

**Nilai Diagnosis *N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide*
untuk Mendeteksi Gagal Jantung Kronik Diastolik
pada Pasien Hemodialisis Rutin**

Todung Donald Aposan Silalahi

*Pendidikan Dokter Spesialis-II, Program Studi Konsultan Kardiovaskular
Divisi Kardiologi – Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

**Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Kristen KridaWacana
Alamat Korespondensi Jl.Arjuna Utara No.6 Jakarta Barat 11510

Abstrak

Gagal jantung merupakan masalah utama kesehatan masyarakat dunia dan menjadi faktor penyebab utama morbiditas dan mortalitas. Di Amerika lima juta penduduk terdiagnosis gagal jantung kongestif dan terdapat 500.000 kasus baru tiap tahun dimana sekitar 40-60% menderita gagal jantung diastolik. Gagal jantung dibedakan menjadi 2 bagian yaitu gagal jantung sistolik dan gagal jantung diastolik. Dengan diagnosis dini dan penanganan yang tepat, prognosis disfungsi diastolik lebih baik daripada disfungsi sistolik. Pada tahun 2001, European Society of Cardiology, mengeluarkan suatu algoritma untuk gagal jantung dan disfungsi ventrikel kiri, di mana *N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide* (NT-proBNP) merupakan salah satu metode pemeriksaan yang rutin untuk mendiagnosis gagal jantung. Di dalam tubuh, sekresi NT-proBNP sama banyaknya dengan sekresi BNP, sehingga dapat digunakan untuk petanda gagal jantung.

Kata kunci: NT-proBNP, gagal jantung diastolik, hemodialisis

Abstract

*Heart failure is a major public health problem world and be a leading cause of morbidity and mortality. Five million people in the US. diagnosed with congestive heart failure and there are 500,000 new cases each year of which about 40-60% suffer from diastolic heart failure. Heart failure can be divided into 2 parts systolic heart failure and diastolik heart failure. With early diagnosis and proper treatment, the prognosis for diastolic dysfunction is better rather than systolic dysfunction. In 2001, the European Society of Cardiology, issued an algorithm for heart failure and left ventricular dysfunction, in which the *N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide* (NT-proBNP) is one of the routine methods of examination to diagnose heart failure. In the body, the secretion of NT-proBNP as much as the secretion of BNP, so it can be used for heart failure markers.*

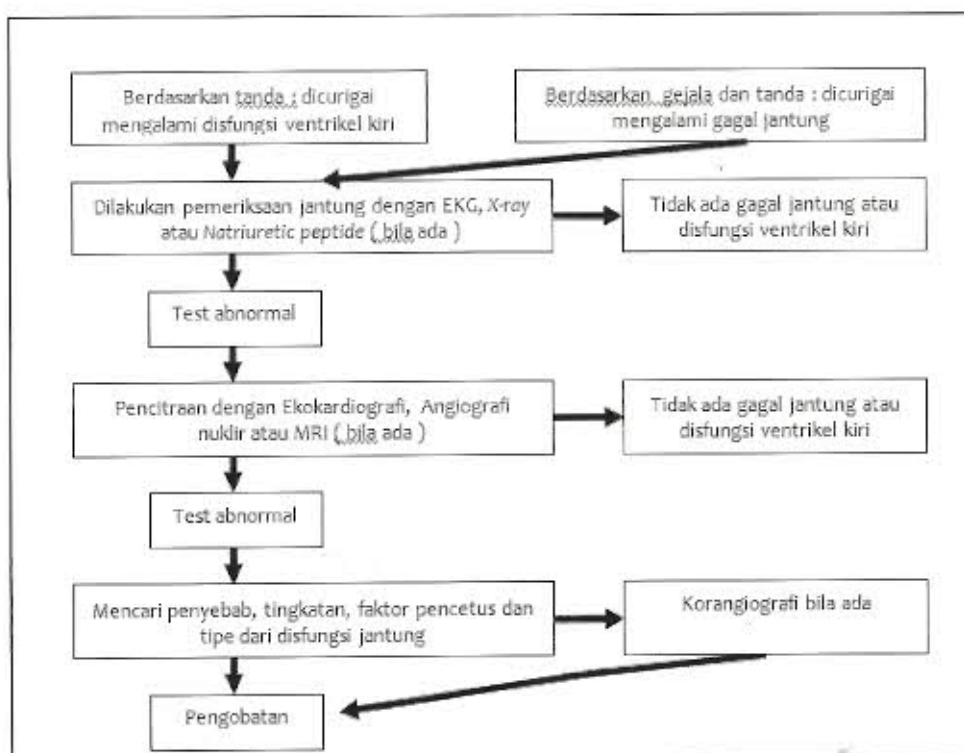
Keywords: *NT-proBNP, diastolik heart failure, hemodialysis*

Pendahulu

Gagal jantung merupakan masalah utama kesehatan masyarakat di dunia dan menjadi faktor penyebab utama morbiditas dan mortalitas. Angka kejadian gagal jantung meningkat sesuai dengan bertambahnya usia. Di Amerika sekitar 5 juta penduduk menderita gagal jantung, di mana angka kejadian gagal jantung mencapai 10 per 1000 populasi pada usia lebih dari 65 tahun.^{1,2} Gagal jantung, dibedakan menjadi 2 bagian yaitu gagal jantung sistolik dan gagal jantung diastolik.^{2,3} Gagal jantung diastolik adalah suatu sindrom klinik yang ditandai dengan gejala dan simtom gagal jantung (*dyspnea on exertion, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, pulmonary edema, jugular venous distension, rales, third or fourth heart sounds, edema perifer, kardiomegali, preserved ejection fraction (EF>50)*) dengan fungsi diastolik yang tidak normal.¹⁻⁵ Gagal jantung diastolik terjadi bila pada tekanan normal diastolik, ruang ventrikel tidak dapat menerima secara adekuat volume darah selama fase diastolik, yang mana hal ini menyebabkan berkurangnya *stroke volume*. Hal ini terjadi disebabkan oleh karena relaksasi ventrikel berkurang dan

atau peningkatan ketebalan dinding ventrikel.^{4,5}

Simtom gagal jantung diastolik dapat terjadi sewaktu istirahat (*New York Heart Association [NYHA] class IV*), aktifitas ringan (*NYHA class III*), atau aktifitas yang biasa dilakukan (*NYHA class II*).^{1,2} Diagnosis gagal jantung ditentukan berdasarkan gejala klinik, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang dan laboratorium. Pada tahun 2001, *European Society of Cardiology*, mengeluarkan suatu algoritma untuk gagal jantung dan disfungsi ventrikel kiri, di mana *Brain Natriuretic peptide (BNP)* merupakan salah satu metode pemeriksaan yang rutin (bila ada) untuk mendiagnosis gagal jantung.⁶ *Brain Natriuretic Peptide* merupakan salah satu hormon yang termasuk dalam kelompok natriuretic peptides yang sekresinya terutama dirangsang oleh regangan dinding ventrikel dan peninggian tekanan pengisian. *Amino-terminal pro-BNP (NT-proBNP)* merupakan fragmen tidak aktif yang dihasilkan dari pemecahan pro BNP. Di dalam tubuh, sekresi NT-proBNP sama banyaknya dengan sekresi BNP, sehingga dapat digunakan sebagai tanda untuk gagal jantung (lihat gambar 1).⁶



Gambar1. Algoritma untuk Mendiagnosis Gagal Jantung atau Disfungsi Ventrikel Kiri.⁶

Kadar BNP dan NT pro-BNP juga dapat meningkat disebabkan kelainan jantung maupun di luar jantung. Faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan NT pro-BNP pada kelainan jantung adalah gagal jantung, disfungsi ventrikel, sindrom koroner akut, hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri, penyakit katup jantung dan fibrilasi atrium. Sedangkan faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan NT pro-BNP pada kelainan di luar jantung adalah gagal ginjal, sirosis hati dengan asites, emboli paru, hipertensi pulmonal, hipertiroid dan pemakaian obat-obatan.^{5,7,8} Stres oksidatif, inflamasi, retensi fosfat dan peningkatan konsentrasi hormon paratiroid yang terjadi pada GGK dapat menyebabkan kalsifikasi, disfungsi miokard, anemia dan hipertrofi ventrikel kiri yang semuanya akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular 9-11. Selain itu keadaan uremia kronik akan mempengaruhi kontraktilitas jantung akibat fibrosis dan kematian miosit.^{12,13} Gangguan fungsi ginjal akan menyebabkan progresi penyakit jantung akibat volume overload kronik, aktivasi sistem RAAS dan sistem saraf simpatis.^{14,15} Namun sebaliknya gagal jantung sendiri dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal akibat kegagalan pompa jantung, peningkatan resistensi pembuluh darah ginjal dan penurunan aliran darah ginjal yang sesuai dengan penurunan cardiac output sehingga memperburuk perfusi ginjal.¹⁶ Di Asia dan Pasifik angka kematian pasien gagal ginjal (stage V) yang di hemodialisis sekitar 10%.¹⁷ Angka kematian akibat kardiovaskular pada pasien gagal ginjal stage V 10 kali lebih tinggi dari pada populasi umum, dan penyakit jantung koroner dengan diabetes menempati urutan pertama penyebab kematian pada penderita gagal ginjal dengan hemodialisis.¹⁸⁻²³ Maka diperlukan indikator dini gagal jantung kronik yang terjadi pada pasien hemodialisis rutin agar morbiditas dan mortalitasnya dapat ditekan. Untuk itulah pemeriksaan NT pro-BNP dapat menjadi alternatif pilihan.

Gagal Jantung Diastolik

Gagal jantung adalah suatu sindrom klinik yang terjadi akibat proses disfungsi ventrikel, baik akut ataupun kronis, hal ini menyebabkan jantung tidak dapat memompakan

darah yang cukup untuk kebutuhan metabolisme tubuh. Disfungsi ventrikel kiri dapat dibagi atas 2 bagian yaitu disfungsi sistolik dan diastolik. Pada disfungsi sistolik terjadi gangguan kontraksi dari miokardium sedangkan disfungsi diastolik terjadi karena gangguan relaksasi miokardium selama pengisian.

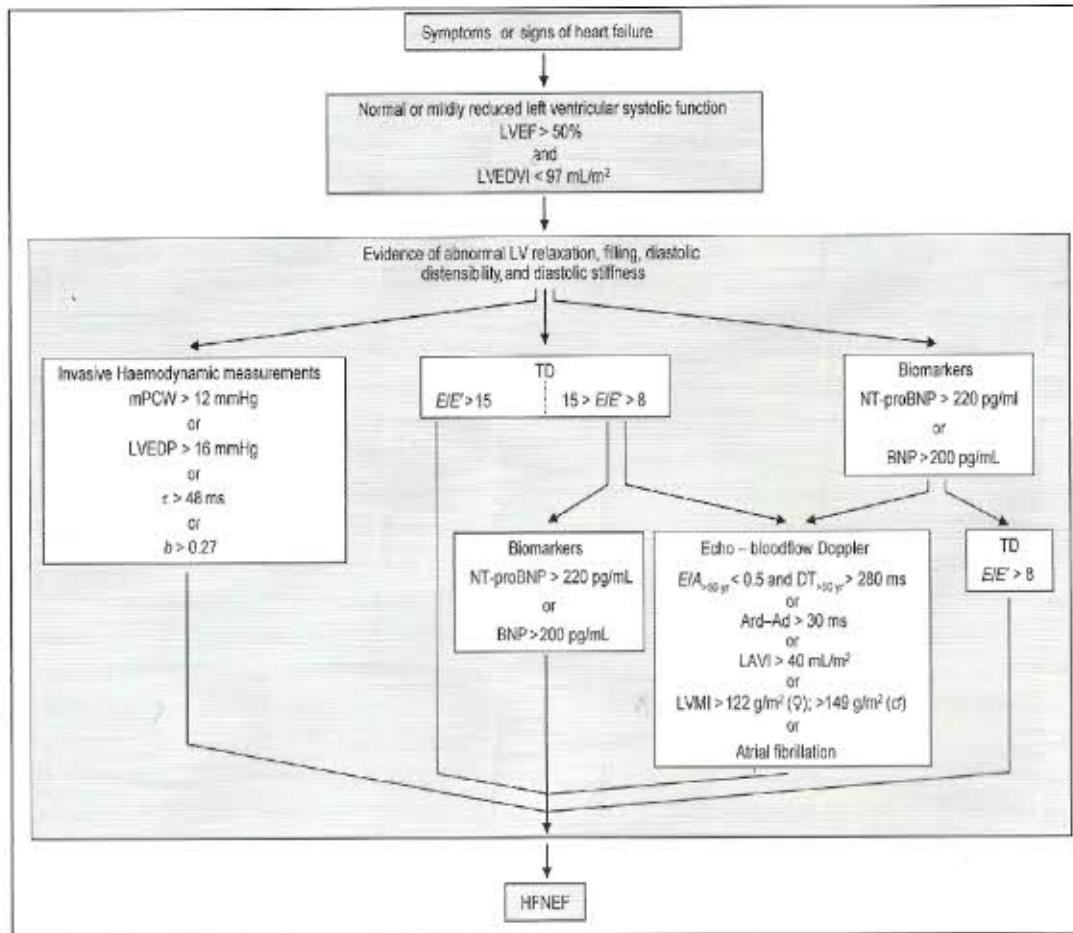
Pada tahun 1998, the European Study Group on Diastolik Heart Failure menetapkan satu diagnosis dan kriteria gagal jantung diastolik. Hal ini disebabkan oleh abnormalitas predominan pada fungsi diastolik, yang dapat menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Pada populasi umum (The Rotterdam Study) prevalensi disfungsi ventrikel kiri sekitar 3-7% sedang di Inggris gagal jantung diastolik sekitar 5-8% dibanding gagal jantung sistolik (10-15%), peningkatan prevalensi seiring dengan bertambahnya usia, dan tidak ada perbedaan antara pria dan wanita.²⁰⁻²¹

Di Amerika 5 juta penduduk terdiagnosis gagal jantung kongestif dan terdapat 500.000 kasus baru tiap tahun di mana sekitar 40-60% menderita gagal jantung diastolik. Diagnosis tersebut paling sering ditemukan pada pasien dengan usia >65 tahun. Pasien ini mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan gagal jantung sistolik. Insidensi gagal jantung diastolik meningkat sesuai pertambahan umur. Lima puluh persen pasien yang berusia > 65 tahun dengan gagal jantung mempunyai "Isolated Diastolik Dysfunction (IDD).²² Dengan diagnosis dini dan penanganan yang tepat, prognosis disfungsi diastolik lebih baik daripada disfungsi sistolik. Disfungsi diastolik maupun sistolik dapat menyebabkan gagal jantung kongestif, oleh karena itu pasien gagal jantung tidak hanya mempunyai gagal jantung sistolik murni, tapi bisa menderita gagal jantung sistolik dan diastolik.²³ Terapi farmakologi yang menjadi pilihan untuk gagal jantung diastolik adalah angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin reseptor blockers, diuretik dan beta blocker. Gagal jantung diastolik tidak dapat dibedakan dari gagal jantung sistolik baik secara klinis dan radiografi, oleh karena itu perlu pemeriksaan penunjang lainnya, seperti ekokardiografi dua dimensi (alat noninvasif terbaik untuk menegakkan diagnosis)/ radionuclide angiography (digunakan pada pasien yang secara teknis sulit dilakukan ekokardiografi), namun kateterisasi jantung tetap merupakan an metode yang disarankan untuk mendiagnosis

disfungsi diastolik.^{22,23} Oleh karena itu sangatlah penting bagi seorang dokter untuk mengenali perbedaan gagal jantung diastolik dan gagal jantung sistolik, serta memperbaiki penatalaksanaan pengobatan pada pasien gagal jantung diastolik.

Diagnosis Gagal Jantung Diastolik

Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology membuat suatu konsensus untuk diagnosis gagal jantung dengan Left Ventricular ejection fraction yang normal (lihat gambar 2).²⁴



Gambar 2. Algoritme Diagnosis Gagal Jantung Diastolik menurut *European Society of Cardiology* tahun 2007.²⁴

LVEDVI, left ventricular end-diastolik volume index; mPCW, mean pulmonary capillary wedge pressure; LVEDP, left ventricular end-diastolik pressure; τ , time constant of left ventricular relaxation; b , constant of left ventricular chamber stiffness; TD, tissue Doppler; E , early mitral valve flow velocity; $E0$, early TD lengthening velocity; NT-proBNP, N-terminal-pro brain natriuretic peptide; BNP, brain natriuretic peptide; E/A , ratio of early (E) to late (A) mitral valve flow velocity; DT , deceleration time; LVMI, left ventricular mass index; LAVI, left atrial volume index; Ard, duration of reverse pulmonary vein atrial systole flow; Ad, duration of mitral valve atrial wave flow.²⁴

Diagnosis dari gagal jantung diaslotik (GJD) dapat ditegakkan berdasarkan²⁴ :

- (i) Tanda dan gejala dari gagal jantung
- (ii) LV fungsi sistolik normal atau mendekati normal

(iii) Terdapat LV disfungsi diastolik
 LV fungsi sistolik normal atau mendekati normal dapat diartikan bahwa Left Ventricular Ejection Fraction di atas >50 % dan LV end-

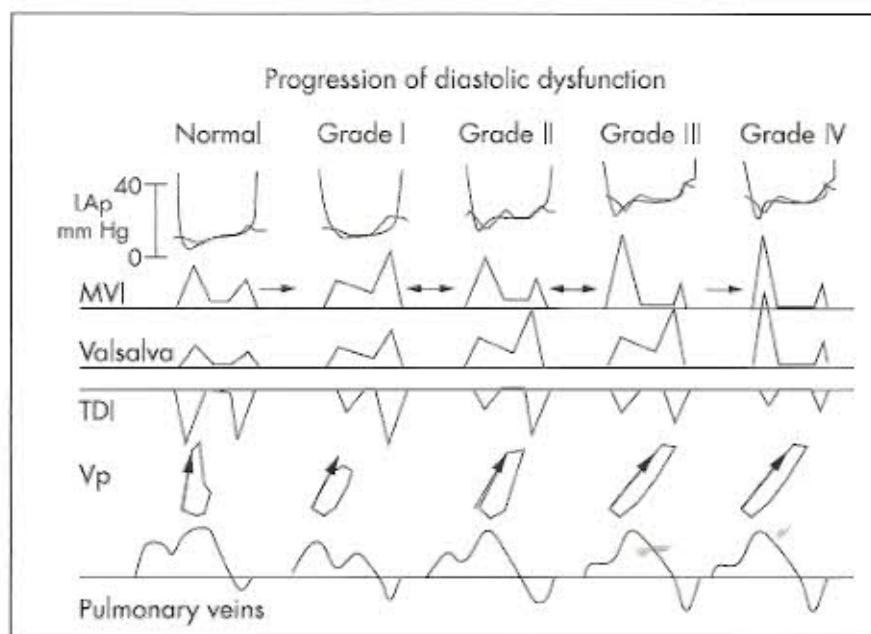
diastolik volume indeks (LVEDVi) < 97 ml/m². Secara invasiv, GJD dapat ditegakkan bila tekanan pada LV end-diastolik >16 atau tekanan mean pulmonary capillary wedge >12 mmHg dan secara non invasiv dengan menggunakan ekokardiografi. Pada ekokardiografi dapat dibedakan antara gangguan relaksasi, pseudonormal dan restrictive filling (lihat tabel 1).²⁵⁻³¹

Tabel 1. Tingkatan dari Disfungsi Diastolik³¹

| | Normal (muda) | Normal (dewasa) | Gangguan relaksasi | <i>Pseudonormal Filling</i> | <i>Restrictive Filling</i> |
|------------|---------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|----------------------------|
| E/A (cm/s) | >1 | >1 | <1 | 1-2 | >2 |
| DT (ms) | <220 | <200 | >220 | 150-220 | <150 |
| IVRT (ms) | <100 | <100 | >100 | 60-100 | <60 |
| S/D | <1 | ≥1 | ≥1 | <1 | <1 |
| AR (cm/s) | <35 | <35 | <35 | ≥35 | ≥25 |
| Vp (cm/s) | >55 | >45 | <45 | <45 | <45 |
| Em (cm/s) | >10 | >8 | <8 | <8 | <8 |

Pada perkembangan ekokardiografi, Tissue Doppler Imaging (TDI) juga mempunyai peran penting dalam penilaian disfungsi diastolik. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Omman dan Garcia, Ratio dari mitral velocity dengan early diastolik velocity dari mitral anulus (E/E') mempunyai korelasi yang lebih baik terhadap Mean LV diastolik pressure (M-LVDP) dari variabel dari semua level fungsi diastolik. Dikatakan dis-

fungsi diastolik bila E/E' > 15 dan bila TDI 15 > E/E' > 8 maka dikatakan sugestif disfungsi diastolik, dan <8 fungsi diastolik normal (normal M-LVDF).^{30,31} Kombinasi dari Tissue Doppler Imaging dari mitral anulus dan mitral inflow velocity curves, lebih baik dari metode lain (pulmonal vein, preload reduction) dalam mengestimasi LV-filling pressure (lihat gambar 3).³⁰



Gambar 3. Progresifitas dari disfungsi diastolik ventrikel kiri dapat dinilai dengan menggunakan kombinasi variabel dari doppler ekokardiografi. *LAp*, left atrial pressure; *MVI*, mitral valve inflow; *TDI*, tissue Doppler imaging; *Valsalva*, response of mitral valve inflow to Valsalva manoeuvre; *Vp*, mitral inflow propagation velocity.³⁰

Diketahui ada 4 jenis dari Natriuretic Peptide. Brain natriuretic peptide (BNP) atau yang disebut juga B-type natriuretic peptide merupakan salah satu hormon yang termasuk dalam kelompok natriuretic peptide (NP). Kelompok natriuretic peptides yang lain adalah atrial natriuretic peptide (ANP), C-type natriuretic peptide (CNP), dan Drosopis natriuretic peptide (DNP) dan urodilatin.³³ Mekanisme bersihan natriuretic peptides oleh NPR C melalui proses endositosis dan degradasi secara enzimatik oleh lisosom.³⁴ Rendahnya afinitas NPR C terhadap BNP menyebabkan waktu paruh plasma BNP menjadi lebih lama dibanding ANP.^{16,17,19,21} Waktu paruh BNP 18-22 menit sedangkan ANP 2-4 menit. NT pro-BNP memiliki waktu paruh lebih lama yakni 60-120 menit serta pemberian BNP eksogen (nesiritide) tidak mempengaruhinya.³⁵⁻³⁷ BNP mempunyai tiga reseptor natriuretic peptide (natriuretic peptideresepor / NPRs) yaitu NPR-A, NPR-B dan NPR-C (lihat tabel 2). NPR-A dan

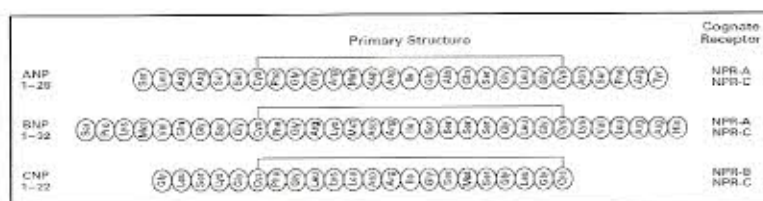
NPR-B merupakan golongan reseptor guanylyl cyclase yang mempunyai fungsi sebagai perantara aktifitas biologis natriuretic peptide dengan cara sintesis dan akumulasi intraselular guanosin siklik 3'-5' monofosfat. NPR-C merupakan reseptor yang mempunyai fungsi sebagai pembersih (clearance) untuk natriuretic peptide yang beredar di sirkulasi dan memiliki sedikit aktifitas guanylate cyclase. Neutral endopeptidase memetabolisme natriuretic peptide menjadi fragmen yang tidak aktif di sirkulasi. Afinitas relatif natriuretic peptide terhadap NPRs diperlihatkan tabel 2.³⁴ BNP disintesis dalam bentuk pro BNP oleh miokardium atrium dan ventrikel terutama ventrikel kiri. Pro BNP ini dikode oleh gen BNP yang berlokasi pada lengan pendek kromosom 1. Pro BNP (108 asam amino) akan dipecah secara enzimatik oleh furin protease menjadi bentuk BNP aktif dengan 32 asam amino (asam amino 77-108) dan NT pro-BNP dengan 76 asam amino (asam amino 1-76) yang merupakan bentuk tidak aktif.^{34,37}

Tabel 2. Afinitas *Relative Natriuretic Peptide* terhadap NPRs

| NPRs | Natriuretic Peptides | | |
|-------|----------------------|------|-------|
| | ANP | BNP | CNP |
| NPR-A | +++++ | ++++ | |
| NPR-B | | | +++++ |
| NPR-C | +++++ | +++ | +++ |

*+ = degree of affinity.

ANP, atrial natriuretic peptide ; BNP, brain natriuretic peptide; CNP, C-type natriuretic peptide; NPR, natriuretic peptide reseptor

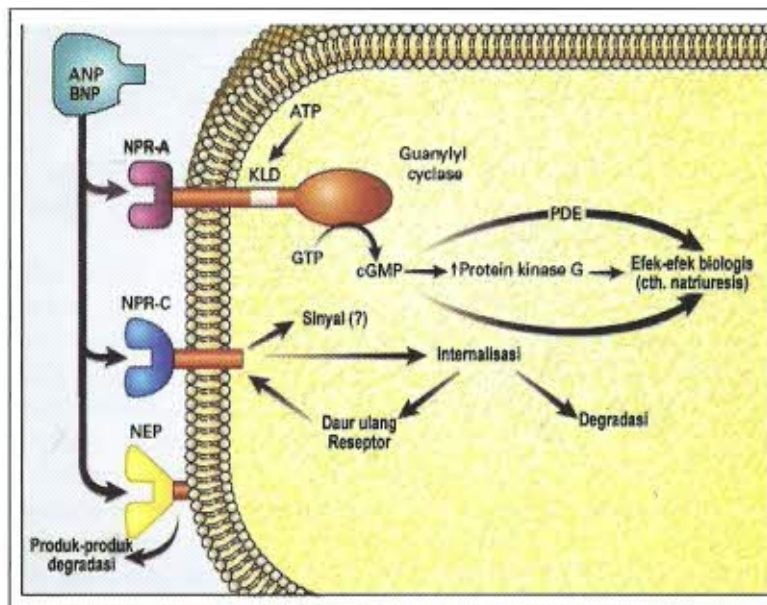


Gambar 4. Susunan Asam Amino dari Tiga Natriuretik Peptide pada Manusia.³⁴

Sekresi BNP dirangsang oleh dua faktor yaitu mekanik dan neurohormonal. Rangsangan mekanik yang paling penting dan potensial adalah regangan dinding otot jantung akibat peningkatan volume intravaskular dan peningkatan tekanan pengisian jantung. Selain itu beberapa neurohormonal terutama angiotensin II, endotelin, dan norepinefrin akan meningkatkan sekresi natriuretic peptides dengan berikatan pada reseptornya di miosit.³⁴⁻⁴⁰ Pada keadaan patologis, ekspresi gen BNP akan meningkat sangat cepat terhadap adanya rangsangan sehingga BNP cepat disintesis dan segera disekresi secara terus-menerus tanpa disimpan. Pada gagal jantung atau disfungsi ventrikel terjadi peningkatan sekresi BNP yang lebih tinggi dibandingkan ANP, sehingga pemeriksaan BNP

merupakan petanda diagnosis gagal jantung.^{34,38-40} Selain itu natriuretic peptides diinaktivasi oleh neutral endopeptidase (NEP) melalui proses pemecahan ikatan disulfida pada cincin natriuretic peptides. Neutral endopeptidase merupakan metalloproteinase yang terdapat pada sel tubular ginjal, jantung dan endotel pembuluh darah.^{34,38,39}

BNP mempunyai peran fisiologis penting pada gagal jantung kongestif, dan merupakan hormon yang berlawanan dengan angiotensin II, norepinefrin dan endotelin karena BNP menurunkan sintesisnya. BNP berguna sebagai vasodilator yang membuat seimbang serta mempunyai efek hemodinamik yang bekerja langsung pada tubulus yaitu memiliki efek natriuretik dan diuretik. Interaksi natriuretic peptide dan reseptornya dapat dilihat pada gambar 5 di bawah ini.



Gambar 5. Interaksi Hormon Natriuretic peptide dengan reseptornya.³⁴

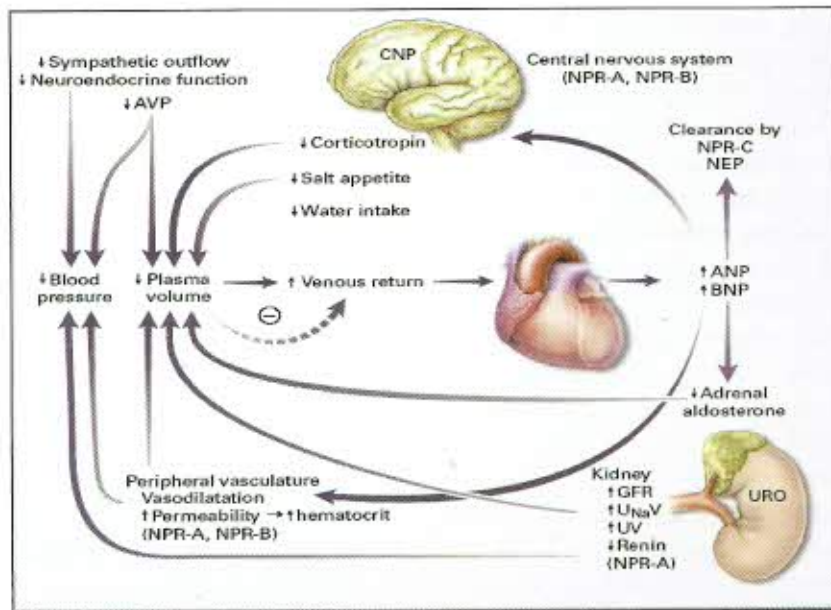
Atrial natriuretic peptide (ANP); natriuretic peptide receptor A (NPR-A); Cyclic guanosine monophosphate (cGMP) phosphodiesterases (PDEs), kinase-like domain (KLD) natriuretic peptide receptor C (NPR-C), neutral endopeptidases (NEPs) in the kidney and vasculature. GTP, guanosine triphosphate.

Natriuretic peptide diinaktivasi oleh neural endopeptidase (NEP) melalui suatu proses pemecahan ikatan disulfida pada cincin NP. Neural endopeptidase merupakan metalloproteinase yang terdapat pada sel tubular ginjal, jantung dan endotel vascular.³⁴

Efek dari BNP pada glomerulus ginjal, menyebabkan dilatasi arteriol aferen dan konstiksi arteriol eferen yang akan meningkatkan tekanan kapiler glomerulus

sehingga menyebabkan peningkatan *glomerular filtration rate* (GFR). Pada tubulus ginjal terjadi hambatan reabsorpsi natrium yang menyebabkan natriuresis dan diuresis. Selain itu terjadi hambatan sistim renin angiotensin-aldosteron sehingga terjadi penurunan sekresi renin dan aldosteron.^{34,38,42}

Efek fisiologis *natriuretic peptides* dapat dilihat pada gambar 6 di bawah ini.



Gambar 6. Efek Fisiologis Natriuretic Peptides.³⁴

Efek BNP pada otot polos pembuluh darah menyebabkan relaksasi sehingga terjadi dilatasi arteri dan vena yang akan menurunkan tekanan darah. Sedangkan pada otot jantung BNP mempunyai efek lusitropik, antiproliferatif dan antifibrotik. Efek BNP pada otak menyebabkan penurunan aktivitas simpatik dan tonus vagal sedangkan pada adrenal BNP menyebabkan penurunan aldosteron.^{34,38,42}

Peran BNP dan NT pro-BNP secara Klinis

Sejak tahun 2002 NT pro-BNP telah digunakan dalam berbagai penelitian untuk diagnosis, pemantauan terapi, prognosis penderita gagal jantung serta penderita dengan penyakit jantung koroner dengan hasil setara dengan BNP⁴³. Kadar BNP dan NT pro-BNP berguna dalam menetapkan atau menyingkirkan diagnosis gagal jantung pada penderita dengan sesak napas.⁴⁴

BNP dan NT pro-BNP disekresi ke sirkulasi dalam jumlah yang ekimolar sehingga peningkatan kadar BNP juga disertai peningkatan kadar NT pro-BNP dalam darah²⁵. Secara teoritis pemeriksaan NT proBNP lebih unggul dibandingkan BNP karena kadar NT pro-BNP dalam sirkulasi plasma yang lebih tinggi dan lebih stabil. Hal ini disebabkan NT pro-BNP mempunyai waktu paruh yang lebih lama dibandingkan BNP dan NT pro-BNP lebih

sedikit didegradasi secara *in vivo* dan *in vitro* serta mempunyai ukuran molekul besar dibanding BNP.⁴⁵

BNP dan NT pro-BNP dapat meningkat disebabkan kelainan jantung maupun di luar jantung. Faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan kadar BNP dan NT pro-BNP pada kelainan jantung adalah gagal jantung, disfungsi ventrikel, sindrom koroner akut, hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri, penyakit katup jantung dan fibrilasi atrium. Sedangkan faktor-faktor yang mempengaruhi peningkatan kadar BNP dan NT pro-BNP pada kelainan di luar jantung adalah gagal ginjal, sirosis hati dengan asites, emboli paru, hipertensi pulmonal, hipertiroid dan pemakaian obat-obatan.⁴

Penelitian Roche Diagnostics terhadap 721 penderita gagal jantung kronik dan 2264 subyek normal didapatkan kadar NT pro-BNP dengan *cut off* 125 pg/ml mempunyai sensitivitas 88% dan spesifisitas 92% serta *negative predictive value* (NPV) 96.7% dan *positive predictive value* (PPV) 80.6%.⁴⁶

Kadar BNP dan NT pro-BNP juga meningkat sesuai dengan kelas NYHA (New York Heart Association) yang menggambarkan beratnya gagal jantung. Peningkatan kadar NT pro-BNP pada penderita gagal jantung menurut klasifikasi fungsional NYHA berdasarkan penelitian Roche Diagnostics dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 3. Kadar NT pro-BNP pada Penderita Gagal Jantung Berdasarkan Klasifikasi Fungsional Menurut NYHA46.

| | NYHA I | NYHA II | NYHA III | NYHA IV |
|---------------------|---------|----------|------------|------------|
| N | 182 | 250 | 234 | 35 |
| Mean | 1016 | 1666 | 3029 | 3465 |
| SD | 1951 | 2035 | 4600 | 4453 |
| Median | 342 | 951 | 1571 | 1707 |
| 5th-95th percentile | 33-3410 | 103-6567 | 126-10.449 | 148-12.188 |
| %>125 pg/mL | 78.6 | 94 | 95.3 | 97.1 |

Selain itu kadar BNP dan NT pro-BNP juga merupakan petanda prognostik untuk mortalitas penderita gagal jantung⁴⁴. Januzzi dkk menyatakan penderita gagal jantung dengan konsentrasi NT pro-BNP > 5180 pg/ml dihubungkan dengan prediksi kematian dalam 76 hari (OD=5.2, 95% CI = 2.2-8.1, p<0.001).⁴⁷

Kadar BNP dan NT pro-BNP dapat juga digunakan dalam pemantauan terapi pada penderita gagal jantung. Berdasarkan penelitian Troughton dkk, terapi gagal jantung yang dipantau dengan NT pro-BNP akan menurunkan

kejadian kardiovaskuler (kematian, perawatan dan gagal jantung) dibandingkan pemantauan berdasarkan klinis.⁴⁸

Januzzi dkk berpendapat bahwa kadar BNP dan NT pro-BNP dapat berguna dalam menetapkan atau menyingkirkan diagnosis gagal jantung pada penderita dengan klinis sesak nafas. Januzzi, dkk mendapatkan bahwa kadar NT-proBNP dengan *cut off* 300 pg/ml mempunyai sensitivitas 99%, spesifisitas 60% dan akurasi 83% untuk menyingkirkan diagnosis gagal jantung tanpa memperhitungkan faktor usia.⁴⁷

Tabel 4. Nilai Cut off NT-proBNP Optimal (pg/ml) untuk Mendiagnosis dan Menyingkirkan Gagal Jantung pada Penderita Sesak Nafas⁴⁷

| Category | Optimal cut-point | Sensitivity (%) | Specificity (%) | PPV (%) | NPV (%) | Accuracy (%) |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|---------|---------|--------------|
| Confirmatory ("rule in" cut-points) | | | | | | |
| <50 years (n=184) | 450 pg/ml | 97 | 93 | 76 | 99 | 94 |
| 50-75 years (n=537) | 900 pg/ml | 90 | 82 | 83 | 88 | 85 |
| >75 years (n=535) | 1800 pg/ml | 85 | 73 | 92 | 55 | 83 |
| Rule in, overall | | 90 | 84 | 88 | 66 | 85 |
| Exclusionary ("rule out") cut-point | | | | | | |
| All patients (n=1256) | 300 pg/ml | 99 | 60 | 77 | 98 | 83 |

Hubungan antara Penyakit Jantung dan Penyakit Ginjal

50% penderita penyakit ginjal kronik memenuhi kriteria disfungsi ventrikel kiri atau penyakit jantung koroner.^{11,51} Di antara pasien pada penelitian PRIDE, juga dijumpai hubungan antara gagal jantung dengan insufisiensi ginjal. Interaksi antara jantung dan ginjal ini disebut juga interaksi jantung dan ginjal. Pada keadaan ini sangat bermakna digunakan pemeriksaan *natriuretic peptide* untuk mengevaluasi pasien dengan GGK (insufisiensi) dengan atau tanpa gagal jantung.⁴⁹

GGK merupakan problem kesehatan yang utama. Di Amerika Serikat dari 20 juta orang yang menderita GGK, 8 juta orang menderita GGK menengah sampai berat, dan bila pasien mengalami dialisis, maka angka kematian akibat kejadian kardiovaskuler akan meningkat 10–30 kali lebih tinggi dibandingkan pada populasi umum. Fungsi ginjal merupakan faktor risiko independen terjadinya penyakit kardiovaskuler dan kematian kardiovaskuler.⁵⁰

Anavekar dkk mendapatkan, penurunan GFR merupakan faktor risiko utama komplikasi kardiovaskuler setelah infark jantung. Pada GFR di bawah 81 ml/menit, tiap penurunan 10 ml/menit akan meningkatkan risiko kematian atau komplikasi kardiovaskuler sebesar 10%.⁵¹ Mc Alister dkk juga mendapatkan tiap penurunan 1 ml/menit bersihan kreatinin akan terjadi peningkatan kematian sebesar 1%.⁵²

Pengaruh Penurunan Fungsi Ginjal Terhadap Kadar BNP dan NT pro-BNP

Pada GGK, terjadi gangguan fungsi pengaturan volume cairan ekstraseluler tubuh. Hal ini dapat mengganggu kemampuan untuk mengatur volume ekstraseluler, dan bila volume cairan ekstraseluler berlebihan maka akan meningkatkan *preload* jantung, aktivasi sistem RAA dan sistem saraf simpatik dan menyebabkan dilatasi jantung sehingga mengganggu fungsi jantung, hal ini dapat juga menyebabkan terjadinya peningkatan dari BNP atau NT pro-BNP.¹⁸ Pada keadaan uremia kronik terjadi gangguan kontraktilitas jantung akibat fibrosis dan kematian miosit.^{8,9} GGK juga dapat terjadi peningkatan stres oksidatif, inflamasi,

retensi fosfat dan peningkatan konsentrasi hormon paratiroid yang menyebabkan kalsifikasi, disfungsi miokard, anemia dan hipertrofi ventrikel kiri.¹¹

Namun sebaliknya gagal jantung sendiri juga dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal akibat kegagalan pompa jantung, dimana hal ini menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah ginjal dan penurunan aliran darah ginjal yang sesuai dengan penurunan *cardiac output* sehingga memperburuk perfusi ginjal.^{40,49}

Beberapa penelitian menyebutkan adanya hubungan terbalik antara fungsi ginjal dengan kadar BNP dan NT pro-BNP pada penderita dengan atau tanpa gagal jantung.^{9,23,43,44} Penurunan fungsi ginjal menyebabkan peningkatan kadar BNP pada penderita gagal jantung dengan penyakit ginjal kronik terutama pada GFR < 60 ml/menit. Forfia dkk seperti dikutip Tsutamoto melaporkan bahwa kadar BNP akan meningkat empat kali pada penderita dengan GFR < 60 ml/menit dibandingkan GFR > 60 ml/menit.⁴⁵

Penelitian Vickery dkk terhadap 213 penderita predialisis penyakit ginjal kronik dijumpai peningkatan kadar BNP sebesar 20.6% dan NT pro-BNP sebesar 37.7% tiap 10 ml/menit penurunan GFR. Hal ini menunjukkan bahwa NT pro-BNP lebih dipengaruhi oleh adanya penurunan fungsi ginjal karena bersihan NT pro-BNP terutama pada ginjal.⁴⁶

Pada keadaan insufisiensi ginjal NT pro-BNP dapat menentukan prognosis. Berdasarkan penelitian Kimmenade dkk kadar NT pro-BNP > 4647 pg/ml dengan GFR < 60 ml/menit menandakan prognosis yang buruk dengan kematian dalam 60 hari.⁹

Pada penderita tanpa gagal jantung kongestif, Mc Cullough dkk mendapatkan pada 1.452 penderita sesak napas hubungan bermakna antara BNP dan GFR. Pada kadar BNP > 500 pg/ml, gagal jantung kongestif dapat didiagnosis pada hampir 90% penderita sesak napas tanpa dipengaruhi GFR.⁴⁴

Pada penelitian Luchner dkk terhadap 469 penderita pasca infark miokard yang stabil didapatkan peningkatan kadar BNP dan NT pro-BNP sebesar 2 kali pada penderita gangguan fungsi ginjal tanpa disfungsi ventrikel kiri dan peningkatan lebih dari 4 kali pada penderita gangguan fungsi ginjal dan disfungsi ventrikel kiri. Berdasarkan analisis multivariat didapatkan peningkatan kadar BNP sebesar 500 pg/ml dan

NT pro-BNP sebesar 250 pg/ml pada gangguan fungsi ginjal.⁴⁷

Dengan demikian adanya gangguan fungsi ginjal akan menyebabkan progresifitas penyakit jantung akibat volume *overload* yang kronik, akibat sistim RAA dan sistim syaraf simpatik, akan tetapi gagal jantung sendiri dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal akibat kegagalan sistim pompa jantung yang menyebabkan penurunan aliran darah ginjal dan peningkatan resistensi vaskular ginjal, sehingga memperburuk perfusi ginjal.¹¹

Prevalensi dari gagal jantung kronis, meningkat bermakna pada pasien hemodialisis dan berhubungan dengan hipertrofi ventrikel kiri, volume *overload* dan hipertensi. Pada hemodialisis kadar BNP akan berkurang sedang kadar NT-proBNP akan meningkat. Hal ini disebabkan karena ukuran BNP dan NT-proBNP yang berbeda (BNP 3.5 kDA dan NT-proBNP 8.5 kDA) dan waktu paruh yang berbeda (BNP 20 menit dan NT-proBNP 60-120 menit). Penurunan kadar plasma BNP juga dapat disebabkan karena berkurangnya produksi / sekresi dari BNP yang disebabkan karena volume plasma yang berkurang, eliminasi dalam dialisa, atau kedua-duanya.⁵³

Daftar Pustaka

- Zile MR, Baicu CF. Alteration in Ventricular Function :Diastolik Heart Failure.In :Mann DL (ed). Heart Failure. A Companion to Braunwald's.Philadelphia: Saunders An Imprint of Elsevier; 2004: 209-27
- Jessup M, Brozena S. Heart Failure.N Eng J Med 2003;348:2007-18.
- Francis GS, Tang WHW. Clinical evaluation of heart failure. In: Mann D, editor. Heart failure: A companion to Braundwald,s heart disease. 1st ed.Philadelphia: elsevier Inc ;2004:p507-25.
- Felker GM, Peterson JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. CMAJ 2006; 175(6) : 611-7
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351: 1296-305. Swedberg K. Gotenborg, Drexler H et al.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. EHJ (2005).26;1115-40.
- Schiffrin EL, Lipman, Mann J.F.Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation* 2007;116;85-97
- Spanauset KS al.BNP concentration predict the progression of chronic kidney disease (CKD). Clin Chem;53:1267-72
- Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality. JACC 2006;47: 1-8.
- Abdurahman N. Peran BNP pada Gagal Jantung. Dalam : Alwi I, Wijaya IP, eds. Simposium : Pendekatan holistik penyakit kardiovaskuler IV. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen IPD-FKUI; 2005: 117
- Panggabean MM. Diagnosis dan tatalaksana gagal jantung pada penyakit ginjal kronik. Dalam : Alwi I, Wijaya IP, eds. Simposium : Pendekatan holistik penyakit kardiovaskuler V. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen IPD-FKUI; 2006: 108-15
- Hillege HL, Armand .Girbes RJ, Pieter J.de Kam, Boomsma F,et al.Renal Function, Neurohormonal Activation, and Survival in Patients With Chronic Heart Failure., *Circulation* 2000;102;203-10
- Hall YN, Sugihara JG ,Go AS,Chertow GM..Differential Mortality and Transplantation Rates among Asians and Pacific Islanders with ESRD.J. Am. Soc. Nephrol., Dec 2005; 16: 3711-20
- Parekh RS, Zhang L,Fivush BA and Klag MJ.Incidence of Atherosclerosis by Race in the Dialysis Morbidity and Mortality Study: A Sample of the US ESRD Population.J. Am. Soc. Nephrol., May 2005; 16:1420 – 26
- Ganesh SK, Shearon TH, Port FK, Eagle K, and Stack AG.Mortality Differences by Dialysis Modality among Incident ESRD Patients with and without Coronary Artery Disease J. Am. Soc. Nephrol., Feb 2003; 14: 415-24
- Port FK.Morbidity and mortality in the US ESRD population.Nephrol. Dial. Transplant., September 1996; 11: 1935-6

17. Levin A, Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(6) : S24-30.
18. Szczech LA, Reddan DN, Klassen PS, et al. Interactions between dialysis-related volume exposures, nutritional surrogates and mortality among ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18: 1585-91
19. Wang AYM, Lam CWK, Yu CM, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide: An Independent Risk Predictor of Cardiovascular Congestion, Mortality, and Adverse Cardiovascular Outcomes in Chronic Peritoneal Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 18: 321-30, 2007.
20. Mosterd A, Hoes AW, Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population, The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:445-7
21. Aurigemma GP, Gaasch. Diastolik Heart Failure. *N Eng J Med* 2004;351:1097-105
22. Satpathy C, Mishra T, Satpathy R. Diagnosis and Management of Diastolik Dysfunction and Heart Failure. *American Family Physician* 2006; Vol 73, num 5:841-6
23. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal* (2001) 22, 1527-60
24. Paulus WJ, et al. How to diagnose diastolik heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *E Heart J.* (2007)28,2539-50
25. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D, Kronzon I. Diastolik Dysfunction. Can it Be Diagnosed by Doppler Ekokardiografi? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1543-9
26. Zile MR, Brutsaert DL. New Concepts in Diastolik Dysfunction and Diastolik Heart Failure: Part I: Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolik Function. *Circulation* 2002;105;1387-93
27. Zile MR, Brutsaert DL. New Concepts in Diastolik Dysfunction and Diastolik Heart Failure: Part II: Causal Mechanisms and Treatment. *Circulation* 2002;105;1503-08
28. Galderisi M. Diastolik dysfunction and diastolik heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovascular Ultrasound* 2005, 3:9 doi:10.1186/1476-7120-3-9
29. European Study Group on Diastolik Heart Failure. How to diagnose diastolik heart failure. *European Heart Journal* (1998) 19, 990-1003
30. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolik function by Doppler ekokardiografi: update 2003. *Heart* 2003;89;18-23
31. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolik function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;32;865-75
32. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton, Miller JK. Clinical Utility of Doppler Ekokardiografi and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures : A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation* 2000;102;41788-94
33. Kawakoshi A, Hyodo S, Inoue K, et al. Four natriuretic peptides (ANP, BNP, VNP and CNP) coexist in the sturgeon: identification of BNP in fish lineage. *Journal of Molecular Endocrinology* (2004) 32, 547-55
34. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Eng J Med* 1998;339 (5):321-28
35. Schrier R, Abraham WT. Hormones and Hemodynamics in Heart Failure. *N Eng J Med* 1999;341 (8):577-85.
36. Tang WHW. B-Type Natriuretic Peptide: A Critical Review. www.lejacq.com;2007;48-52.
37. Dzimiri N, Moorji A, Afrane B, Halees A. Differential regulation of atrial and brain natriuretic peptides and its implications for the management of left ventricular volume overload. *European Journal of Clinical Investigation* (2002) 32 , 563-9
38. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *The Lancet* 2003; 4: 1-7.
39. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 341-56.

40. De Denus S, Pharand C, William DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *Chest* 2004; 125: 652-68
41. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, et al. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 2002; 324:1498
42. Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clinical Science* 2005; 108:23-36.
43. Rodeheffer RJ. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 : 740-9.
44. Cardarelli R, Lumicao TG. B-type natriuretic peptide : A review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure to primary care physicians. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 327-33.
45. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure. *Circulation* 2004; 110:2168-74.
46. Anonymous. Leaflet pro BNP : BT-proBNP. Cobas reagent cartridge. May, 2005 ed. Roche Diagnostic.
47. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short term prognosis in acute destabilized heart failure : an international pooled analysis of 1256 patients. *Eur Heart J* 2006; 27 : 330-7.
48. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG. Treatment of heart failure guided by plasma amino terminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentration. *The Lancet* 2000; 355; 1126-30.
49. Anwaruddin , Lloyd-Jones DM, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 91-7
50. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality : a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 : 1307-15.
51. Anavekar NS, Mc Murray JJV, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351 : 1285-95.
52. Mc Alister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure : prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109: 1004-9.
53. Wahl HG, Graf S, Renz H, Fassbinder. Elimination of the Cardiac Natriuretic Peptides B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP by Hemodialysis. *Clinical Chemistry* 50, No. 6, 2004