

Predictors of mortality in severe aortic stenosis patient undergoing percutaneous aortic balloon valvuloplasty

Fernando D¹, Amelia F¹, Barus NRV¹, Kurniawan A¹, Tanoto R¹, Yuniadi Y.²

Background: Percutaneus aortic balloon valvuloplasty as one of the therapies available for aortic stenosis is associated with a high mortality rate after the intervention.

Aim: To determine the predictors of mortality in patients who had undergone percutaneus balloon aortic valvuloplasty.

Methods: A search was conducted on Pubmed and Proquest. After screening titles and abstracts by inclusion and exclusion criteria, five articles were available as full texts. Three articles were considered useful by the authors.

Results: Each of the three articles showed mostly different predictors of outcome, while all of them showed the mortality rate was high in patients after undergoing percutaneus balloon aortic valvuloplasty. The predictors in the first article are baseline functional status renal function, female gender, mitral regurgitation severity, baseline cardiac output, cachexia, and left ventricular systolic function. The second article showed only advancing age as a strong predictor. In the third article the predictors are left ventricular ejection fraction, pulmonary artery systolic pressure, pulmonary vascular resistance, and right ventricular end-diastolic pressure.

Conclusion: Mortality rate in patients who had undergone percutaneus balloon aortic valvuloplasty is high, with baseline functional status renal function, female gender, mitral regurgitation severity, baseline cardiac output, cachexia, left ventricular systolic function, and advancing age as predictors of mortality.

(J Kardiol Indones. 2010;31:142-147)

Keywords: Percutaneus aortic balloon valvuloplasty, prognostic

Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine University of Indonesia, and National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta

Prediktor mortalitas pada pasien dengan stenosis aorta berat yang menjalani percutaneus aortic balloon valvuloplasty

Fernando D¹, Amelia F¹, Barus NRV¹, Kurniawan A¹, Tanoto R¹, Yuniadi Y.²

Latar belakang: *Percutaneus aortic balloon valvuloplasty* sebagai salah satu terapi untuk stenosis aorta berhubungan dengan angka mortalitas yang tinggi setelah intervensi tersebut.

Tujuan: Menemukan prediktor mortalitas pada pasien yang menjalani *percutaneus balloon aortic valvuloplasty*.

Metodologi: Pencarian dilakukan pada Pubmed dan Proquest. Setelah menyaring judul dan abstrak dengan kriteria inkulsi dan eksklusi, didapatkan lima artikel utuh. Tiga artikel di antaranya dianggap penting oleh penulis.

Hasil: Masing-masing artikel menunjukkan prediktor yang berbeda, walau ketiganya menyimpulkan bahwa angka mortalitas yang tinggi pada pasien yang menjalani *percutaneus balloon aortic valvuloplasty*. Prediktor pada artikel pertama adalah status fungsional dasar, fungsi ginjal, jenis kelamin laki-laki, derajat regurgitasi mitral, curah jantung dasar, *cachexia*, dan fungsi sistolik ventrikel kiri. Pada artikel kedua, prediktor mortalitas hanya usia lanjut. Prediktor yang ditemukan pada artikel ketiga adalah fraksi ejeksi ventrikel kiri, tekanan sistolik arteri pulmonalis, resistensi vaskular paru, dan tekanan akhir-diastolik ventrikel kanan.

Kesimpulan: Terdapat angka mortalitas yang tinggi pada pasien yang menjalani *percutaneus balloon aortic valvuloplasty*, dengan prediktor mortalitas status fungsional dasar, fungsi ginjal, jenis kelamin perempuan, derajat regurgitasi mitral, curah jantung dasar, *cachexia*, fungsi sistolik ventrikel kiri, dan usia lanjut.

(J Kardiol Indones. 2010;31:142-147)

Kata Kunci: percutaneous aortic balloon valvuloplasty, prognostic

Skenario Klinis

¹ Mahasiswa tahun keempat, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

² Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita

Alamat Korespondensi:

Dr. dr. Yoga Yuniadi, SpJP(K), Pusat Jantung Nasional Harapan Kita,
Jl. S Parman Kav. 87, Jakarta 11420, Tel. 021 5684093 ext. 1253
E-mail: yogayun@yahoo.com

Seorang pria 53 tahun datang ke UGD dengan keluhan sesak nafas yang memberat sejak satu minggu sebelumnya. Sesak muncul setelah beraktivitas, ketika berbaring, dan sering terjadi pada malam hari sehingga membangunkannya. Pasien juga sering merasa pusing. Demam, nyeri sendi yang berpindah, gerakan spontan, maupun benjolan-benjolan di kulit disangkal. Pada pemeriksaan fisik, ditemukan murmur sistolik pada

selain kedua garis sterna kanan atas. Pada pemeriksaan ekokardiografi, ditemukan katup aorta mengalami kalsifikasi yang meliputi area katup seluas $0,8 \text{ cm}^2$ serta ditemukan fraksi ejeksi ventrikel kanan sebesar 30%. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar ureum 70 serta kreatinin 2,0. Pasien tersebut didiagnosis gagal jantung kongestif *New York Heart Association (NYHA) functional class IV* yang diakibatkan stenosis aorta. Pada pasien ini direncanakan akan dilakukan tindakan *balloon valvuloplasty*. Pihak keluarga pasien menanyakan apakah terdapat kondisi-kondisi tertentu yang mungkin memengaruhi harapan hidup pasien setelah dilakukan intervensi tersebut.

Pendahuluan

Stenosis aorta menyebabkan terjadinya gejala (seperti sesak nafas, sinkop, gagal jantung kongestif) yang disebabkan oleh peningkatan beban akhir (*afterload*) ventrikel kiri., hipertrofi ventrikel kiri progresif, dan penurunan aliran darah sistemik dan koroner sebagai konsekuensi obstruksi katup. Satu-satunya tatalaksana yang efektif untuk stenosis aorta berat adalah dengan mengurangi obstruksi mekanis yang disebabkan stenosis katup, yaitu dengan jalan intervensi.¹

Saat ini, ada dua metode intervensi yang tersedia; *percutaneus aortic balloon valvuloplasty* (PABV) dan *aortic valve replacement* (AVR). PABV biasanya digunakan untuk sebagai tindakan paliatif pada kandidat non-bedah atau sebagai pengantar atau jembatan (*bridge*) sebelum menjalani AVR.^{1,2}

PABV dilakukan dengan menggunakan sebuah balon besar yang diletakkan retrograde dari katup aorta yang mengalami stenosis untuk menghancurkan deposit kalsium pada daun katup dan untuk meregang-

kan annulus aorta untuk meningkatkan luas area katup. Setelah enam bulan, 50% pasien akan kehilangan manfaat dari intervensi ini. Angka kematian akhir sama pada pasien yang menjalani tindakan ini sama dengan angka kematian akibat perjalanan alami penyakit pada pasien yang tidak menjalani intervensi.²

Pertanyaan Klinis

Keluarga pasien menanyakan mengenai kondisi-kondisi yang akan memengaruhi harapan hidup, maka dari itu pertanyaan tersebut muncul: "Apakah predictor-prediktor kematian pada pria usia 53 tahun dengan stenosis aorta berat yang menjalani *percutaneus aortic balloon valvuloplasty*?"

Metode

Strategi pencarian

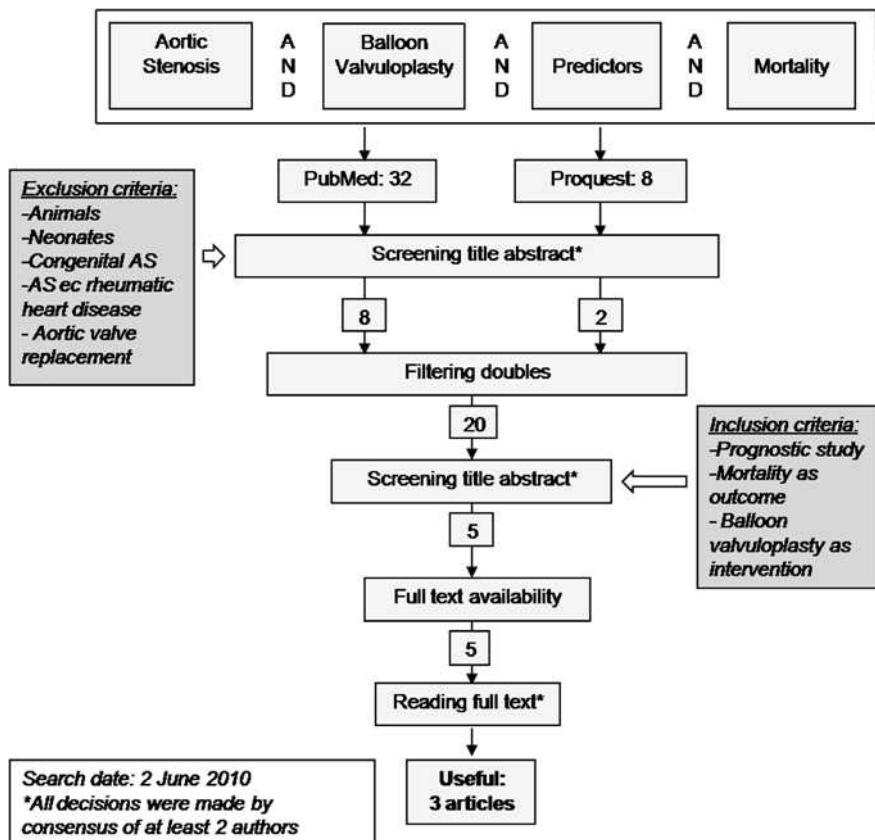
Pencarian dilakukan pada situs Pubmed dan Proquest pada 2 Juni 2010, menggunakan fasilitas search dengan menggunakan kata kunci "*aortic stenosis*", "*balloon valvuloplasty*", "*predictors*", dan "*mortality*" beserta dengan sinonim dan juga istilah terkaitnya (tabel 1). Strategi pencarian, hasil, kriteria inklusi dan eksklusi ditunjukkan pada flowchart (gambar 1)

Seleksi

Setelah mendapatkan hasil, seleksi pertama dilakukan dengan menggunakan kriteria eksklusi. Kriteria eksklusi stenosis aorta akibat penyakit jantung rematik dimasukkan sebagai salah satu kriteria seleksi untuk

Tabel 1. Strategi pencarian yang digunakan di Pubmed dan Proquest, pencarian dilakukan pada 2 Juni 2010

Lokasi	Terminologi pencarian	Hasil
Pubmed	(“aortic valve stenosis”[MeSH Terms] OR (“aortic”[All Fields] AND “valve”[All Fields] AND “stenosis”[All Fields]) OR “aortic valve stenosis”[All Fields] OR (“aortic”[All Fields] AND “stenosis”[All Fields]) OR “aortic stenosis”[All Fields]) AND (“balloon dilatation”[MeSH Terms] OR (“balloon”[All Fields] AND “dilatation”[All Fields]) OR “balloon dilatation”[All Fields] OR (“balloon”[All Fields] AND “valvuloplasty”[All Fields]) OR “balloon valvuloplasty”[All Fields]) AND predictors[All Fields] AND (“mortality”[Subheading] OR “mortality”[All Fields] OR “mortality”[MeSH Terms])	32
Proquest	Aortic stenosis AND balloon valvuloplasty AND predictor AND mortality OR death AND NOT congenital	8



Gambar 1 Flowchart strategi pencarian

Tabel 2. Telaah kritis dari artikel terpilih berdasarkan kesahihan (*validity*), kepentingan (*importancy*), dan aplikabilitas (*applicability*)

Criterion	Validity						Importancy		Applicability	
	Patients assembled at a common point of disease	Follow-up sufficiently long and complete	Blinding	Adjustment for important prognostic factors	Validation in an independent group	Outcome over time*	Precision of prognostic estimates (95% CI)	Patient similarity	Important impact on patient	Level of Evidence**
Article										
Otto et al	+	+	-	-	-	72%	68,6–75,4%	+	+	1b
Klein et al	+	+	-	-	-	87%	79,5–94,5%	+	+	2b
Sherman et al	+	+	-	-	-	55%	53,65–56,35%	+	+	4

* Outcome yang diukur adalah angka kematian pasien yang menjalani PABV pada setiap penelitian.
 ** Level of evidence didapatkan dari Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford (diunduh dari <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>)

memastikan karakteristik yang sama antara pasien kami dengan pasien yang tercakup dalam penelitian. Tidak ditemukan artikel dengan judul sama pada kedua lokasi pencarian. Seleksi kedua dilakukan dengan menggunakan kriteria inklusi. Lima artikel tersedia sebagai *full-text*, dan tiga diantaranya dianggap bermanfaat. Dua teks lain diekslus karena keduanya memasukkan tindakan *balloon valvuloplasty* itu sendiri sebagai prediktor kematian pada stenosis aorta. Artikel yang digunakan untuk telaah meliputi artikel yang diterbitkan lebih dari lima tahun lalu, karena *balloon valvuloplasty* tidak lagi merupakan prosedur yang umum dikerjakan dalam penangan stenosis aorta

Telaah kritis

Tiga artikel yang terpilih ditelaah secara konsensus, meliputi kesahihan (*validity*), kepentingan (*importancy*), dan aplikabilitas (*applicability*) pada pasien (tabel 2). *Checklist* yang digunakan didapat dari situs www.bmjjournals.com.

Hasil

Otto *et al* melakukan penelitian dengan desain kohort secara *multicenter* yang melibatkan 674 pasien selama 3 tahun, dengan rerata durasi follow-up selama 18 ± 15 bulan. Jumlah yang bertahan hidup adalah sebesar 55% setelah 1 tahun, 35% setelah 2 tahun, dan 23% setelah 3 tahun., dengan angka kematian sebesar 72% (95%-CI: 68,6%–75,4%), dengan sebagian besar penyebab kematian (70%) berasal dari jantung. Dengan menggunakan analisis multivariat, didapatkan bahwa prediktor paling penting untuk harapan hidup adalah status fungsional dasar ($P < .0001$), fungsi ginjal ($P = .01$), jenis kelamin wanita ($P = .02$), derajat keparahan regurgitasi ($P = .01$), volume curah jantung dasar ($P = .0003$), *cachexia* ($P = .03$), dan fungsi sistolik ventrikel kiri ($P = .01$).³

Klein *et al* melakukan penelitian dengan desain kohort retrospektif pada 78 pasien yang menjalani PABV di San Francisco Medical Centre dan mendapatkan angka kematian sebesar 87% (95%-CI: 79.5 %–94.5%) dengan penyebab utama kematian adalah akibat jantung, pada 54% kematian. Setelah dilakukan analisis secara multivariat, didapatkan prediktor terkuat angka mortalitas adalah usia tua dan pasien yang menjalani PABV sebagai pengantar atau jembatan untuk dilakukan AVR. Untuk setiap kenaikan usia

sebesar 10 tahun, *relative hazard* adalah sebesar 2.0 (95% CI = 1.2–3.3; $P = 0.005$). Tidak ada variabel lain seperti keadaan demografis, klinis, atau hemodinamik dasar yang merupakan prediktor mortalitas yang independen.⁴

Sherman *et al* mengevaluasi 36 pasien di Mount Sinai Hospital dengan rerata durasi follow-up selama 7 ± 4 bulan dan menemukan angka kematian mencapai 9% (95%-CI: -0.35%–18,35%) pada 8 minggu, 28% (95%-CI: 26,9–29,1%) pada 28 minggu, dan 55% (95%-CI: 53,6%–56,35%) pada 52 minggu. Prediktor yang termasuk di dalamnya adalah fraksi ejeksi ventrikel kiri, tekanan sistolik arteri pulmonalis, resistensi vaskular paru, dan tekanan ventrikel kanan pada akhir fase diastolik.⁵

Komentar

Telaah artikel-artikel di atas menunjukkan bahwa semua artikel memiliki karakteristik yang serupa dalam hal kesahihan (*validity*) dan hasil atau kesimpulannya. Walau demikian, ada beberapa kekuatan dan kelemahan pada masing-masing artikel.

Otto *et al* mengadakan penelitian yang melibatkan jumlah subjek terbanyak (674 pasien). Dengan jumlah sampe sebesar itu, peneliti dapat menentukan beberapa prediktor sekaligus. Secara keseluruhan, karakteristik pasien pada penelitian ini serupa dengan pasien kami, kecuali dalam hal umur. Rerata usia pasien pada penelitian yang dilakukan Otto adalah 78 ± 9 tahun, sedangkan usia pasien pada kasus kami adalah 53 tahun. Dalam hal ini, usia bisa menjadi faktor perancu jika hasil penelitian ini diterapkan pada pasien kami.³

Klein *et al* mendapatkan hasil dari penelitiannya bahwa angka kematian setelah dilakukan PABV adalah sebesar 87%. Angka kematian yang tinggi ini disokong dengan *confidence interval* yang baik (95% CI of 79.5 % - 94.5%). Karakteristik pasien pada penelitian Klein serupa dengan penelitian Otto dan ketika diterapkan pada kasus kami, permasalahan yang muncul juga terletak pada perbedaan pada usia subjek penelitian (rerata usia 78 ± 11 tahun). Namun, penelitian ini juga sampai pada kesimpulan bahwa usia itu sendiri merupakan salah satu prediktor mortalitas, dan dengan demikian, permasalahan usia sebagai faktor perancu pada penelitian Otto dapat diselesaikan lewat hasil penelitian ini.⁴

Sherman *et al* melakukan *follow-up* terbanyak dalam satu tahun dibandingkan dua penelitian sebe-

lumnya, sehingga memberikan kita gambaran yang lebih jelas mengenai angka kematian pada pasien. *Follow-up* dilakukan pada minggu ke-2, 8, 26, dan 52 setelah intervensi dilakukan. Pada *follow-up* ini didapatkan angka mortalitas pada minggu ke-8 setelah intervensi cukup rendah (9%), tetapi pada minggu ke-26 dan minggu ke-52 angka mortalitas ini meningkat secara signifikan (secara berturut-turut, 28% dan 55%). Namun, kelemahan dari studi ini terletak pada jumlah pasien yang sedikit (hanya 36 pasien, dengan *outcome* kematian terjadi pada total 20 orang pasien ketika mencapai minggu ke-52), tetapi penelitian ini mempelajari empat prediktor, yaitu: fraksi ejeksi ventrikel kiri, tekanan sistolik arteri pulmonalis, resistensi vaskular paru, dan tekanan akhir-diastolik ventrikel kanan. Hal ini tidak sesuai dengan *the rule of thumb* dimana satu determinan dapat diteliti pada setiap kemunculan 10 *outcome*, sehingga dengan demikian pada penelitian ini seharusnya hanya dapat meneliti maksimal 2 prediktor. Dengan demikian, kesahihan internal (*internal validity*) pada penelitian ini diragukan.⁵

Tidak satupun dari ketiga artikel tersebut memasukkan pembahasan mengenai analisis ROC, untuk menentukan nilai tambah dari tiap prediktor terhadap angka mortalitas.

Kesimpulan dan Saran

Prediktor kematian pada pasien dengan stenosis aorta mencakup status fungsional dasar, fungsi ginjal, jenis kelamin laki-laki, derajat regurgitasi mitral, curah jantung dasar, *cachexia*, fungsi sistolik ventrikel kiri, dan usia tua.

Dalam kasus kami, pasien adalah seorang laki-laki dengan status fungsional dasar NYHA *functional class IV*, dengan fungsi sistolik ventrikel kiri yang buruk serta fungsi ginjal yang buruk, sehingga pasien

ini memiliki prediktor mortalitas yang buruk. Usia pada pasien ini dianggap merupakan prediktor yang baik, karena lebih muda dibandingkan pasien pada penelitian. Dari informasi di atas, pasien ini memiliki prognosis yang buruk

Semua penelitian di atas menunjukkan angka kematian yang tinggi pada pasien yang menjalani PABV. Maka, kami tidak menyarankan prosedur ini dilakukan sebagai tatalaksana stenosis aorta, kecuali sebagai pengantar atau jembatan untuk tindakan AVR (waktu maksimal terbaik sebelum AVR dilakukan adalah 5 minggu) atau sebagai tatalaksana palliatif pada kandidat non-bedah. Pada pasien kami, PABV dilakukan untuk mengurangi obstruksi secara langsung dan mengembalikan fungsi jantung. Tindakan AVR dapat dilakukan setelah kondisi pasien stabil.

Daftar Pustaka

1. McPherson JA. Aortic stenosis: treatment & medication. Diunduh dari <http://emedicine.medscape.com/article/150638>. Diakses pada 14 Juni 2010.
2. Carabello BA. Aortic stenosis. In: Crawford MH (ed). Current diagnosis and treatment in cardiology. Philadelphia: McGraw-Hill; 2009.
3. Otto CM, Mickel MC, JW Kennedy, Alderman EL, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty: insights into prognosis of valvular aortic stenosis. Circulation 1994;89:642-650.
4. Klein A, Lee K, Gera A, Ports TA, et al. Long-term mortality, cause of death, and temporal trends in complications after percutaneous aortic balloon valvuloplasty for calcific aortic stenosis. J Intervent Cardiol 2006;19(3):269-275.
5. Sherman W, Hershman R, Lazzam C, Cohen M, et al. Balloon valvuloplasty in adult aortic stenosis: determinants of clinical outcome. Ann Intern Med 1989;110(6):421-5.