

TESIS

**HUBUNGAN KADAR SERUM
MYELOPEROKSIDASE DENGAN KEPARAHAN
GAGAL JANTUNG PADA ANAK**



**Oleh
Ratih Kumala Sari
NIM. 011728116311**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS
HUBUNGAN KADAR SERUM
MYELOPEROKSIDASE DENGAN KEPARAHAN
GAGAL JANTUNG PADA ANAK

Oleh
Ratih Kumala Sari
NIM. 011728116311

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022

TESIS

**HUBUNGAN KADAR SERUM
MYELOPEROKSIDASE DENGAN KEPARAHAN
GAGAL JANTUNG PADA ANAK**

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

**Oleh
Ratih Kumala Sari
NIM. 011728116311**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

HALAMAN PERSETUJUAN

**HUBUNGAN KADAR SERUM MYELOPEROKSIDASE DENGAN
KEPARAHAN GAGAL JANTUNG PADA ANAK**

Oleh :
Pembimbing Utama



Dr. Mahrus A Rahman, dr., SpA(K)
NIP. 195912131988021001

Pembimbing Kedua



Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M.Kes
NIP. 196209291990022003

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga



Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K)
NIP. 196502271990031010

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini diajukan oleh :

Nama : Ratih Kumala Sari
NIM : 011728116311
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Judul : Hubungan Kadar Serum Myeloperoksidase dengan
Keparahan Gagal Jantung pada Anak

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA pada tanggal 20 Juni 2022

PANITIA PENGUJI

Ketua : Dr. Alpha Fardah Athiyyah, dr., Sp.A(K)
Anggota : 1. Dr. Mahrus A. Rahman, dr., SpA(K)
2. Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M.Kes
3. Dr. Anang Endaryanto, dr., Sp.A(K)
4. Prof. Dr. Yudi Her Oktaviono, dr., Sp.JP (K)., M.M

Ditetapkan dengan Surat Keputusan Dekan
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Tesis

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ratih Kumala Sari
NIM : 011728116311
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Judul Tesis : Hubungan Kadar Serum Myeloperoksidase dengan
Keparahan Gagal Jantung pada Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) dan bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiarism*) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik. Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 7 Juni 2022



Ratih Kumala Sari, dr

KATA PENGANTAR

Myeloperoksidase (MPO) adalah enzim yang berada di dalam lekosit, bagian dari kaskade *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Puggia *et al.*, 2018). Inflamasi memiliki peran utama dalam merespon *injury* jantung yang merupakan awal proses terjadinya gagal jantung. Inflamasi kronik memiliki peran terhadap patofisiologi gagal jantung pada anak. Terjadinya remodeling miokardium, disfungsi endotel, dan kerusakan vaskuler perifer. MPO merupakan enzim yang dihasilkan oleh neutrofil dan monosit yang memiliki kemampuan menginduksi kerusakan oksidatif jaringan. MPO berhubungan dengan aktivasi dan pembentukan lekosit secara terus menerus pada sel yang infark. Semakin lama, hal ini mempotensiasi terjadinya *cascade* inflamasi. Pada waktu yang sama, produk oksidasi MPO (hipoklorit) mengaktifasi enzim proteolitik dan memecah matriks ekstraseluler sehingga menghasilkan *remodeling* ventrikel yang merugikan sehingga jatuh pada kondisi gagal jantung.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam menyelesaikan program studi Ilmu Kedokteran Klinik jenjang magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Studi ini nanti diharapkan dapat menjadi pionir untuk mengeksplorasi lebih dalam terkait myeloperoksidase pada anak dengan penyakit jantung bawaan maupun jenis penyakit jantung lainnya. Penelitian ini sudah seoptimal mungkin dilakukan dan menjadikan karya ilmiah dengan baik, namun masih banyak kekurangan sehingga saran dan kritik yang bersifat konstruktif akan diterima dengan senang hati guna perbaikan.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan berkat dan hikmat sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul “**HUBUNGAN KADAR SERUM MYELOPEROKSIDASE DENGAN KEPARAHAN GAGAL JANTUNG PADA ANAK**” sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Terimakasih tak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya saya haturkan kepada kedua guru saya, pembimbing **Dr. Mahrus A Rahman, dr., Sp.A(K)** dan **Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M.Kes**, yang telah mengorbankan waktu dan tenaganya untuk membimbing saya dengan penuh kesabaran dan kesungguhan membekali dan mengarahkan saya sejak pembuatan naskah usulan penelitian hingga penyelesaian tesis ini dan Bu **Atika, S.Si., M.Si**, selaku pembimbing statistik.

Pada kesempatan ini, saya juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan **Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU (K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sebelumnya yang telah memberikan kesempatan saya menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., SpBS(K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Harsono, dr., MPH.**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sebelumnya yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan serta memberikan kemudahan dalam melakukan penelitian.
3. **Muhammad Faizi, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh pendidikan dan

memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak serta atas bimbingan dan arahnya selama saya mengikuti masa pendidikan.

4. **Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K)** selaku Ketua Program Studi Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan **Dr. Aditiawarman, dr., SpOG(K)** selaku Ketua Program Studi Kedokteran Klinik Jenjang Magister sebelumnya, yang senantiasa membimbing dan mendorong saya sejak awal naskah usulan penelitian hingga tesis ini dapat diselesaikan.
5. **Dr. Retno Asih Setyoningrum, dr., SpA(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya **Dr. Mahrus A. Rahman, dr., Sp.A(K)**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan saya untuk belajar dan membimbing saya dalam menempuh pendidikan dan memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
6. **Taufiq Hidayat, dr., SpA(K)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak dan **Dwiyanti Puspitasari, dr., SpA(K),DTM&H, MCTM(TP)** selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak periode sebelumnya atas segala bimbingan selama saya mengikuti pendidikan keahlian.
7. **Prof. Dr. I Dewa Gede Ugrasena, dr., SpA(K)**, selaku Kepala Instalasi Rawat Inap (IRNA) Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk merawat pasien di IRNA Anak RSUD Dr. Soetomo serta membimbing dalam memperdalam pengetahuan di bidang Ilmu Kesehatan Anak.
8. **Dr. Bagus Setyoboedi, dr., SpA(K)** selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan **Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K)** selaku Koordinator Penelitian dan Pengembangan Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr.

Soetomo Surabaya sebelumnya, yang telah mendukung konsep penelitian ini sehingga tesis ini dapat terwujud serta saran dan kritik untuk perbaikan.

9. **Dr. Mahrus A Rahman, dr.,SpA(K), Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M.Kes, Dr. Alpha Fardah Athiyyah, dr., Sp.A(K), Dr. Anang Endaryanto, dr.,SpA(K), dan Prof. Dr. Yudi Her Oktaviano, dr., Sp.JP (K)., M.M** selaku tim penguji atas masukan, saran, dan kritik yang sangat berharga dalam penyusunan tesis ini.
10. **Dr. Tarmono, dr., SpU(K)**, selaku ketua Komite Koordinasi Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo yang telah memberikan saya kesempatan dan fasilitas selama masa pendidikan.
11. **Ira Dharmawati, dr., SpA(K)**, selaku dosen wali yang telah banyak membantu, mengarahkan, serta memotivasi saya selama menjalani pendidikan.
12. **Seluruh staf pengajar** di Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah membimbing dan membantu saya dalam menyelesaikan masa pendidikan.
13. Yang sangat saya cintai dan hormati, kedua orang tua saya bapak **Suroyo, drs** dan mama **Eny Setiyarsih, dra**, mertua saya, bapak **Pujianto Sutarjo, SE** dan ibu **Endah Dwi Wismayati, SE**, suami tercinta saya **Wahyudi Putra Pujianto, dr.** dan kedua buah hati tercinta **Faizan Afiq Muhammad** dan **Muhammad Zaid Al Fatih**, kakak saya **Retno Palupi Suraeni, SE** dan kakak ipar saya **Aris Setiawan, SE**, serta seluruh keluarga besar yang tidak dapat saya sebut satu persatu. Saya sangat bersyukur memiliki keluarga yang senantiasa memberikan dukungan, cinta kasih, dan doa agar saya diberikan kelancaran dan kemudahan sehingga dapat menyelesaikan pendidikan ini.
14. **Seluruh rekan sejawat PPDS Ilmu Kesehatan Anak** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, terlebih utama, rekan PPDS *EvoDevo (BlackPink)* seangkatan saya: **Luh Ayu Asri Wijani, dr.,SpA., MKed.Klin, Rahma Ira Mustikasari, dr., SpA., MKed.Klin, Suhasta Nova, dr., SpA., MKed.Klin, Adkhiatul Muslihatin (Iid), dr.,**

Fatimah Arief, dr., Adehya Nararia Anindita (Ades), dr., Rifah Zafarani Soumena, dr., Savitri Kuntari, dr., Diah Budiarti, dr., dan Azaria Amelia Adam, dr., yang telah menemani dalam suka duka menempuh pendidikan magister dan spesialis anak. Atas semua dukungan, bantuan, dan semangat kebersamaan yang membuat kita kuat dan mampu menjalani semua rintangan dalam proses pendidikan spesialis ini.

15. **Seluruh paramedis dan karyawan/ti** di Instalasi Rawat Jalan, Instalasi Rawat Inap, Instalasi Rawat Darurat yang telah membantu saya selama menempuh pendidikan.
16. **Seluruh staf karyawan/ti dan sekretaris divisi serta bagian Pendidikan** di lingkungan Departemen/KSM Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas segala bantuan dan kerjasama selama masa pendidikan.
17. **Seluruh pasien beserta orang tua dan keluarganya,** yang terlibat dalam penelitian ini dan telah memberikan sumbangsih besar bagi penelitian ini dan ilmu kedokteran.
18. Serta semua pihak yang telah membantu sampai lulus masa pendidikan yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran dan pada akhirnya bermanfaat bagi kesehatan anak-anak Indonesia. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmatnya kepada kita semua.

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ratih Kumala Sari, dr.
NIM : 011728116311
Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Minat Studi Ilmu Kesehatan Anak
Departemen : Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Hubungan Kadar Serum Myeloperoksidase dengan Keparahan Gagal Jantung pada Anak

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis / pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Surabaya

Pada 07 Juni 2022

Yang menyatakan,


Ratih Kumala Sari, dr.

RINGKASAN

**HUBUNGAN KADAR SERUM MYELOPEROKSIDASE DENGAN
KEPARAHAN GAGAL JANTUNG PADA ANAK**

Ratih Kumala Sari

Gagal jantung pada anak merupakan masalah kesehatan utama yang menjadi perhatian global saat ini. Penyebab dan mekanisme gagal jantung pada anak dan dewasa berbeda signifikan. Studi terbaru menyebutkan adanya peran inflamasi dan stres oksidatif pada patofisiologi gagal jantung. Dikatakan bahwa stres oksidatif merupakan bagian penting dalam perkembangan patologi jantung. Risiko gagal jantung sebesar lebih dari 100 kali lipat ditemukan pada pasien dengan penyakit jantung bawaan utamanya tipe asianotik pirau kiri ke kanan. Inflamasi kronik memiliki peran dalam patofisiologi gagal jantung, meliputi remodeling miokardium, disfungsi endotel, dan kerusakan vaskuler perifer. Inflamasi yang masif menyebabkan ketidakseimbangan status redoks sehingga menghasilkan banyak Reactive Oxygen Species (ROS). Myeloperoksidase (MPO) merupakan enzim yang berada di dalam lekosit, bagian dari kaskade ROS. Beberapa studi menyebutkan bahwa terdapat peningkatan kadar plasma MPO pada pasien dengan gagal jantung dan berhubungan dengan perburukan penyakit. Mekanisme dan peran MPO pada gagal jantung pada anak belum banyak diteliti.

Pada studi ini, peneliti termotivasi untuk meneliti kadar serum MPO dan hubungannya dengan keparahan gagal jantung pada anak. Penelitian ini adalah jenis penelitian observasional analitik dengan desain penelitian potong lintang yang dilakukan di Poli Pusat Pelayanan Jantung Terpadu (PPJT) Anak dan Instalasi Rawat Inap Anak (IRNA) RSUD Dr. Soetomo Surabaya mulai bulan Oktober sampai Desember 2021. Penentuan kadar MPO secara kuantitatif dilakukan menggunakan pemeriksaan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit tipe sandwich sesuai dengan protokol manufaktur dengan merk abbexa®, Human Myeloperoxidase ELISA Kit dan penegakan diagnosis gagal jantung menggunakan Pediatric Heart Failure Score.

Total sampel pada penelitian ini yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 21 subjek dengan 5 subjek dengan PJB asianotik pirau kiri ke kanan tidak gagal jantung, 10 dengan gagal jantung ringan, dan 6 dengan gagal jantung sedang. Jenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki dengan median usia 93 bulan. Jenis PJB asianotik pirau kiri ke kanan terbanyak adalah VSD, diikuti oleh PDA dan ASD. Variabel MPO dengan data berupa numerik dilakukan uji normalitas data terlebih dahulu dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk. Tidak didapatkan perbedaan kadar serum MPO pada subjek anak dengan PJB asianotik dan gagal jantung dengan subjek anak dengan PJB asianotik tanpa gagal jantung ($p=0,483$). Median kadar serum MPO pada anak PJB asianotik tanpa gagal jantung adalah sebesar 27,6 (3,3-68,4) pg/ml, sedangkan pada anak PJB asianotik dengan gagal jantung adalah sebesar 36,25 (7,3-390) pg/ml. Pada uji multivariat menggunakan Kruskal Wallis test untuk melihat perbedaan kadar serum MPO dengan derajat gagal jantung pada anak, tidak didapatkan perbedaan signifikan nilai kadar serum MPO pada anak dengan PJB asianotik yang dibedakan

berdasarkan derajat keparahan gagal jantung ($p=0,620$). Tidak didapatkan hubungan antara kadar serum MPO dengan keparahan gagal jantung pada anak ($p=0,886$).

Penelitian tentang MPO pada anak dengan PJB asianotik belum ada sebelumnya. Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi peneliti untuk melakukan studi lebih dalam terkait kadar serum MPO pada anak dengan PJB. Studi ini menjadi dasar nilai MPO pada anak dengan PJB asianotik tanpa gagal jantung dengan anak dengan PJB asianotik dan gagal jantung.

SUMMARY

**CORRELATION BETWEEN SERUM MYELOPEROXIDASE WITH
THE SEVERITY OF HEART FAILURE IN CHILDREN**

Ratih Kumala Sari

Heart failure in children is a global major health problem nowadays. The etiologies and mechanisms of heart failure in children and adults is significantly different. Recent studies suggest the role of inflammation and oxidative stress in the pathophysiology of heart failure. Oxidative stress is an important part in the development of cardiac pathology. A more than 100-fold risk of heart failure was found in children with Congenital Heart Disease (CHD), primarily the acyanotic type of left to right shunt. Chronic inflammation as an important role in the pathophysiology of heart failure, including myocardial remodeling, endothelial dysfunction, and peripheral vascular damage. Massive inflammation causes an imbalance of redox status resulting in many Reactive Oxygen Species (ROS). Myeloperoxidase (MPO) is an enzyme presenting in leukocytes, part of the ROS cascade. Several studies suggest that increasing of plasma MPO level in patient with heart failure is associated with the worsening of the disease. The mechanism and role of MPO in children with heart failure has not been widely studied.

In this study, authors were motivated to investigate serum MPO level and its correlation with the severity of heart failure in children. This research is an analytic observational study with cross sectional design conducted at Pediatric Pusat Pelayanan Jantung Terpadu (PPJT) and pediatric ward RSUD Dr Soetomo Surabaya during October to December 2021. Quantitative determination of MPO levels was examined by using sandwich-type enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kit according to the manufacturing protocol with the Abbexa® brand. Pediatric Heart Failure Score was employed to diagnose heart failure in children.

The total samples in this study which met the inclusion criteria were 21 subjects, consists of 5 subjects with left to right shunt acyanotic CHD without heart failure, 10 subjects with mild heart failure, and 6 subjects with moderate heart failure. Girls were more frequent than boys with a median age of 93 months old. The most common type of left to right shunt acyanotic CHD was VSD, followed by PDA and ASD. The MPO variables was numeric data. Normality data test was performed by Saphiro-Wilk test. There was no significantly differences between MPO levels in pediatric subjects with acyanotic CHD and heart failure with children subjects with acyanotic CHD without heart failure ($p=0.483$). The value of serum MPO levels in acyanotic CHD without heart failure was 27.6 (3.3-68.4) pg/ml, while in acyanotic CHD with heart failure was 36.25 (7.3-390) pg/ml. In the multivariate test using Kruskal Wallis test, there was no differences in the value of serum MPO level in children with acyanotic CHD which was distinguished by the severity of heart failure ($p=0.620$). There was no correlation between serum MPO levels with the severity of heart failure in children ($p=0.886$).

No recent studies about MPO in children with acyanotic CHD. This research is expected to be the basis for researchers to conduct comprehensively studies related to serum MPO levels in children with CHD. This study presents the base of MPO value in children with acyanotic CHD with and without heart failure.

HUBUNGAN KADAR SERUM MYELOPEROKSIDASE DENGAN KEPARAHAN GAGAL JANTUNG PADA ANAK

Ratih Kumala Sari¹, Mahrus A Rahman¹, Gwenny Ichsan Prabowo²,
Alpha Fardah Athiyyah¹, Anang Endryanto¹, Yudi Her Oktaviano³

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, RSUD Dr Soetomo, Surabaya, Indonesia ²Departemen Ilmu Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, RSUD Dr Soetomo, Surabaya, Indonesia

³Departemen Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, RSUD Dr Soetomo, Surabaya, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Gagal jantung pada anak merupakan masalah kesehatan utama global. Penyakit Jantung Bawaan (PJB) salah satu penyebab gagal jantung terbanyak pada anak. Inflamasi berperan pada proses gagal jantung. Myeloperoksidase (MPO) termasuk dalam kaskade inflamasi.

Tujuan: Menganalisis hubungan antara kadar serum MPO dengan keparahan gagal jantung pada anak.

Metode: Studi analitik observasional dengan desain potong lintang yang dilakukan pada anak usia 1 bulan-18 tahun dengan PJB asianotik pirau kiri ke kanan dengan gagal jantung dan yang tidak gagal jantung di poli PPJT anak dan IRNA RSUD Dr Soetomo Surabaya selama Oktober sampai Desember 2021. Analisis univariat menggunakan *chi square*. Analisis bivariat menggunakan *Mann Whitney test*. *Kruskal Wallis test* digunakan untuk analisis. Uji korelasi menggunakan koefisien korelasi *Spearman's test* dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

Hasil: Sejumlah 21 subjek memenuhi kriteria inklusi dengan 71,4% perempuan. Median usia adalah 93 bulan. Jenis PJB asianotik pirau kiri ke kanan terbanyak adalah VSD, diikuti oleh PDA dan ASD. Gizi kurang didapatkan 42,9% dan terdapat 1 subjek dengan gizi lebih. Terdapat 23,8% subjek tidak gagal jantung. Gagal jantung ringan sebanyak 48% dan 28% adalah gagal jantung sedang. Median nilai kadar serum MPO pada anak PJB asianotik tanpa gagal jantung adalah sebesar 27,6 (3,3-68,4) pg/ml, sedangkan pada anak PJB asianotik dengan gagal jantung adalah sebesar 36,25 (7,3-390) pg/ml. tidak didapatkan perbedaan signifikan nilai kadar serum MPO pada anak dengan PJB asianotik yang dibedakan berdasarkan derajat keparahan gagal jantung ($p = 0,620$). Tidak didapatkan hubungan antara kadar serum MPO dengan keparahan gagal jantung pada anak ($p = 0,886$).

Kesimpulan: Tidak didapatkan hubungan kadar serum MPO dengan keparahan gagal jantung pada anak.

Kata kunci: myeloperoksidase, gagal jantung, PJB asianotik, anak

CORRELATION BETWEEN SERUM MYELOPEROXIDASE WITH THE SEVERITY OF HEART FAILURE IN CHILDREN

Ratih Kumala Sari¹, Mahrus A Rahman¹, Gwenny Ichsan Prabowo²,
Alpha Fardah Athiyyah¹, Anang Endryanto¹, Yudi Her Oktaviano³

¹Child Health Department, Medical Faculty, Universitas Airlangga, Dr Soetomo
Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

²Biochemistry Department, Medical Faculty, Universitas Airlangga, Dr Soetomo
Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

³Cardiovascular Department, Medical Faculty, Universitas Airlangga, Dr Soetomo
Academic Hospital, Surabaya, Indonesia

ABSTRACT

Background: Heart failure in children is a global major health problem. Congenital Heart Disease (CHD) is one of the etiology of heart failure in children. Inflammation is an important role in pathophysiology of heart failure. Myeloperoxidase (MPO) included to the inflammation cascade.

Objective: to analyze correlation between serum MPO with the severity of heart failure in children.

Methods: This observational analytic study with cross sectional study design was conducted on children aged 1 month-18 years with an acyanotic CHD left to right shunt with or without heart failure at Pediatric Pusat Pelayanan Jantung Terpadu (PPJT) and pediatric ward RSUD Dr Soetomo Surabaya during October to December 2021. Univariate analysis used *chi square*. Bivariate analysis used Mann Whitney test. Kruskal Wallis test employed to multivariate analysis. Correlation test used *Spearman's test* correlation coefficient with significance value was $p < 0.05$.

Results: A total of 21 subjects met inclusion criteria, with 71,4% was girl. Median age was 93 months old. The most common type of left to right shunt acyanotic CHD was VSD, followed by PDA and ASD. There were 42.9% subjects in moderate malnutrition and 1 subject was overweight. Moderate heart failure was in 28% of subjects and 48% of subjects were mild heart failure. There were 23.8% of subjects without heart failure. The median value of serum MPO levels in acyanotic CHD without heart failure was 27.6 (3.3-68.4) pg/ml, while in acyanotic CHD with heart failure was 36.25 (7.3-390) pg/ml. There was no differences in the value of serum MPO level in children with acyanotic CHD which was distinguished by the severity of heart failure ($p=0.620$). There was no correlation between serum MPO levels with the severity of heart failure in children ($p=0.886$).

Conclusion: There was no correlation between serum MPO levels with the severity of heart failure in children.

Keyword(s): myeloperoxidase, heart failure, congenital heart disease, children

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Prasyarat gelar	iii
Lembar Persetujuan	iv
Panitia Penguji Tesis	v
Lembar Orisinalitas	vi
Kata Pengantar	vii
Ucapan Terima Kasih	viii
Lembar Pernyataan Persetujuan Publikasi	xii
Ringkasan	xiii
<i>Summary</i>	xv
Abstrak	xvii
<i>Abstract</i>	xviii
Daftar Isi	xix
Daftar Tabel	xxii
Daftar Gambar	xxiii
Daftar Lampiran	xxiv
Daftar Singkatan	xxv

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1	Latar Belakang	1
1.2	Rumusan Masalah	3
1.3	Tujuan Penelitian	3
1.3.1	Tujuan umum	3
1.3.2	Tujuan khusus	3
1.4	Manfaat Penelitian	4
1.4.1	Rumah Sakit Umum Daerah Dr Soetomo Surabaya	4
1.4.2	Dunia kedokteran	4
1.4.3	Peneliti	4

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1	Gagal Jantung pada Anak	5
2.1.1	Definisi gagal jantung pada anak	5
2.1.2	Epidemiologi gagal jantung pada anak	5
2.1.3	Etiologi gagal jantung pada anak	6
2.1.4	Patogenesis gagal jantung pada anak	8
2.1.4.1	Gagal jantung yang disebabkan oleh disfungsi sistolik	9
2.1.4.2	Gagal jantung yang disebabkan oleh disfungsi diastolik	12
2.1.4.3	Inflamasi pada gagal jantung	14
2.1.5	Diagnosis pada gagal jantung pada anak	16
2.1.5.1	Pemeriksaan Elektrokardiografi (EKG)	18
2.1.5.2	Foto dada	18
2.1.5.3	Echokardiografi	18
2.1.5.4	Pemeriksaan laboratorium	18
2.1.5.5	Biomarker gagal jantung	20

2.1.5.6	<i>Cardiac magnetic resonance</i>	21
2.1.5.7	Kateterisasi jantung.....	22
2.1.5.8	Biopsi endomiokardium.....	22
2.1.6	Tatalaksana dan terapi gagal jantung pada anak.....	22
2.1.6.1	Eliminasi penyebab gagal jantung	22
2.1.6.2	Mengontrol gejala dan progresivitas penyakit	23
2.2	Myeloperoksidase (MPO).....	31
2.2.1	Definisi myeloperoksidase (MPO)	31
2.2.2	Struktur MPO.....	31
2.2.3	Sifat enzimatik MPO.....	32
2.2.3.1	Mekanisme katalitik dan intermediet Redoks MPO	32
2.2.3.2	Oksidan turunan MPO	34
2.3	Peran MPO pada Gagal Jantung Anak.....	34
2.3.1	Neutrofil pada gagal jantung anak	34
2.3.1.1	Myeloperoksidase (MPO), netrofil, dan gagal jantung anak	36
2.3.2	Stres oksidatif dan gagal jantung pada anak	38
2.3.2.1	Mekanisme stimulasi hipertrofi jantung/ <i>remodeling</i> oleh ROS	38
2.3.2.2	Myeloperoksidase (MPO)pada stres oksidatif gagal jantung anak.....	42
2.3.3	Peran MPO pada gagal jantung anak	45
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN		
3.1	Kerangka Konseptual.....	49
3.2	Keterangan Kerangka Konseptual	50
3.3	Hipotesis Penelitian	51
 BAB 4 METODE PENELITIAN		
4.1	Jenis/Rancangan Penelitian.....	52
4.2	Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel.....	52
4.2.1	Populasi penelitian	52
4.2.2	Sampel penelitian.....	52
4.2.3	Besar sampel	53
4.2.4	Teknik pengambilan sampel	54
4.3	Variabel Penelitian.....	54
4.3.1	Variabel bebas.....	54
4.3.2	Variabel tergantung.....	54
4.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	54
4.4.1	Kriteria inklusi	54
4.4.2	Kriteria eksklusi	55
4.4.3	Kriteria putus uji	56
4.5	Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	56
4.5.1	Penyakit jantung bawaan (PJB)	56
4.5.2	Gagal jantung.....	57
4.5.3	Pemeriksaan Myeloperoksidase (MPO)	58
4.6	Alur dan Tahap Penelitian	60
4.7	Instrumen Penelitian	61
4.8	Lokasi dan Waktu Penelitian	61
4.8.1	Lokasi penelitian.....	61
4.8.2	Waktu penelitian	61

4.9	Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	62
4.10	Pengolahan dan Analisis Data	62
4.11	Etik Penelitian.....	63
BAB 5 HASIL PENELITIAN		
5.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	64
5.2	Analisis Perbedaan Kadar Serum MPO Pada Gagal Jantung	68
5.3	Analisis Hubungan Kadar Serum MPO pada Keparahan Gagal Jantung	70
BAB 6 PEMBAHASAN		
6.1	Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	71
6.2	Kadar Serum MPO dan Gagal Jantung Pada Anak Dengan PJB.....	78
6.3	Hubungan Kadar Serum MPO Dengan Keparahan Gagal Jantung	83
6.4	Keterbatasan Penelitian.....	88
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN		
7.1	Kesimpulan	89
7.2	Saran	89
DAFTAR PUSTAKA		90
LAMPIRAN.....		103

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi Ross untuk gagal jantung pada anak.....	16
Tabel 2.2	Sistem skoring Ross untuk gagal jantung pada bayi.....	17
Tabel 2.3	<i>Pediatric Heart Failure Score / Modified Ross Score</i>	17
Tabel 2.4	Pemeriksaan laboratorium pada gagal jantung.....	19
Tabel 2.5	Obat-obatan untuk gagal jantung pada anak	24
Tabel 2.6	Transplantasi jantung pada anak: indikasi dan kontraindikasi.....	30
Tabel 4.1	<i>Pediatric Heart Failure Score / Modified Ross Score</i>	58
Tabel 4.2	Jadwal penelitian	61
Tabel 5.1	Karakteristik subjek penelitian.....	64
Tabel 5.2	Hubungan karakteristik dengan kejadian gagal jantung	66
Tabel 5.3	Karakteristik laboratorium, radiologi, dan echokardiografi subjek penelitian	67
Tabel 5.4	Perbedaan kadar serum MPO pada anak dengan PJB dan gagal jantung dengan anak dengan PJB tanpa gagal jantung	68
Tabel 5.5	Perbedaan kadar serum MPO pada anak dengan PJB dan gagal jantung berdasarkan kriteria PHFS	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Aktivasi neurohormonal pada gagal jantung.....	13
Gambar 2.2 Myeloperoksidase (MPO) dimer, tergambar dengan axis dyad molekuler.....	32
Gambar 2.3 Siklus Enzimatik MPO.....	34
Gambar 2.4 Kaskade Konsekuensi Intraseluler dan Ekstraseluler dari Stres Redoks terkait dengan Aktivasi Neutrofil.....	36
Gambar 2.5 Skema Umum Jalur ROS dan Sistem Antioksidan di Jantung.....	39
Gambar 2.6 Efek dari Stres Oksidatif yang Ekseksif pada Miokardium	41
Gambar 2.7 Enzim yang Menentukan Keseimbangan Redoks	42
Gambar 2.8 Protein Matriseluler Meregulasi Respon Seluler Pada <i>Pressure</i> <i>Overload</i> Miokardium.....	45
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	49
Gambar 4.1 <i>Cardiothoracic Ratio</i> (CTR)	56
Gambar 4.2 Alur dan Tahap Penelitian.....	60
Gambar 5.1 Proporsi subjek dengan gagal jantung pada PJB asianotik	65

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Pengumpul Data	103
Lampiran 2. Information for Consent	108
Lampiran 3. Form Informed Consent.....	113
Lampiran 4. SPSS	114
Lampiran 5. Etik Penelitian.....	120

DAFTAR SINGKATAN

ADM	: <i>Adrenomedulin protein</i>
ADP	: <i>Adenosine Diphosphate</i>
AHA	: <i>American Heart Association</i>
ALT	: Alanine aminotransferase
AST	: Aspartate aminotransferase
BH4	: Tetrahydrobiopterin
BNP	: <i>Brain Natrium Peptide</i>
BUN	: Blood Urea Nitrogen
cGMP	: <i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i>
CPK-MB	: creatine phosphokinase
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CRT	: <i>Cardiac Resynchronization Therapy</i>
CTR	: <i>Cardiac Thoracic Ratio</i>
DDD	: <i>Dual Chamber Pacing</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EF	: <i>Ejection Fraction</i>
EKG	: Elektrokardiografi
eNOS	: Nitrat oksida sintase endotel
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
GSH	: Glutathione
H-FABP	: <i>heart-type fatty acid-binding protein</i>
HO	: radikal hidroksil
HOBr	: hipobromus
HPCl	: hipoklorus
HOSCN	: asam hipothiocyanus
IL-1	: interleukin 1
kDa	: <i>KiloDalton</i>
LBbB	: <i>Left Bundle Branch Block</i>
LDH	: Lactat dehidrogenase
MMP	: Metalloproteinase
MOCA	: <i>Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure</i>
MPO	: <i>Myeloperoxidase</i>
NADPH	: Nicotinamide Adenin Dinucleotide Phosphate
NET	: Neutrophil Extracellular Traps
NLRP3	: <i>NOD-like receptor family, pyrin domain-containing 3</i>
NO	: Nitric Oxide
NT-proBNP	: N-terminal proBNP
OC1-	: ion hipoklorit
PARP 1	: Poli- (ADP/Ribosa) Polimerase-1
PDA	: Patent Ductus Arteriosus
PJB	: Penyakit Jantung Bawaan
PON	: Paraoxonases
PTT	: <i>Prothrombin Time</i>
RAAS	: <i>Renin Angiotensin Aldosterone System</i>
RALES	: <i>Randomized Aldactone Evaluation Study</i>

RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Spesies</i>
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
RyR2	: reseptor <i>ryanodine</i>
SCN-	: pseudohalida
SERCA2a	: <i>Sarcoendoplasmic Reticulum Ca²⁺ adenosine triphosphatase</i>
SOD	: Superoxide Dismutase
ST2	: <i>Suppression of Tumorigenicity 2</i>
TLR4	: <i>Toll like Receptor 4</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TnT	: <i>troponin T</i>
TXNP	: <i>Thioredoxin-interacting protein</i>
V/Q	: <i>Ventilation/Perfusion</i>
VSD	: <i>Ventricular Septal Defect</i>