kardiomiosit akan mengalami perubahan bentuk non-glikosilat dengan bantuan furin yang ada di sirkulasi.

BNP setelah disekresikan dari kardiomiosit akan berada disirkulasi dalam keadaan aktif berbeda halnya dengan NTproBNP. NTproBNP merupakan fragmen N terminal yang tidak aktif sehingga lebih stabil dalam darah. BNP dan yang ada disirkulasi menjalankan fungsinya setelah berikatan dengan *guanylyl cyclase linked NP receptor* yang terletak di transmembran sel.<sup>27</sup> Reseptor ini terdapat di jantung, otak,

ginjal, kelenjar adrenal, hepar, pankreas, vaskular, otot polos gastrointestinal, adiposit, kondrosit, fibroblast dan platelet.

Terdapat 3 NP receptor yang telah diidentifikasi yaitu *natriuretic peptide receptor-A* (NPRA), *receptor-B* (NPRB), dan *receptor-C* (NPRC).<sup>31</sup> Bagian ekstraseluler NPRA adalah daerah *ligand-binding* dan *membrane-spanning* sedangkan bagian intaseluler adalah *particulate Guanylyl cyclase (pGC)* dan cGMP-dependent protein kinase (PKG). Ikatan BNP pada reseptor NPRA telah memicu reseptor tersebut mengkatalisis konversi *guanosine triphosphate* (GTP) menjadi cGMP. Sebagai *intraseluler second messenger*, cGMP mengaktifkan PKG dan *phosphodiesterase* (PDE) untuk mengatur berbagai jalur termasuk *ion channels*, fosforilasi protein, *nuclear translocation* dan ekspresi gen yang semuanya memberikan efek fisiologik.<sup>27</sup>

Begitu terjadi ikatan BNP dan NTproBNP dengan *guanylyl cyclase linked NP receptor A* (NPRA) maka akan terjadi efek fisiologik berupa natriuresis, vasorelaksasi vaskular, supresi hipertropi/fibrosis, sistem renin-angiotensin-aldosteron dihambat dan memberi dampak protektif metabolik. Mekanisme efek fisiologik yang terjadi akibat ikatan BNP pada reseptor NPRA sangatlah kompleks dan masih belum semuanya jelas. Pada gambar 14 dapat dilihat *cGMP- PKG signaling pathway* BNP serta efek fisiologik yang ditimbulkan setelah berikatan dengan reseptor NPRA.



**Gambar 14. cGMP-PKG signaling pathway BNP dan efek fisiologik**

Pada keadaan normal sel kardiomiosit ventrikel memproduksi BNP dan NT-proBNP dalam jumlah yang terbatas sebagai respons terhadap kenaikan mendadak tekanan sistolik akhir ventrikel. Namun beban volume atau beban tekanan yang berlebihan pada defek septum jantung menyebabkan *volume overload* ventrikel sehingga menimbulkan regangan kardiomiosit. Regangan kardiomiosit menyebabkan *mechanical stress* sehingga menstimulasi sekresi BNP dan NT-proBNP dari kardiomiosit berlebihan. Stimulasi sekresi BNP dan NT-proBNP dapat juga terjadi karena hipertropi ventrikel, sitokin dan hipoksia.<sup>33</sup> Makin tinggi kadar BNP dan NT-proBNP menunjukkan makin besar

regangan pada kardiomyosit. Perubahan yang disebabkan *strain/stretch* miokardium dapat ditunjukkan dengan pemeriksaan biomarker tersebut. Oleh karena itu pemeriksaan BNP dan NTproBNP penting dilakukan sebagai biomarker *strain/stretch* miokardium akibat beban tekanan dan volume berlebihan yang terjadi pada PJB.



## **BAB VI**

### **DIAGNOSIS**

Untuk menegakkan diagnosis defek septum jantung berbagai cara dilakukan yaitu anamnesis, pemeriksaan fisis dengan auskultasi jantung, foto toraks, elektrokardiogram (EKG), kateterisasi jantung, serta ekokardiogram.

Anamnesis untuk deteksi defek septum jantung dilakukan untuk menggali informasi mengenai tanda dan gejala seperti *fatigue*, dispnu, *shortness of breath*, berkeringat, *problem of feeding*, berat badan kurang, serta batuk berulang. Meskipun tanda dan gejala tersebut mengarah ke diagnosis defek septum jantung, namun hanya mengandalkan anamnesis ini saja diagnosis defek septum jantung sering kurang akurat. Untuk itu perlu dilakukan pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang untuk mendukung diagnosis defek septum jantung. Temuan penting dari pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang sebagai berikut:<sup>8,11,12</sup>

#### **6.1. Defek Septum Atrium**

##### **6.1.1. Pemeriksaan Fisik**

BJ I-normal, BJ II wide fixed splitt

Murmur sistolik di sela iga 2 linea sternalis kiri. Pada defek yang besar terdapat murmur mid diastolik di bagian bawah garis sternal kiri.

### **6.1.2. EKG**

Defek kecil : Normal

Defek sedang sampai besar : aksis jantung ke kanan dan hipertropi ventrikel kanan, terdapat *incomplete right bundle branch block (IRBB)*.

### **6.1.3. Fototoraks**

Defek kecil : Normal

Defek sedang sampai besar : Kardiomegali dengan corakan vaskular paru meningkat

## **6.2. Defek Septum Ventrikel**

### **6.2.1. Pemeriksaan fisik**

BJ I-II normal, murmur holosistolik. Pada defek yang besar dapat terdengar juga murmur mid-diastolik di apeks

### **6.2.2 EKG**

Defek kecil : normal

Defek sedang sampai besar : Hipertropi ventrikel kiri kadang disertai dengan pembesaran atrium kiri

### **6.2.3. Fototoraks**

Defek kecil : normal

Defek sedang sampai besar: kardiomegali dengan corakan vaskular paru meningkat

### **6.3. Defek Septum Atrioventrikular**

#### **6.3.1. Pemeriksaan Fisik**

BJ I mengeras, BJ II wide fixed splitt, murmur holosistolik di tepi kiri sternum bawah dan diapeks.

#### **6.3.2. EKG**

Deviasi aksis ke kiri, hipertropi atrium kiri dan kanan, hipertropi ventrikel kanan dan mungkin hipertropi ventrikel kiri

#### **6.3.3. Fototoraks**

Kardiomegali dengan corakan vaskular meningkat

Meskipun beberapa pemeriksaan penunjang diatas dapat membantu untuk menegakkan diagnosis, namun untuk konfirmasi perlu dilakukan pemeriksaan ekokardiogram yang merupakan baku emas untuk menegakkan adanya defek septum jantung.<sup>34</sup> Pemeriksaan ini memiliki peran sentral dalam diagnosis dan manajemen penyakit kardiovaskular. Pemeriksaan tersebut mampu untuk mengevaluasi struktur, fungsi jantung serta pembuluh darah.

## **BAB VI**

### **SIMPULAN DAN PENUTUP**

Defek septum ventrikel merupakan kelainan yang ditandai dengan adanya defek pada septum atrium, ventrikel atau pada kedua septum atrium maupun ventrikel. Lokasi defek yang berbeda, ukuran defek yang bervariasi, usia serta resistensi relatif aliran darah ke sirkulasi pulmonal menyebabkan hemodinamik yang berbeda dan manifestasi klinis pun akan berbeda. Komplikasi akan terjadi pada kasus dengan defek yang berat dan terlambat. Dengan mengenali lebih dalam mengenai defek septum jantung maka diagnosis dini dapat segera ditegakkan sehingga tatalaksana defek septum jantung menjadi lebih baik.

### **Daftar Pustaka**

1. Puri K, Allen HD, Qureshi AM. Congenital Heart Disease. *Pediatr Rev.* 2017;38(10):471–86.
2. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: Updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019;48(2):455–63.
3. Rao PS. Management of Congenital Heart Disease : State of the Art ; Part I — ACYANOTIC Heart Defects. *Child.* 2019;6(3):42 doi:10.3390/children 6030042.
4. Rao PS. Management of Congenital Heart Disease : State of the Art — Part II — Cyanotic Heart Defects. *Child.* 2019;6 (4):p11.E54 doi:10.3340/children 6040054.
5. Altman ACA. Identifying newborns with critical congenital heart disease. *UptoDate.* 2020;1–41.
6. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet [Internet].* 2014;6736(13). Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62145-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62145-5)
7. Penny DJ, Iii GWV. Ventricular septal defect. *Lancet [Internet].* 2011;377(9771):1103–12. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61339-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61339-6)
8. Fleishman, Tugertimur. Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis of atrioventricular (AV) canal defects. *Uptodate.* 2020;21:1–38.
9. Backer CL, Eltayeb O, Mongé MC, Mazwi ML, Costello JM. Shunt Lesions Part I: Patent Ductus Arteriosus,

Atrial Septal Defect, Ventricular Septal Defect, and Atrioventricular Septal Defect. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8):S302-9.

10. Gloan L Le, Legendre A, Iserin L, Ladouceur M. Pathophysiology and natural history of atrial septal defect. *J Thorac Dis*. 2018;10(24):S2854-63.
11. Fulton DR SS. Isolated ventricular septal defects in infants and children: Anatomy, clinical features, and diagnosis - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 2020 Feb 13]. p. 1–26. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/isolated-ventricular-septal-defects-in-infants-and-children-anatomy-clinical-features-and-diagnosis/print?search=patofiphysiology of ventricular septal defect&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&di](https://www.uptodate.com/contents/isolated-ventricular-septal-defects-in-infants-and-children-anatomy-clinical-features-and-diagnosis/print?search=patofiphysiology%20of%20ventricular%20septal%20defect&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&di)
12. Vick AGW, Bezold LI. Isolated atrial septal defects ( ASDs ) in children : Classification , clinical features , and diagnosis. *UptoDate*. 2020;1–27.
13. Albakri A. Heart failure in congenital heart disease : A review of clinical status and meta-analysis of diagnostic value of serum natriuretic peptides , and medical and device therapies. *Med Clin Arch*. 2018;2(4):1–17.
14. Zhang Y, Bauersachs J, Langer HF. Immune mechanisms in heart failure. *Eur J Hear Fail*. 2017;19(11):1379–89.
15. Azzam ZS. Involvement of Cytokines in the

- Pathogenesis of Salt and Water Imbalance in Congestive Heart Failure. *Front Immunol.* 2017;8:1–13.
16. Piek A, de Boer RA, Silljé HHW. The fibrosis-cell death axis in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21(2):199–211.
  17. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(1):62–9.
  18. Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: A review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(8):1295–300.
  19. Pascall E, Tulloh R. Pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Futur Cardiol.* 2018;14(4):343–53.
  20. Medoff-Cooper B, Ravishankar C. Nutrition and growth in congenital heart disease: a challenge in children. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28(2):122–9.
  21. Forchielli ML, McColl R, Walker WA, Lo C. Children with Congenital Heart Disease: A Nutrition Challenge. *Nutr Rev.* 1994;52(10):348–53.
  22. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2:1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.59>
  23. Yang E, Frazee BW. Infective Endocarditis. *Emerg Med*

- Clin North Am [Internet]. 2018;36(4):645–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.06.002>
24. Feng BW, He CY, Liu XQ, Chen YS, He SR. Effect of congenital heart disease on the recurrence of cough variant asthma in children. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):1–9.
  25. Piek A, Du W, de Boer RA, Silljé HHW. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2018;55(4):246–63. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1460576>
  26. Upadhyay RK. Emerging Biomarkers of Congenital Heart Diseases and Disorders. *J Stem Cell Res Ther.* 2016;1(3):108–15.
  27. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng.* 2018;12(1):1–21.
  28. Nagai-Okatani C, Kangawa K, Minamino N. Three molecular forms of atrial natriuretic peptides: quantitative analysis and biological characterization. *J Pept Sci.* 2017;23(7–8):486–95.
  29. Parcha V, Arora P. Glycosylation of natriuretic peptides in obese heart failure: mechanistic insights. *Ann Transl Med.* 2019;7(22):1–6.
  30. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart.



Peptides [Internet]. 2019;111:18–25. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>

31. Pandey KN. Genetic Ablation and Guanylyl Cyclase/Natriuretic Peptide Receptor-A: Impact on the Pathophysiology of Cardiovascular Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):1–21.
32. Kanehisa M, Goto S. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):27–30.
33. McKie PM, Burnett JC. NT-proBNP: The Gold Standard Biomarker in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2437–9.
34. Mcleod G, Shum K, Gupta T, Chakravorty S, Kachur S, Bienvenu L, et al. Echocardiography in Congenital Heart Disease. *Progr Cardiovasc Dis* [Internet]. 2018;61:468–75. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.11.004>

# Buku Defek Septum Jantung

---

## ORIGINALITY REPORT

---

8%

SIMILARITY INDEX

7%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

1%

STUDENT PAPERS

---

## MATCH ALL SOURCES (ONLY SELECTED SOURCE PRINTED)

---

2%

★ rudi07haryanto.blogspot.com

Internet Source

---

Exclude quotes  On

Exclude matches  < 1%

Exclude bibliography  On