

# The Correlation Between Global Longitudinal Strain (GLS) – Left Ventricle and Soluble ST2 in Acute Heart Failure Patients with Systolic Dysfunction

Herlina Yulidia, Muhammad Aminuddin, Budi S Pikir

## Abstract

**Background:** Assessment of left ventricular function in patients with acute heart failure is important for prognostication, determination of treatment plan, for decisions related to expensive device therapies and for assessing response to treatment. Echocardiography is the "gold standard" of assessing left ventricular function, and in establishing a diagnosis of heart failure. Left ventricular Global Longitudinal Strain (GLS) assessed through Speckle Tracking Echocardiography (STE) is currently considered sensitive in assessing left ventricular motion, by analyzing multidimensional myocardial deformation. s ST2 used to be correlated with stretch miocard and inhibid ligand of IL-33 wih also inhibit the cardioprotectve effect. To prove the positive correlation between GLS-left ventricle with soluble ST2.

**Methods:** This is a correlational study with cosecutive sampling technique. Thirty subjects participate in this research and each subject underwent echocardiography and GLS-left ventricle and soluble ST2 blood examination. The correlation between GLS-left ventricle and soluble ST2 were evaluated using Spearman correlation test.

**Results:** There is a strong, significant, positive correlation between the GLS-left ventricle with soluble ST2 ( $r = 0.99$  and  $p = 0.0001$ ).

**Conclusion:** There is a strong, significant, positive correlation between the GLS-left ventricle with soluble ST2.

(Indonesian J Cardiol. 2018;39:139-144)

**Keywords:** acute heart failure, systolic dysfunction, global longitudinal strain, soluble ST2.

---

Departemen Kardiologi dan  
Kedokteran Vaskular.  
RS. DR. Soetomo –  
Universitas Airlangga.

**Correspondence:**  
dr. Herlina Yulidia  
Departemen Kardiologi dan  
Kedokteran Vaskular.  
RS. DR. Soetomo –  
Universitas Airlangga.  
E-mail: herlina.yulidia@  
yahoo.com

# **Korelasi Antara Global Longitudinal Strain (GLS) Ventrikel Kiri dengan Kadar Soluble Supression of Tumorigenicity 2(sST2) Plasma pada Pasien Gagal Jantung Akut dengan Penurunan Fungsi Sistolik**

Herlina Yulidia, Muhammad Aminuddin, Budi S Pikir

## **Abstrak**

**Latar Belakang:** Penilaian fungsi ventrikel kiri pada pasien dengan gagal jantung akut penting bagi penentuan prognosis, penentuan rencana perawatan, untuk keputusan yang berkaitan dengan terapi alat yang mahal dan untuk menilai respon terhadap pengobatan. Ekokardiografi merupakan "gold standard" dari penilaian fungsi ventrikel kiri, dan dalam menegakkan diagnosis gagal jantung. *Global Longitudinal Strain (GLS)* ventrikel kiri yang dinilai melalui Speckle Tracking *Echocardiography (STE)* saat ini dinyatakan sensitif dalam menilai gerakan ventrikel kiri, dengan menganalisa deformasi miokard secara multidimensional. Kadar *solute* ST2 sering kali dinyatakan sebagai *prognostic marker* pada gagal jantung. Dimana *solute* T2 berhubungan erat dengan stretch miocard dan menghambat ligasi IL33 yang bersifat protektif terhadap *remodeling miokard*. Membuktikan adanya korelasi positif antara GLS ventrikel kiri dengan kadar soluble ST2 plasma pada pasien gagal jantung akut dengan penurunan fungsi sistolik

**Metode:** Jenis dan desain penelitian ini menggunakan metode *correlational*

dengan teknik pengambilan sampel *consecutive sampling*. Ada 30 subjek yang berpartisipasi dalam penelitian ini dimana masing – masing subjek penelitian akan menjalani pemeriksaan ekokardiografi dan diukur nilai GLS ventrikel kiri, dilakukan pemeriksaan kadar s ST2. Korelasi antara GLS ventrikel kiri dan kadar s ST2 dievaluasi menggunakan uji korelasi Spearman.

**Hasil:** Terdapat korelasi posirifyang kuat dan bermakna antara nilai GLS ventrikel kiri dengan kadar s ST2 ( $r = 0,99$  dan  $p = 0,0001$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat korelasi posotif yang kuat dan bermakna antara nilai GLS ventrikel kiri dengan e kadar s ST2.

(Indonesian J Cardiol. 2018;39:139-144)

**Kata kunci:** gagal jantung akut, disfungsi sistolik, global longitudinal strain, soluble ST2.

---

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular.  
RS. DR. Soetomo – Universitas Airlangga.

**Korespondensi:**

dr. Herlina Yulidia  
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular.  
RS. DR. Soetomo – Universitas Airlangga.  
E-mail: herlina.yulidia@yahoo.com

## **Pendahuluan**

Gagal jantung merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di berbagai negara. Dalam beberapa dekade terakhir insiden dan prevalensi gagal jantung kronis meningkat secara konstan. Dari tahun 1970 ke tahun 1990-an, terjadi peningkatan dramatis dalam prevalensi gagal jantung dan jumlah rawat inap karena gagal jantung, sehingga gagal jantung dinyatakan sebagai suatu epidemi. Di Amerika Serikat

terdapat 5.8 juta orang menderita gagal jantung di tahun 2012, dan diperkirakan akan meningkat menjadi 8.5 juta orang pada tahun 2030, sedangkan di dunia populasi gagal jantung mendekati angka 23 juta jiwa, dan diperkirakan akan terus mengalami peningkatan.<sup>1,2</sup>

Gagal jantung terjadi akibat kerusakan fungsional atau struktural dari miokardium sehingga menurunkan kemampuan jantung untuk memenuhi kebutuhan metabolisme organ maupun jaringan (Klein, 2014). Diagnosis gagal jantung dapat ditegakkan dengan mengenali tanda dan gejala khas gagal jantung, meskipun demikian dapat mengalami kendala karena gejala gagal jantung dapat menyerupai berbagai penyakit yang lain. Ekokardiografi merupakan "gold standard" dari penilaian fungsi ventrikel kiri, dan dalam menegakkan diagnosis gagal jantung. (Ciampi *et al.*, 2007). *Global Longitudinal Strain* (GLS) ventrikel kiri yang dinilai melalui *Speckle Tracking Echocardiography* (STE) saat ini dinyatakan sensitif dalam menilai gerakan ventrikel kiri, dengan menganalisa deformasi miokard secara multidimensional.<sup>3,4,5</sup> Stanton T *et al.*, menyatakan bahwa GLS lebih superior dibandingkan dengan EF dan *Wall Motion Scoring Index* (WMSI) dalam memprediksi terjadinya *all cause mortality* pada pasien gagal jantung kronis.<sup>6</sup>

*Remodelling* ventrikel kiri merupakan perubahan masa, volume, ukuran, dan komposisi LV, yang terjadi setelah *cardiac injury*. Pada peningkatan *volume LV end-diastolic*, dinding ventrikel kiri semakin menipis dan terjadi dilatasi ventrikel kiri. Perubahan ketebalan dinding ventrikel kiri sebanding dengan peningkatan *afterload* karena terjadi dilatasi ventrikel kiri. Penekanan dinding ventrikel menyebabkan: hipoperfusi pada subendokardium yang meningkatkan stress oksidatif dan aktivasi TNF dan interleukin-1 $\beta$ , ekspresi *stretch-activated gene* (angiotensin II, endotelin, dan TNF) atau *stretch activation signal hipertopi* pada miosit.<sup>7</sup> ST2 (*Suppression of tumorigenicity* 2) adalah anggota dari keluarga reseptor interleukin (IL)-1 yang diekspresikan pada fibroblas dan kardiomiosit sebagai respon dari adanya tegangan mekanik miokardium.<sup>8</sup> ST2 terdiri dari dua bentuk isoform, yaitu bentuk terikat membran (ST2L) dan bentuk larut (*soluble ST2*).<sup>9</sup> ST2 merupakan protein darah yang berfungsi sebagai *decoy receptor* untuk interleukin-33. ST2 dirangsang oleh miosit jantung yang telah mengalami ketegangan hebat yang

merupakan respon ketegangan mekanik dan *volume overload*.<sup>10</sup>

Pada penelitian ini kami akan melakukan pengukuran *left ventricle global longitudinal strain* dengan menggunakan ekokardiografi dan pemeriksaan kadar sST2 plasma kemudian berusaha menghubungkan kedua parameter tersebut pada pasien gagal jantung akut dengan penurunan fungsi sistolik dimana penelitian ini merupakan penelitian baru.

## Metode

Jenis dan Desain Penelitian ini merupakan penelitian korelasional. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rawat Darurat IRD RSUD DR. Soetomo Surabaya pada bulan Juni – November 2017 untuk prngambilan kadar sST2 dan echocardiografi. Pemeriksaan kadar soluble ST2 dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSUD DR. Soetomo Surabaya.

Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien gagal jantung akut yang menjalani perawatan di Instalasi Rawat Darurat Medik Jantung dan Pembuluh DarahRSUD DR. Soetomo Surabaya pada bulan Juni hingga November 2017. Sampel penelitian ini adalah pasien pasien gagal jantung akut di Instalasi Rawat Darurat Medik SUD DR. Soetomo Surabaya pada bulan Juni hingga November 2018 yang memenuhi kriteria inklusi.

### Kriteria inklusi

- Pasien berusia 18 tahun ke atas
- Memenuhi kriteria gagal jantung akut dengan kelas NYHA IV
- Bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menanda-tangani *informed consent*.

### Kriteria eksklusi

Pasien gagal jantung akut dengan adanya penyakit lain :

- Sepsis
- Stroke akut
- Keganasan
- Menderita penyakit katup jantung
- Aritmia
- Penyakit autoimun
- Anemia

Tabel 1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Instrumen Pengukuran	Skala Data
Kadar sST2	Kadar sST2 dalam plasma EDTA yang diukur dengan alat Quantikine ELISA :Human ST2/ IL-33 R Immunoassay. Satuan : pg/ml.	Quantikine ELISA laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr.Soetomo	Numerik
Global Longitudinal Strain (GLS)	$\epsilon = \frac{L - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0}$ ,	Ekhokardiografi 2-D	Numerik

### Kriteria Drop Out

Pasien yang mengundurkan diri dari penelitian.

### Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi Operasional

Data yang diperoleh akan melalui proses *coding, entry, cleaning* dan *editing*. Data akan dianalisa secara diskriptif yang meliputi karakteristik dasar subjek penelitian yaitu umur, jenis kelamin, NT pro BNP dan *solute ST2*. Data dasar ekokardiografi meliputi Fraksi ejeksi sistolik ventrikel kiri/*Left Ventricle Ejection Fraction* (LVEF) diukur dengan M-Mode dengan metode Teich dan 2-D dengan metode Biplane Simpson, *global longitudinal strain* diukur melalui view A4C, A3C dan A2C dengan program 2D *Speckle Tracking Echocardiography*.

Data yang berskala kategorikal akan ditampilkan dalam bentuk jumlah dan persentase. Sedangkan data yang berskala numerik akan dipresentasikan dalam bentuk rerata  $\pm$  SD atau median (rentang nilai).

Data akan dianalisis secara inferensial untuk menguji hipotesis korelasi antara *global longitudinal strain* (GLS) dengan kadar *solute ST2* plasma dengan menggunakan *Spearmann Rank Correlation Test* bila data berdistribusi tidak normal, atau *Pearson Correlation Test* apabila data berdistribusi normal. Seluruh data akan ditampilkan dalam bentuk tabulasi atau grafik. Batas kemaknaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 5% dan power 10%. Seluruh analisa data menggunakan software statistik SPSS for windows versi 20.0.

Kelaikan etik penelitian ini akan diperoleh dari komite etik RS Dr.Soetomo Surabaya berdasarkan penelitian sebelumnya. Pernyataan persetujuan keikutsertaan pasien dinyatakan dalam bentuk penandatangan *informed consent* oleh pasien dan keluarga pada penelitian sebelumnya. Pasien maupun

keluarga tidak dibebani biaya yang terkait dengan penelitian ini. Data identitas dan hasil pemeriksaan akan dirahasiakan dari pihak yang tidak berkepentingan. Seluruh responden dalam penelitian ini akan menerima tanda terima kasih atas partisipasinya terkait penelitian ini.

## Hasil

### Karakteristik Subjek Penelitian

Masing-masing subjek dilakukan pemeriksaan ekokardiografi standar, dan dilakukan penghitungan *Global Longitudinal Strain* (GLS) ventrikel kiri dan pemeriksaan *solute suppression of tumorigenicity* (*sST2*) plasma. Data karakteristik sampel meliputi jenis kelamin dan umur. (Tabel2)

Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian

Jenis Kelamin	Frekuensi	Percentase
Perempuan	8	26.7%
Laki - laki	22	73.3%
Usia rata-rata	Mean	Std Deviasi
	58.1	9.375
Kelompok usia	Frekuensi	Percentase
40 - 50 tahun	6	20%
51 - 60 tahun	10	33.33%
61 - 70 tahun	12	40%
>70 tahun	2	6.67%

### Uji Homogen Karakteristik Subjek dengan sST2

Subjek yang didapatkan pada penelitian ini adalah sebanyak 30 orang, 22 orang laki-laki (73,3%) dan 8 orang perempuan (26,7%). Usia subjek termuda 40 tahun dan subjek tertua 78 tahun. Jumlah subjek terbanyak menurut kategori usia adalah 40-50 tahun sebanyak 6 orang (40%), 51-60 tahun sebanyak 10 orang, 61-70 tahun sebanyak 12 orang dan lebih dari 70 tahun sebanyak 2 orang.

Berdasarkan uji homogenitas karakteristik jenis kelamin subjek penelitian dan kadar s ST2 (Tabel 3), didapatkan  $P = 0.52$  dimana berarti tidak ada pengaruh jenis kelamin terhadap nilai s ST2. Untuk uji homogenitas karakteristik usia subjek penelitian dan nilai GLS didapatkan  $P = 0.612$  dimana berarti tidak ada pengaruh usia terhadap nilai s ST2.

Tabel 3. Uji Homogen Karakteristik Subjek Penelitian

Variable Pengganggu	N	P	Keterangan
Jenis Kelamin			
P	8	0,52	Tidak Homogen
L	22		
Usia			
40 – 50	6	0.612	Tidak Homogen
51 – 60	10		
61 – 70	12		
>70	2		

### Analisa Hubungan GLS dengan soluble ST2

Untuk mengetahui korelasi antara GLS dengan s ST2 dilakukan uji korelasi secara statistika yang diawali dengan uji distribusi untuk mengetahui normalitas sebaran data nilai GLS dan s ST2

Uji korelasi Spearman's dilakukan antara nilai GLS dengan nilai s ST2 dikarenakan salah satu data berdistribusi tidak normal.

Tabel 4. Uji hubungan Spearman's test s GLS dan s ST2

	r	p	Keterangan
GLS	0.99	0.0001	Tidak Bermakna

- Dinyatakan bermakna jika nilai  $P < 0.05$

Dari uji korelasi Spearman's didapatkan korelasi bermakna antara GLS ventrikel kiri dan s ST2 dengan nilai  $P = 0.0001$  dan nilai  $r = 0.99$  yang dapat diartikan bahwa sST2 sangat kuat korelasinya dengan NT pro BNP.

## Pembahasan

### Karakteristik Subjek Penelitian

Proporsi antara subjek laki-laki dan perempuan pada penelitian ini masing-masing adalah laki-laki 73.3% dan perempuan 26.7% (Tabel 2) sesuai dengan sebuah

meta analisis yang dilakukan Chen *et al*, pada tahun 2016. Chen *et al*, mendapatkan laki-laki memiliki left ventricular geometric remodeling yang lebih tinggi dibandingkan perempuan dengan fungsi ejeksi fraksi yang lebih rendah dari perempuan di semua kategori umur (Chen *et al*, 2016). Hal ini dipengaruhi cukup besar oleh angka kejadian penyakit jantung koroner yang berkaitan erat dengan penurunan fungsional sistolik yang lebih banyak terjadi pada laki-laki. Karakteristik dasar subjek sesuai dengan beberapa penelitian serupa. Studi multivariate oleh Arif dkk di RS Kariadi Semarang menunjukkan faktor risiko yang bermakna pada penyakit jantung koroner adalah usia dan jenis kelamin laki-laki ( $OR = 3.53$ ;  $95\%CI = 1.461-8.541$  dan  $OR = 3.06$ ;  $95\%CI = 1.653-5.682$ ) (Rahman, 2012).

Karakteristik subjek penelitian baik usia maupun jenis kelamin tidak memiliki korelasi bermakna terhadap GLS ( $P = 0.612$ ) (Tabel 3), hal ini sesuai dengan hasil meta-regresi analisis oleh Yingchoncharoen *et al*. Meta analisis dengan 2484 subjek ini menyatakan tidak terdapat korelasi yang signifikan antara usia dan jenis kelamin terhadap LV GLS dengan  $95\%CI = -0.01$ ,  $p = 0.85$  dan  $95\%CI = -0.01$ ,  $p = 0.33$  (Yingchoharoen *et al*, 2012). Begitu juga dengan penelitian JUSTICE oleh Takigiku *et al* dengan mengelompokan jenis kelamin dan rentang usia serta menggunakan 3 vendor tidak didapatkan korelasi signifikan antara jenis kelamin dan usia terhadap GLS dengan  $p = 0.0668$  (Takigiku *et al*, 2012).

### Global Longitudinal Strain Ventrikel Kiri dan Kadar soluble ST2

Pada penelitian ini didapatkan korelasi yang sangat bermakna antara kadar basal soluble ST2 dengan kadar NT pro BNP ( $p = 0.0001$  dan  $r = 0.99$ ). (Tabel 4) Secara teori, Global longitudinal strain ventrikel kiri yang menurun disebabkan oleh kerusakan miokard ventrikel yang secara biomolekular disebabkan oleh tidak seimbangnya sifat kardioprotektif dari ikatan ST2L dan IL33 dengan kecepatan kerusakan sel yang terjadi. Penurunan fungsional sistolik ventrikel kiri dapat memicu terjadinya gagal jantung, baik akibat *over volume* maupun *over pressure*, yang menyebabkan terjadinya *stretch myocardium* dan meningkatnya sekresi *soluble ST2*. soluble ST2 akan berfungsi sebagai reseptör pengalih dari ikatan ST2L dan IL33 akan menyebabkan kerusakan sel miokard yang semakin luas (Gaggin & Januzzi, 2015).

Hasil penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menghubungkan *soluble*

ST2 dengan gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri. Sebagian besar penelitian terdahulu menghubungkan kadar *soluble ST2* dengan fraksi ejeksi dari ventrikel kiri sebagai modalitas pengukuran fungsi ventrikel kiri dan peran *soluble ST2* sebagai biomarker. Seperti Bahuleyan *et al.*, yang pada penelitiannya menyatakan terdapat korelasi baik pada nilai basal *soluble ST2* maupun serial pada pasein dengan gagal jantung *reduced ejection fraction* (Bahuleyan *et al.*, 2017). Chelic *et al* dan McLeod *et al* melakukan penelitian terkait korelasi antara kadar *soluble ST2* dengan LVDMI pada gagal jantung akut, dan pada keduanya didapatkan korelasi yang signifikan (Chelic *et al*, 2016 & McLeod *et al*, 2018). Sementara korelasi kadar basal *soluble ST2* dan *Global Longitudinal Strain* pada gagal jantung dilakukan oleh Lampus, *et al.* Dimana dalam penelitiannya didapatkan kadar s ST2 berkorelasi dengan gagal jantung kiri yang fungsinya dinilai dari GLS ventrikel kiri dan aerobic capacity( Lampus *et al*, 2018).

## Kesimpulan

Terdapat korelasi positif antara *Global Longitudinal Strain* (GLS) ventrikel kiri dengan kadar solube Supression of Tumorigenicity2 (sST2) pada gagal jantung akut dengan penurunan fungsi sistolik.

## Persetujuan Etik

Penelitian ini adalah hasil karya sendiri, dan semua sumber yang ikutip maupun dirujuk telah dinyatakan dengan benar dan telah lolos kaji etik

## Persetujuan untuk Publikasi

Semua pihak telah menyetujui publikasi penelitian ini.

## Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian ini.

## Pendanaan

Pendanaan penelitian ini berasal dari dana pribadi peneliti.

## Daftar Pustaka

1. Bui AL, Horwich T, Fonarow G. 2011. \_ Epidemiology and risk profile of heart failure'. *Nat Rev Cardiol*, 8(1), pp. 30–41.
2. Ponikowski P, Anker S, Habib K, Cowie M, Force T, et al. 2014. \_ Heart Failure: Preventing Disease and Death Worldwide'. *European Society of Cardiology*, pp. 1-39.
3. Motoki H, Borowski A, Shrestha K, Troughton R, Tang W. et al. 2012. Incremental Prognostic Value of Assessing Left Ventricular Myocardial Mechanics in Patients With Chronic Systolic Heart Failure'. *J Am Coll Cardiol*, 60, pp. 2074–81.
4. Nahum J, Bensaid A, Dussault C, Macron L, Cle'mence D, et al. 2010. Impact of Longitudinal Myocardial Deformation on the Prognosis of Chronic Heart Failure Patients'. *Circ Cardiovasc Imaging*, 3, pp. 249-256.
5. Rangel I, Goncalves A, de Sousaa C, Almeidaa P, Rodrigues J, et al. 2014. Global longitudinal strain as a potential prognostic marker in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction'. *Rev Port Cardiol*, 33(7-8), pp. 403-409.
6. Stanton T, Leano R, Marwick T. 2009. \_Prediction of All-Cause Mortality From Global Longitudinal Speckle Strain Comparison With Ejection Fraction and Wall Motion Scoring'. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2, pp. 356-364.
7. Mann, D. L., & Chakinala, M. (2015). Heart Failure: Pathophysiology and Diagnosis. In J. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, L. Jameson, & Loscalzo, *Harrison's principles of Internal Medicine*. New York: Mc Graw Hil.
8. Wettersten, N., & Maisel, A. S. (2016). Biomarkers for Heart Failure: An Update for Practitioners of Internal Medicine. *The American Journal of Medicine*, 129, 560-567.
9. Van Kimmenade, R. R. & Januzzi, J. L., 2012. Emerging Biomarkers in Heart Failure. *Clinical Chemistry*, 58(1), pp. 127-138.
10. Ciccone, M. M. et al., 2013. A Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review. *Molecul.*, Volume 18, pp. 15314-15328.