

Pemeriksaan BNP atau NT pro BNP pada Pasien Gagal Jantung

Nani Hersunarti, M. Saifur Rohman

Beberapa permasalahan masih sering dihadapi berkaitan dengan diagnosis, evaluasi keberhasilan terapi, penekanan angka morbiditas dan mortalitas gagal jantung. Seperti misalnya, pada kondisi gawat darurat yang membutuhkan diagnosis dan terapi cepat dan akurat, kadang sulit untuk membedakan sesak nafas akibat gagal jantung atau akibat penyakit lain seperti penyakit paru dan metabolik. Hingga saat inipun pemulangan pasien dari perawatan rumah sakit sebagian besar didasarkan atas berkurangnya atau hilangnya keluhan, meskipun mungkin belum dilakukan titrasi terapi yang optimal. Hal itu menyebabkan tingginya angka kematian dan rawat ulang pasien gagal jantung. Lebih jauh, hingga saat ini belum ada metoda yang rutin dipakai untuk mengevaluasi efek dari terapi yang telah diberikan pada level molekuler.¹ Oleh karena itu, perlu ada alat diagnostik untuk mengetahui fungsi jantung secara cepat dan tepat, yang dapat membedakan sesak karena gagal jantung atau faktor lain, dan dapat pula menjadi prediktor prognosis pasien gagal jantung.²

Brain Natriuretic Peptide (BNP) diproduksi oleh sel otot jantung terutama ventrikel, sebagai respon terhadap volume dan tekanan yang berlebihan. Protein

ini berfungsi sebagai hormon yang bekerja di ginjal untuk meningkatkan diuresis dan natriuresis, serta menghambat peningkatan rangsangan simpatis, sehingga dapat mengurangi volume dan tekanan berlebih pada dinding ventrikel.³ BNP berasal dari protein proBNP yang merupakan bagian dari ujung C, sedangkan ujung N akan menjadi NT-proBNP (N Terminal proBNP). Berbeda dengan BNP, NT-proBNP belum banyak diketahui fungsinya. Proses pembentukan NT-proBNP bersamaan dengan pembentukan fragmen BNP, karena berasal dari mRNA yang sama. Setiap rangsangan yang meningkatkan aktifitas promoter gen BNP akan menghasilkan kedua protein ini dalam jumlah yang sama.⁴ Namun, setelah berada dalam sirkulasi, terdapat perbedaan antara BNP dan NT-proBNP. Waktu paruh NT-proBNP adalah 120 menit, menunjukkan bahwa perubahan hemodinamik yang bermakna dapat dideteksi dengan tes NT-proBNP setiap 12 jam. Sedangkan waktu paruh dari BNP hanya 22 menit.² Sebagai hormon endokrin jantung, kadar BNP dipengaruhi oleh mekanisme umpan balik dari organ target, dan keberhasilan mengurangi beban volume dan rangsangan simpatis. NT-proBNP yang merupakan hormon inaktif, kadarnya relatif stabil karena tidak banyak dipengaruhi oleh mekanisme umpan balik seperti BNP.⁵

Karena sumber pengeluarannya spesifik dari jantung, maka BNP dan NT-proBNP yang beredar di dalam sirkulasi darah dapat menggambarkan tingkat beban stress pada jantung.³ Namun demikian, beberapa hal perlu dikaji lebih jauh, yaitu apakah BNP

Alamat korespondensi:

dr. Nani Hersunarti, SpJP(K)
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Pusat Jantung Nasional,
Harapan Kita, Jakarta.

memang benar-benar efektif dipakai untuk diagnostik dan memprakirakan prognostik pasien gagal jantung? Sebagai sarana tes yang baru, BNP harus memenuhi beberapa kriteria agar bermanfaat secara klinis, antara lain⁶ :

1. mempunyai nilai tambah yang signifikan dalam diagnosis, patofisiologi dan prognosis dibanding tes yang sudah ada.
2. dapat membantu dalam mengidentifikasi pasien yang akan mendapat keuntungan dari terapi tertentu.
3. dapat dipercaya, mudah dan cepat diperoleh.
4. efisien dalam segi pembiayaan.

Berikut beberapa poin yang berkenaan dengan manfaat BNP secara klinis.

Fungsi Diagnostik BNP

Pemeriksaan BNP atau NT-proBNP dapat dipakai untuk membedakan sesak kardiak atau non kardiak pada situasi kegawatan.⁷ Studi prospektif multinasional menyimpulkan bahwa, BNP dengan kadar 100 pg/mL mempunyai sensitivitas 90% dan spesifitas 76% untuk membedakan gagal jantung dari penyebab sesak yang lain. Kadar 50 pg/mL mempunyai nilai prediksi negatif sebesar 96%.⁸ Tingginya kadar BNP atau NT-proBNP berhubungan erat dengan disfungsi ventrikel. Kedua petanda ini sangat sensitif dan cukup spesifik untuk mendiagnosis disfungsi ventrikel dan gagal jantung.⁹ Pada pemeriksaan pasien di Unit Gawat Darurat (UGD), BNP mempunyai sensitivitas 97%, specificity 84%, dan nilai prediksi positif 70% untuk mendeteksi gangguan fungsi sistolik. Kadar BNP meningkat bila fraksi ejeksi berkurang.¹⁰

Peran BNP dalam prognosis dan keberhasilan terapi

Kadar BNP atau NT-pro BNP yang tinggi berkorelasi dengan lamanya perawatan di rumah sakit. Kadar BNP atau NT-pro BNP yang tinggi, meningkat atau tidak turun selama perawatan dan saat dipulangkan merupakan prediktor kematian dan rawat ulang.¹¹ Apabila penurunan kadar BNP tidak mencapai > 500 pg/mL setelah pengobatan, maka pasien tersebut mempunyai kemungkinan besar kembali dirawat atau meninggal. Turunnya kadar BNP ini terbukti dapat mengurangi kejadian rawat ulang dan menurunnya angka kematian.² Pada pasien gagal jantung, kenaikan

BNP sebesar 100 pg/m berhubungan dengan peningkatan risiko relatif kematian sebesar 35%. Jadi, pemeriksaan BNP atau NT-proBNP saat di UGD atau ketika pasien akan dipulangkan, bermanfaat untuk menilai keberhasilan terapi sekaligus untuk mengetahui prognosis pasien.¹²

Kadar BNP berhubungan dengan nilai Tekanan Baji Kapiler Pulmonal

Karena BNP dapat menggambarkan beban stress sel otot jantung, maka BNP dapat dijadikan salah satu kriteria, untuk mengoptimalkan terapi agar tercapai tingkat beban minimal sel otot jantung. Penurunan kadar BNP berkorelasi kuat dengan penurunan tekanan baji kapiler pulmonal (*pulmonary capillary wedge pressure, PCWP*). Perubahan PCWP dari 33 ± 2 mm Hg menjadi 25 ± 2 mm Hg selama 24 jam pertama, akan menurunkan kadar BNP dari 1472 ± 156 pg/mL menjadi 670 ± 109 pg/mL. Penurunan ini tampak setelah 2-4 jam terapi diberikan.²

Dari studi klinik terdahulu diketahui bahwa pemakaian BNP untuk diagnostik di UGD pada pasien yang dicurigai gagal jantung dapat memperpendek masa rawat inap, sehingga biaya yang dikeluarkan lebih kecil.¹³

BNP dibandingkan dengan Ekokardiografi

Akurasi pemeriksaan BNP hampir sama apabila dibandingkan dengan ekokardiografi yang selama ini dipakai sebagai baku emas pada penilaian fungsi ventrikel. Pada penelitian yang melibatkan 1653 orang, kadar BNP < 18 pg/mL mempunyai nilai prediksi negatif sebesar 97% untuk pasien yang mempunyai gangguan fungsi ventrikel tanpa gejala.⁷ Pada tes konfirmasi dengan ekokardiografi, BNP mempunyai korelasi dengan disfungsi ventrikel, dan volume atau massa ventrikel.¹⁴

Diantara pasien dengan gangguan fungsi sistolik, terdapat variasi kadar BNP yang berhubungan dengan keparahan disfungsi diastolik. Kenaikan kadar BNP sesuai dengan peningkatan gradasi disfungsi diastolik. Kadar BNP juga semakin tinggi sesuai dengan keparahan disfungsi ventrikel kanan, dan regurgitasi katup mitral atau trikuspid, serta gangguan fungsi ginjal. Kadar BNP berkorelasi dengan indeks dari relaksasi ventrikel kiri (*septal Ea*), *compliance* (DT), dan (*E/Ea* dan *E/Vp*) serta indeks dari fungsi atrium kiri. (*left atrial area, A* dan *Aa*).¹⁵

Beberapa kemampuan ekokardiografi, seperti menilai fungsi katup, pengukuran Doppler, analisa gerakan segmental, menilai adanya thrombus, efusi pericardium tidak dapat digantikan oleh BNP. Oleh karena itu pemakaian BNP ini dipakai sebagai pelengkap untuk menilai fungsi jantung.

Titik potong BNP

Saat ini sudah tersedia beberapa produk untuk tes BNP dan NT-proBNP yang dapat dilihat hasilnya dalam waktu singkat antara lain : *Triage BNP; Biosite Diagnostics, San Diego, CA, Shionoria BNP; CIS Diagnostics* dan *NT-proBNP, Roche Diagnostics, Tutzing, Germany*. Pusat Jantung Nasional - Harapan Kita memakai kit diagnostik sistim *AXSYM* dari *Abboth*. Masing-masing produk ini mempunyai standar nilai dan titik potong yang sedikit berbeda, berkisar 80 -100 pg/mL.¹⁶ Disamping itu kadar BNP juga bervariasi menurut berat badan, kelamin dan umur, namun tidak sampai berlipat ganda. Kadar BNP dan NT-proBNP meningkat pada usia lanjut, diduga akibat kekakuan ventrikel.¹⁷ Pada wanita kadar BNP juga lebih tinggi daripada laki-laki. Pada penelitian terdahulu dibuktikan bahwa, terapi pengganti hormon dapat meningkatkan kadar BNP; mungkin lebih tingginya kadar BNP pada wanita dibandingkan laki-laki berhubungan dengan estrogen.¹⁷ Individu dengan obesitas atau *overweight* memiliki kadar BNP lebih rendah, dan berbanding terbalik dengan nilai BMI.¹⁸

Pada pasien gagal jantung, BNP dapat meningkat hingga ratusan bahkan ribuan kali dari nilai normal. Oleh karena itu peningkatan BNP mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi. Akan tetapi bila peningkatan kadar BNP hanya kecil nilainya, harus diupayakan pemeriksaan konfirmasi lebih lanjut, seperti ekokardiografi atau kemungkinan penyakit penyerta seperti infeksi paru, penyakit paru menahun, stress psikologis atau gangguan fungsi ginjal ringan. Pada gangguan fungsi ginjal berat atau kronis disertai penurunan produksi urin, maka kadar BNP juga meningkat walaupun peningkatannya tidak setinggi pada gagal jantung. Hal ini terjadi karena retensi cairan yang menyebabkan kelebihan volume, sehingga terjadi regangan otot jantung.¹⁹

Kadar BNP menggambarkan keadaan regangan sel otot jantung saat dilakukan pemeriksaan, kadar ini akan berubah setiap saat karena BNP diproduksi dan didegradasi dalam waktu cepat. Namun apabila regangan berlangsung terus menerus, maka kadar BNP

tetap tinggi. Kadar BNP akan turun apabila terjadi penurunan regangan karena berkurangnya volume intravaskular dengan pemberian diuretik, atau penurunan tekanan beban akhir (*afterload*) atau beban awal (*preload*) pada pemberian vasodilator maka kadar BNP akan menurun. Dalam hal ini NT-proBNP lebih menggambarkan keadaan ventrikel 12 jam sebelum pemeriksaan karena NT-proBNP mempunyai waktu paruh yang lebih lama. Oleh karena itu, selayaknya BNP diperiksa serial atau beberapa kali, terutama untuk menilai respon pengobatan.² Meskipun manfaat pemeriksaan BNP maupun NT-proBNP ini sangat besar, namun di Indonesia penggunaannya masih sangat terbatas.

Daftar Pustaka

1. Stevenson LW. The limited availability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*. 1989;261:884-888.
2. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-Type Natriuretic Peptides: a diagnostic breakthrough for Clinicians. *Rev in cardiovasc med*. 2003; 4: 72-80.
3. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-923.
4. Nakao K, Ogawa Y, Suga S et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. *J Hypertens* 1992; 10: 907-912.
5. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004-1009.
6. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG et al. Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1921-1929.
7. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:379-385.
8. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 1994;343:440-444.
9. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998;351:9-13.
10. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA*. 2002;288:1252-1259.

11. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1934–1941.
12. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*. 2000;355:1126 –1130.
13. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647- 654.
14. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;111:274-279
15. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Optimal Noninvasive Assessment of Left Ventricular Filling Pressures A Comparison of Tissue Doppler Echocardiography and B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Pulmonary Artery Catheters. *Circulation*. 2004;109:2432-2439.
16. Cheng VL, Kazanagra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-391.
17. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:976–982.
18. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation*. 2004; 109:594-600.
19. Vickery S, Christopher P, Price CP, John RI, et al. B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in Patients With CKD: Relationship to Renal Function and Left Ventricular Hypertrophy. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46: 610-620.