

## PERANAN MARKER JANTUNG SEBAGAI PENANDA KEBERHASILAN TERAPI GAGAL JANTUNG AKUT

Prima Ursila<sup>1)</sup>, Muhammad Stukri<sup>2)</sup>

<sup>1,2</sup>Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas,  
email: [prima.ursila@gmail.com](mailto:prima.ursila@gmail.com)

**Submitted: 25-06-2020, Reviewer: 29-06-2020, Accepted: 06-11-2020**

### ABSTRACT

*Acute heart failure is a term used to describe the condition of heart failure with acute onset and worsening of symptoms and signs of heart failure. Acute heart failure is associated with decreased survival and high rehospitalization. In addition to routine clinical laboratory tests, a number of biomarkers have received recommendation helping in prognostic acute heart failure. Biomarkers must have underlying pathophysiological relevance, and if the prognostic should be used both to initiate certain therapies and monitors during the therapy of acute heart failure.*

**Keywords :** *acute heart failure, biomarker, therapy*

### ABSTRAK

Gagal jantung akut merupakan istilah yang digunakan untuk mendeskripsikan kondisi kegagalan fungsi jantung dengan awitan yang cepat maupun perburukan dari gejala dan tanda dari gagal jantung. Gagal jantung akut dikaitkan dengan penurunan kelangsungan hidup dan tingginya rehospitalisasi. Selain tes laboratorium klinis rutin, sejumlah biomarker telah memperoleh rekomendasi dalam membantu menentukan prognosis gagal jantung akut. Biomarker yang baik harus memiliki relevansi patofisiologi yang mendasari dan dapat digunakan baik untuk memulai terapi dan memonitor terapi gagal jantung akut.

**Kata Kunci:** *gagal jantung akut, biomarker, terapi*

### PENDAHULUAN

Gagal jantung akut menurut pedoman *European Society of Cardiology (ESC)* tahun 2016 merupakan kondisi kegagalan fungsi jantung dengan awitan yang cepat maupun perburukan dari gejala dan tanda dari gagal jantung. Gagal jantung akut ditandai dengan abnormalitas hemodinamik dan neurohormonal yang buruk dan mungkin sebagai akibat dari jejas pada miokard.<sup>1</sup>

Epidemiologi gagal jantung akut diinformasikan oleh sejumlah registri skala besar, hampir 1 juta kasus baru dilaporkan setiap tahun di Amerika Serikat dengan perkiraan 1,76 juta pasien rawat inap setiap tahun dengan rata-rata lama rawat antara 4-11 hari. Angka kematian di rumah sakit berkisar antara 4-7% dengan sekitar

sepertiga pasien rehospitalisasi dalam 90 hari dan tingkat kelangsungan hidup 1 tahun sekitar 70%.<sup>2</sup>

Selain tes laboratorium klinis rutin, sejumlah biomarker telah direkomendasikan dalam menentukan prognosis gagal jantung akut. Sejumlah biomarker yang berkaitan dengan gagal jantung akut antara lain adalah peptida natriuresis, *High Sensitivity (HS) Troponin*, *Suppressor of Tumorigenicity 2 (ST2)*, dan prokalsitonin. Nilai biomarker tersebut dalam sirkulasi dapat menjadi pendekatan yang mudah digunakan dan bersifat noninvasif untuk memberikan informasi tentang diagnosis dan prognosis gagal jantung. Biomarker harus memiliki relevansi patofisiologi gagal jantung akut yang mendasari.<sup>3</sup>

Beberapa biomarker yang bernilai prognostik dapat digunakan baik untuk memulai

terapi dan memonitor terapi. Terdapat beberapa kriteria yang diperlukan agar biomarker bermanfaat secara klinis. Pertama, pemeriksaan harus tepat, akurat, cepat, dan tersedia dengan biaya yang relatif rendah. Kedua, biomarker harus memberikan informasi tambahan pada evaluasi klinis. Terakhir, nilai terukur absolut yang akan membantu dalam pengambilan keputusan klinis.<sup>4</sup>

Tinjauan pustaka ini dibuat bertujuan untuk mengetahui dan memahami peranan biomarker jantung sebagai penanda keberhasilan terapi gagal jantung akut.

Penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh aterosklerosis dinding arteri dan trombosis merupakan penyebab utama kematian dini dan menyebabkan keterbatasan selama bertahun-tahun di negara eropa dan juga meningkat di negara-negara yang sedang berkembang<sup>1</sup>. Berdasarkan laporan WHO pada tahun 2013, ditemukan sekitar 7,4 juta orang meninggal akibat kardiovaskular pada tahun 2012. Angka ini akan terus meningkat dan diprediksi oleh WHO akan mencapai 24,2 juta jiwa di seluruh dunia, dimana 14,9 % pada laki-laki dan 13,1 % pada wanita disebabkan oleh penyakit jantung koroner<sup>2</sup>. Peningkatan terbesar dalam jumlah kematian akan terjadi di kawasan Asia Tenggara. Data di Indonesia berdasarkan laporan Rikesdas bidang biomedis tahun 2007 menunjukkan bahwa prevalensi dislipidemia berkisar 39,8%. Beberapa propinsi di Indonesia seperti Nagroe Aceh, Sumatera Barat, Bangka Belitung, dan Kepulauan Riau mempunyai prevalensi dislipidemia lebih dari 50%<sup>3</sup>.

## LITERATURE REVIEW

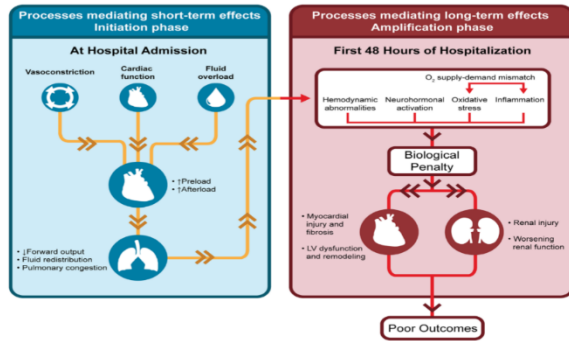
### 1. Gagal Jantung Akut

Literatur ilmiah yang tersedia saat ini menunjukkan bahwa patofisiologi gagal jantung akut terdiri dari dua fase yaitu fase inisiasi yang melibatkan serangkaian kejadian pemicu dan fase amplifikasi di mana beberapa mekanisme berkontribusi terhadap perburukan gagal jantung dan kerusakan target organ. Pada fase inisiasi gagal jantung akut terjadi serangkaian kejadian yang memicu perkembangan proses akut dan jangka pendek lalu diikuti oleh fase amplifikasi di mana sejumlah proses kompensasi hemodinamik,

neurohormonal, dan inflamasi berkembang mengarah pada konsekuensi biologis jangka panjang (Gambar 1).<sup>2</sup> Selama fase inisiasi, peningkatan preload dan afterload jantung dipicu oleh vasokonstriksi akut dan peningkatan retensi cairan yang mengakibatkan kelebihan cairan dan penurunan fungsi jantung. Pencetus penurunan curah jantung yang pasti tidak diketahui tetapi dapat dipicu oleh beberapa mekanisme yang mencakup iskemia miokard, aritmia, aktivasi akut jalur inflamasi, atau kerusakan progresif miokardium. Kekakuan pembuluh darah juga dapat terjadi sebagai akibat dari aktivasi neurohormonal yang berlebihan atau stres inflamasi akut, berkontribusi terhadap peningkatan beban kerja jantung. Ketika retensi cairan meningkat, terjadi peningkatan resistensi vaskular perifer dan peningkatan kapasitansi vena yang berkontribusi terhadap redistribusi cairan dan terjadinya kongesti paru.<sup>2</sup>

Fase inisiasi dapat memicu fase amplifikasi yang menyebabkan perubahan yang merusak sistem kardiovaskular dalam jangka panjang. Kejadian gagal jantung akut menyebabkan ketidakstabilan hemodinamik, aktivasi neurohormon yang berlebihan, inflamasi, dan ketidakseimbangan ketersediaan serta kebutuhan energi. Hal ini terjadi karena peningkatan stres oksidatif yang dapat memulai serangkaian proses patologis yang memicu cedera miokard yaitu peningkatan fibrosis, dan disfungsi serta remodeling ventrikel kiri yang progresif.<sup>2</sup>

Dengan demikian, efek kumulatif dari fase inisiasi dan amplifikasi mengakibatkan kerusakan jantung yang dapat berlanjut selama 48 jam pertama perawatan. Peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri, penurunan perfusi koroner, dan aktivasi neurohormon dan mediator inflamasi dapat mempercepat hilangnya miosit jantung. Respon jangka panjang terhadap cedera miokard akut ini dapat mengakibatkan disfungsi dan remodeling ventrikel kiri.<sup>2</sup>

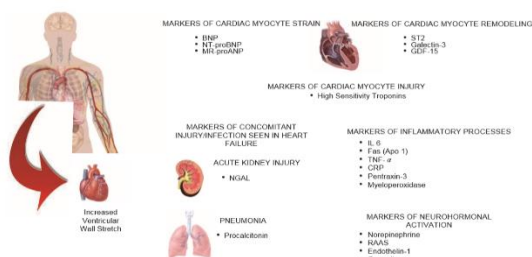


Gambar 1. Proses Yang Memediasi Efek Jangka Pendek dan Jangka Panjang Gagal Jantung Akut

Meskipun bukti langsung dari cedera miokard dan apoptosis belum tersedia, perubahan biomarker tertentu mendukung hipotesis tersebut. Biomarker jantung yang mencerminkan aspek patofisiologi gagal jantung akut antara lain peptida natriuresis (peregangan miosit), *High Sensitivity* (HS) troponin (nekrosis miosit), dan *Suppressor of Tumorigenicity 2* (ST2) (remodeling dan fibrosis miokard).<sup>3,4</sup>

## 2. Hubungan Biomarker Terhadap Gagal Jantung Akut

Biomarker yang tersedia memiliki peran yang sangat penting dalam meningkatkan keberhasilan terapi gagal jantung. Gambar 2 mewakili berbagai biomarker yang terkait dengan proses patofisiologi kardiomyosit yang berbeda bersamaan dengan biomarkernya pada pasien dengan gagal jantung. Terdapat enam proses patofisiologi dan biomarkernya yaitu biomarker peregangan kardiomyosit, remodeling kardiomyosit, cedera kardiomyosit, komorbiditas, proses inflamasi, dan aktivasi neurohormonal.<sup>5</sup>



Gambar 2. Skema Pelepasan Biomarker Dari Organ Pada Pasien Gagal Jantung

Morrow dan de Lemos mengusulkan 3 kriteria yang diperlukan agar biomarker bermanfaat secara klinis. Pertama, pemeriksaan harus tepat, akurat, cepat, dan tersedia dengan biaya yang relatif rendah. Kedua, biomarker harus memberikan informasi tambahan dari evaluasi klinis. Terakhir, nilai terukur absolut yang akan membantu dalam pengambilan keputusan klinis. (Tabel 1).<sup>6</sup>

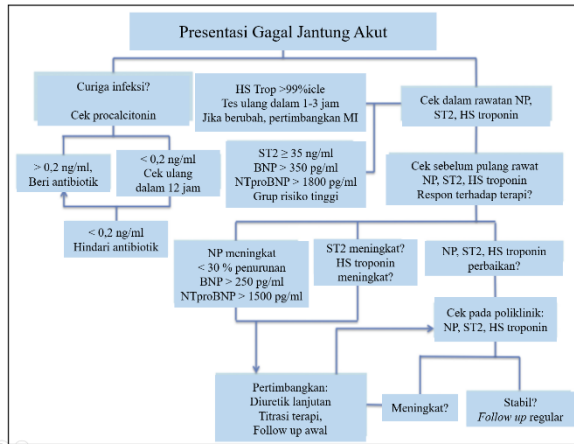
Tabel 1. Biomarker Ideal

2007	2011
Sensitif dan spesifik	Antara sangat sensitif (diagnosis) atau sangat spesifik (terapi)
Merefleksikan keparahan penyakit	Merefleksikan fisiologi atau biokimia abnormal
Berhubungan dengan prognosis	Prognosis paling berarti jika nilainya bermakna secara klinis
Membantu dalam membuat keputusan	Sebaiknya digunakan sebagai dasar untuk ‘terapi yang dipandu biomarker’ yang spesifik
Nilai harus menurun setelah terapi efektif	“Biomonitor’ selama terapi merupakan parameter pengganti keberhasilan terapi yang efektif

Terdapat beberapa biomarker yang berkaitan dengan gagal jantung akut yang dapat digunakan secara noninvasif untuk memberikan informasi tentang diagnosis, prognosis, dan terapi gagal jantung.

Maisel menyarankan bahwa biomarker harus memiliki relevansi dengan proses patofisiologi yang mendasari serta membantu dalam memulai terapi dan memonitor terapi pasien dengan gagal jantung. ST2, HS troponin,

dan prokalsitonin tampaknya akan segera bergabung dengan peptida natriuresis sebagai biomarker yang rutin diukur pada gagal jantung akut (Gambar 3).<sup>3,7</sup>



Gambar 3. Algoritma Penggunaan Biomarker Pada Gagal Jantung Akut<sup>3</sup>

Tabel 2 menunjukkan biomarker utama yaitu peptida natriuresis, ST-2, HS-troponin, dan prokalsitonin serta peranannya terhadap gagal jantung.<sup>7</sup>

Tabel 2. Biomarker dan Kegunaannya Pada Gagal Jantung<sup>7</sup>

Biomarker	Penggunaan Klinis
Peptida natriuresis	Diagnosis gagal jantung Evaluasi untuk pulang rawat jalan Prognosis untuk mortalitas dan rehospitalisasi Titrasi obat
ST-2	Prognosis untuk mortalitas Pemandu terapi yang potensial
HS-Troponin	Prognosis untuk mortalitas dan rehospitalisasi Prognosis untuk perubahan tanda gagal jantung
Prokalsitonin	Eksklusi pneumonia pada gagal jantung akut Pemandu penggunaan antibiotik

## 2.1 Peptida Natriuresis

Peptida natriuresis berupa *B-type* Natriuretic Peptide (BNP) dan N-Terminal-proBNP (NT-proBNP) adalah hormon sirkulasi yang disintesis dan dilepaskan dari sel-sel miokard sebagai respon terhadap perubahan volume dan tekanan ventrikel. Gen BNP dengan cepat diregulasi oleh beberapa stimulus, termasuk peregangan kardiomyosit, cedera, dan hipoksia. Asam amino 134 prepeptida diproduksi dengan pembelahan cepat dan disekresikan oleh sinyal peptida 26 asam amino. Proses ini menghasilkan prekursor penting, proBNP108, yang dibelah dalam berbagai jumlah oleh corin untuk menghasilkan 76 asam amino NT-proBNP dan 32 asam amino BNP.<sup>8</sup>

Setelah dilepaskan, BNP plasma mengikat reseptor yang menstimulasi kaskade sinyal yang menginisiasi natriuresis, diuresis, vasodilatasi arteri, dan penghambatan pertumbuhan miosit jantung serta pembuluh darah. BNP memiliki waktu paruh 20 menit dan dibersihkan dari sirkulasi melalui endositosis dan ekskresi ginjal sedangkan NT-proBNP memiliki waktu paruh 60-90 menit dan diekskresikan melalui ginjal.<sup>8</sup>

BNP dan NT-proBNP telah mendapatkan rekomendasi sebagai biomarker dalam diagnosis dan prognosis gagal jantung akut. Pada pasien yang dirawat dengan gagal jantung akut, fluktuasi nilai BNP dan NT-proBNP sering terlihat, dan penelitian menunjukkan bahwa perubahan nilai BNP > 40% serta perubahan nilai NT-proBNP > 25% menunjukkan perubahan keadaan fisiologis.<sup>9</sup>

Nilai awal BNP adalah prediktor kuat hasil jangka pendek dan hasil jangka panjang. Pada studi *Acute Decompensated Heart Failure National Registry* (ADHERE) nilai awal BNP pada 48.000 pasien berhubungan dengan mortalitas di rumah sakit. Nilai BNP  $\geq$  1730 pg/mL dikaitkan dengan peningkatan 2,23 kali lipat mortalitas di rumah sakit. Demikian juga nilai NT-proBNP sangat memprediksi hasil klinis jangka pendek dan jangka panjang, NT-proBNP > 986 pg/mL dikaitkan dengan hampir tiga kali lipat peningkatan mortalitas satu tahun.<sup>10</sup>

Dalam studi *NT-proBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency*

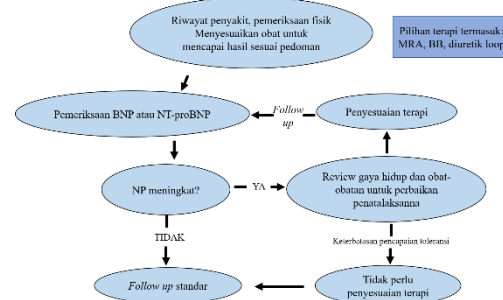
Department (PRIDE) mengidentifikasi nilai awal NT-proBNP > 986 pg/mL sebagai prediktor terkuat dari mortalitas 1 tahun. Kedua nilai BNP dan NT-proBNP membaik dengan terapi selama rawat inap pada gagal jantung akut. Pada 325 pasien dengan dispnea, BNP awal > 480 pg/mL memiliki kemungkinan memiliki kejadian gagal jantung kembali selama 6 bulan tindak lanjut sebesar 51% dibandingkan dengan 2,5% pada pasien dengan BNP < 230 pg/mL. Pasien dengan BNP ≥ 840 pg/mL lebih mungkin membutuhkan ventilasi mekanis.<sup>4,10</sup>

Selain nilai peptida natriuresis, penurunan nilai peptida natriuresis antara masuk dan keluar rumah sakit juga bernilai prognostik. Data dari studi *Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF)* menemukan bahwa BNP merupakan karakteristik paling penting untuk memprediksi kematian 1 tahun. Dalam kohort terpisah, nilai BNP sebelum pasien pulang rawat ≤ 430 pg/mL juga telah terbukti memiliki nilai prediktif negatif yang kuat pada 30 hari rehospitalisasi. Nilai NT-proBNP sebelum pasien pulang rawat juga terkait kuat dengan rehospitalisasi. Pada 182 pasien gagal jantung, risiko kematian atau rehospitalisasi lebih tinggi bagi pasien yang tidak memiliki pengurangan signifikan (>30%) nilai NT-proBNP.<sup>3,11</sup>

Pemantauan nilai peptida natriuresis pada pasien rawat inap menyediakan informasi panduan terapi dan prognosis gagal jantung (Gambar 4). Pasien memiliki risiko kematian dan rehospitalisasi yang meningkat jika nilai peptida natriuresis sebelum pasien pulang rawat tidak lebih rendah dari awal masuk.

Selain itu, peningkatan nilai peptida natriuresis sebelum pasien pulang rawat mencerminkan risiko tinggi kejadian jangka pendek yang mana menunjukkan perlunya peningkatan terapi atau tindak lanjut dini. Penurunan > 46% nilai BNP dari masuk dan nilai BNP < 300 pg/mL sebelum pasien pulang rawat dikaitkan dengan tingkat rehospitalisasi dan kematian lebih rendah secara signifikan. Memonitor nilai BNP pada gagal jantung akut dapat menilai respon terapi

dan dengan tepat mentitrasi terapi untuk mencapai hasil yang lebih baik. Selain itu, peningkatan nilai BNP dapat mencerminkan kegagalan terapi sehingga memerlukan terapi yang lebih agresif.<sup>12,13</sup>



Gambar 4. Pendekatan Konsep Dari Terapi Dipandu Peptida Natriuresis Pada Gagal Jantung<sup>13</sup>

Meta-analisis baru-baru ini menganalisis data dari 40 studi prospektif jangka panjang yang melibatkan 87.474 pasien dan 10.625 kejadian kardiovaskular, menegaskan bahwa peningkatan nilai BNP dan NT-proBNP juga terkait dengan peningkatan risiko kardiovaskular.

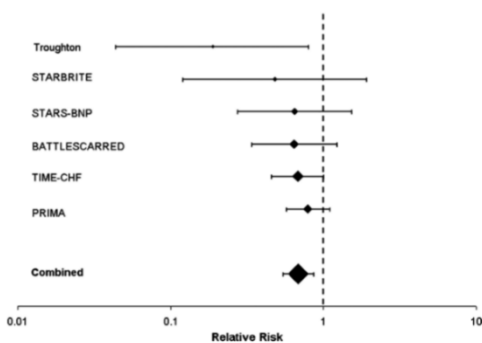
Nilai prognostik BNP dan NT-proBNP, bersama dengan temuan bahwa terapi gagal jantung mempengaruhi nilai biomarker ini, sebagai target untuk terapi gagal jantung dengan konsep bahwa terapi gagal jantung yang dipandu peptida natriuresis akan lebih unggul dari terapi standar dengan penurunan angka mortalitas yang signifikan.<sup>14</sup>

Tabel 3. Terapi dan Efeknya Terhadap BNP Dan NT-proBNP<sup>16</sup>

Terapi	Efek terhadap BNP / NT-proBNP
Diuretik (loop atau thiazide)	↓
Penghambat angiotensin-converting enzyme	↓
Penghambat reseptor angiotensin	↓
Penghambat beta	↓
Antagonis reseptor mineralocorticoid	↓

Pada pasien gagal jantung akut, Somma et al menemukan bahwa waktu optimal untuk menilai BNP yaitu saat masuk, 24 jam setelah masuk dan sebelum pasien pulang rawat. Penurunan 25% dalam 24 jam setelah masuk dan penurunan 46% nilai BNP saat keluar dibandingkan dengan masuk, atau dengan nilai < 300 pg/mL menghasilkan prognosis lebih baik untuk kejadian kardiovaskular.<sup>5,15</sup> Terapi untuk gagal jantung secara langsung mempengaruhi proses yang berkontribusi pada nilai BNP dan NT-proBNP, yang terbukti dengan banyaknya terapi gagal jantung yang menurunkan nilai dari BNP dan NT-proBNP setelah terapi (Tabel 3).<sup>16</sup>

Berdasarkan meta analisis dari semua studi yang meneliti penggunaan BNP atau NT-proBNP untuk memandu terapi gagal jantung menunjukkan hasil bahwa terapi gagal jantung berupa loop diuretik, penghambat angiotensin-converting enzyme, penghambat reseptor angiotensin, penghambat beta, dan antagonis reseptor mineralocorticoid yang dipandu oleh BNP atau NT-proBNP pada umumnya menghasilkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan terapi standar. (Gambar 5).<sup>17</sup>

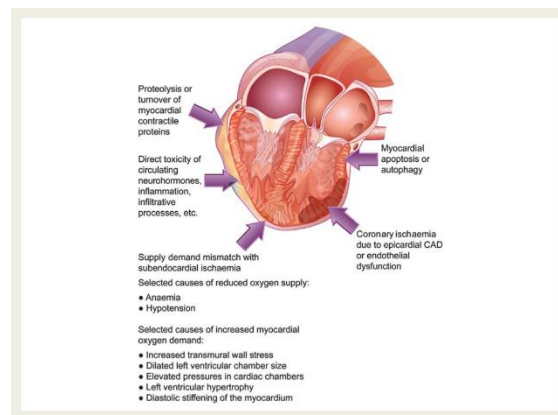


Gambar 5. Meta-Analisis Dari Terapi Gagal Jantung Dipandu Biomarker<sup>17</sup>

## 2.2 High Sensitivity Troponin

Nekrosis miosit lazim terjadi pada gagal jantung yang dapat terjadi akibat iskemia jaringan yang berhubungan dengan penyakit arteri koroner serta dari apoptosis kardiomyosit. Peningkatan biomarker khususnya troponin pada gagal jantung masih kurang dipahami tetapi

merupakan fenomena umum. Iskemia miokard selalu merupakan pertimbangan penting tetapi beberapa penelitian juga menunjukkan peningkatan nilai troponin bahkan pada pasien gagal jantung tanpa penyakit jantung koroner. Beberapa penyebab pelepasan troponin pada gagal jantung selain iskemia miokard yaitu pemecahan atau perpindahan protein kontraktile miokard, toksisitas langsung, autofagi atau apoptosis miokard, dan ketidakseimbangan kebutuhan dan suplai oksigen (Gambar 6).<sup>18</sup>



Gambar 6. Penyebab Pelepasan Troponin Pada Gagal Jantung<sup>18</sup>

Troponin adalah biomarker kontraktile otot lurik dan membantu memodulasi interaksi aktin-miosin yang mengarah ke kontraksi otot, pemeriksaan troponin dianggap hampir spesifik untuk cedera kardiomyosit. Waktu paruh troponin dalam darah adalah sekitar 2 jam. Kenaikan dan penurunan yang cepat troponin dalam 24 jam mungkin konsisten dengan pelepasan troponin dan kerusakan miosit yang reversibel. Penurunan troponin terjadi dalam periode yang lebih lama (4-10 hari) karena degradasi miofibril.<sup>18</sup>

Baru-baru ini, studi telah dikembangkan yang memungkinkan deteksi troponin lebih tepat pada ambang batas yang lebih rendah disebut sebagai *High Sensitivity* (HS) troponin. HS troponin merujuk pada troponin yang diukur dalam aliran darah dengan menggunakan tes yang sangat sensitif. Pengujian ini mampu mendeteksi peningkatan nilai troponin sambil mempertahankan koefisien variasi yang rendah dengan batas diagnostik pada persentil ke-99 pada populasi umum.<sup>19</sup>

Tabel 4 mencantumkan beberapa rekomendasi untuk menggunakan HS Troponin

pada gagal jantung. Pedoman AHA mendukung pemeriksaan troponin pada gagal jantung akut, peningkatan HS troponin memprediksi peningkatan risiko kematian di rumah sakit dan pengukuran serial HS troponin selama rawat inap dapat menjadi stratifikasi risiko berupa mortalitas dan rehospitalisasi 90 hari. Penggunaan potensial untuk HS troponin adalah menilai respon terhadap terapi gagal jantung akut baik nilai atau perubahan nilai HS troponin sehingga memiliki efek menguntungkan pada pasien.<sup>7,19</sup>

**Tabel 4. Rekomendasi Penggunaan Troponin Pada Gagal Jantung**

Akut	Kronik
Menyingkirkan infark miokard tipe 1 (sindrom koroner akut)	Data tidak jelas apakah dapat digunakan untuk memandu terapi
Peningkatan / penurunan iskemia	
Gejala / tanda iskemia	
Bukti pencitraan	
Dapat meningkat dan menurun tanpa infark miokard	
Gagal jantung akut → meningkat	
Terapi gagal jantung → menurun	
Troponin > 99 persentil → hasil buruk	

Pada pasien dengan gagal jantung akut, peningkatan nilai troponin berhubungan dengan hasil klinis yang buruk dan mortalitas, penurunan nilai troponin dari waktu ke waktu dengan terapi dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik daripada peningkatan persisten. Hanya peningkatan HS troponin yang nyata (> 10%) terkait dengan hasil klinis yang buruk, termasuk mortalitas 6 bulan.<sup>8,20</sup>

Peningkatan nilai troponin I dan troponin T keduanya berkorelasi dengan prognosis yang buruk dan berhubungan dengan gangguan hemodinamik, penurunan progresif fungsi sistolik ventrikel kiri, dan penurunan angka harapan hidup. Pada studi ADHERE, troponin positif didefinisikan sebagai troponin I

> 1,0 µg/L atau troponin T > 0,1 µg/L dikaitkan dengan mortalitas di rumah sakit untuk pasien dengan troponin-positif adalah 8,0% dibandingkan dengan 2,7% dengan troponin negatif. Dalam hal pengukuran serial, peningkatan troponin selama rawat inap mengakibatkan peningkatan risiko mortalitas yang cukup besar. Dalam sebuah penelitian kecil dari 62 pasien, nilai troponin T yang terus meningkat > 0,02 ng / mL adalah prediksi tingkat mortalitas dan rawat inap kembali yang lebih tinggi. Mortalitas satu tahun adalah 71% untuk pasien yang troponinnya tetap tinggi dibandingkan dengan 45% yang menurun.<sup>10,21</sup>

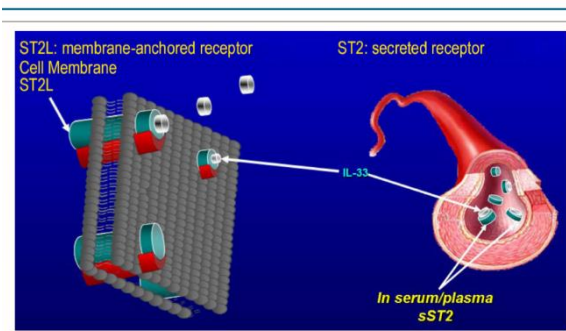
Pada 1074 pasien, nilai dasar yang lebih tinggi dan perubahan yang lebih besar dikaitkan dengan hasil yang buruk tetapi hubungan yang paling kuat adalah mortalitas kardiovaskular 180 hari. Peningkatan HS troponin T secara independen memprediksi semua penyebab kematian. Penelitian telah menunjukkan bahwa pasien dengan gagal jantung akut yang memiliki peningkatan troponin berhubungan dengan prognosis yang buruk. Dalam studi baru-baru ini dimana pasien dengan serial HS troponin I pada gagal jantung akut yang mengalami peningkatan cepat selama rawat inap memiliki hasil yang lebih buruk daripada yang memiliki sedikit atau tidak ada peningkatan. Penurunan HS troponin T dari hari pertama ke hari ke-3 dikaitkan dengan dengan terapi episode akut yang efektif.<sup>22,23</sup>

### 2.3 Suppressor of Tumorigenicity 2

*Suppressor of Tumorigenicity 2* (ST2) adalah biomarker remodeling miokard yang pada tingkat molekuler memainkan peran berbeda dalam mempromosikan fibrosis miokard. ST2 adalah keluarga reseptor Interleukin (IL)-1 berupa ST2 *transmembrane Ligand* (ST2L) dan bentuk terlarut *soluble form of ST2* (sST2) dimana produksinya distimulasi oleh peregangan miokard dan inflamasi. ST2 diekspresikan pada fibroblas dan kardiomyosit sebagai respon terhadap stres mekanik.<sup>7</sup>

sST2 dan ST2L adalah reseptor dari IL-33 dimana IL-33 merangsang efek antihipertrofi, antifibrotik, dan antiapoptotik. Efek menguntungkan dari

IL-33 yang dimediasi melalui ST2L menghasilkan resistensi terhadap apoptosis dan pengurangan fibrosis. Sebaliknya, sST2 dianggap berfungsi sebagai reseptor yang menghambat manfaat IL-33. Ketika berikatan dengan ST2L terjadi promosi pensinyalan yang melindungi terhadap fibrosis dan hipertrofi. Ketika sST2 mengikat IL-33, sST2 berfungsi sebagai reseptor umpan yang mencegah pensinyalan menguntungkan dan dengan demikian memicu fibrosis dan hipertrofi. Hal ini menyebabkan kematian miokard dan fibrosis jaringan, penurunan fungsi jantung, dan percepatan perkembangan penyakit ketika nilai sST2 meningkat. Interaksi IL-33 dengan reseptor transmembran yaitu ST2L dan reseptor umpan larut yaitu sST2. Sistem ST2 bertindak tidak hanya sebagai mediator IL-33 dalam isoform transmembran ST2L-nya (efek kardioprotektif) tetapi juga sebagai penghambat IL-33 melalui isoform sST2 terlarutnya (menghilangkan efek kardioprotektif) (Gambar 7).<sup>19</sup>



Gambar 7. Interaksi IL-33 Dengan Reseptor Transmembran Yaitu ST2L Dan Reseptor Umpan Larut Yaitu sST2.<sup>19</sup>

Pada pasien gagal jantung akut, nilai sST2 adalah biomarker untuk remodeling dan fibrosis jantung yang telah ditemukan menjadi prediktor mortalitas dalam tindak lanjut jangka panjang. Dalam studi PRIDE, nilai sST2 secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan gagal jantung. Pasien gagal

jantung dengan sST2 > 35 ng/mL memiliki peningkatan risiko kematian 1 tahun. Temuan serupa terlihat pada kohort lain pasien dengan gagal jantung akut. Satu penelitian menemukan peningkatan mortalitas 90 hari pada pasien yang nilai sST2 tidak menurun setidaknya 15,5%. Selain kemampuan prognostik untuk mortalitas, sST2 dapat membantu memandu terapi. Beta-bloker dapat mengurangi beberapa risiko pada pasien gagal jantung akut dengan peningkatan nilai sST2, demikian pula MRA juga efektif. Satu studi menemukan peningkatan risiko kematian dan rawat inap kembali pada pasien dengan peningkatan nilai sST2 pada pemeriksaan serial.<sup>7,24</sup>

## 2.4 Prokalsitonin

Prokalsitonin adalah peptida dengan struktur 116 asam amino dan dikodekan oleh gen CALC 1 yang terletak di lengan pendek kromosom 11. Pada infeksi bakteri, upregulasi messenger RNA (mRNA) prokalsitonin disekresikan dari sel neuroendokrin paru-paru, usus, dan sel mononuklear perifer, diinduksi oleh bakteri endotoksin. Selain itu, sitokin proinflamasi tertentu seperti Tumor Necrotizing Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , dan IL-6 memediasi pelepasan prokalsitonin. Pada keadaan non-infeksi, prokalsitonin dimetabolisme lebih lanjut menjadi kalsitonin aktif secara biologis dalam sel C neuroendokrin tiroid. Waktu paruh prokalsitonin adalah 25-30 jam, dapat dideteksi dalam 2-4 jam, dan nilai puncak dalam 6-24 jam.<sup>7</sup>

Prokalsitonin dikenal sebagai prekursor kalsitonin yang telah terbukti meningkat pada infeksi bakteri gram positif dan gram negatif. Beberapa mekanisme telah diajukan untuk menjelaskan gagal jantung yang memburuk karena infeksi bakteri, beberapa di antaranya termasuk gangguan kontraktilitas jantung dan aktivasi kaskade inflamasi, yang menyebabkan perburukan tekanan hemodinamik. Dalam kondisi fisiologis normal, prokalsitonin membelah menjadi kalsitonin dengan prokalsitonin yang sedikit terdeteksi dalam serum. Nilai prokalsitonin berguna untuk membedakan diagnosis pasien yang mengalami sesak napas



akut dan memandu terapi antibiotik berupa inisiasi dan penghentian terapi infeksi dan memiliki nilai untuk evaluasi terapi pasien gagal jantung akut dengan infeksi.<sup>7,10</sup>

Prokalsitonin memiliki sensitivitas yang tinggi dan dapat membantu menyingkirkan keadaan infeksi pada pasien dengan gagal jantung dengan batas nilai 0,1 ng/mL. Dalam studi prospektif pasien gagal jantung akut dengan infeksi, terapi yang dipandu prokalsitonin membuat berkurangnya lama penggunaan antibiotik dan peningkatan hasil. Studi klinis baru-baru ini menunjukkan bahwa prokalsitonin selain berkorelasi pada keparahan infeksi juga dapat membantu menentukan keberhasilan terapi gagal jantung akut sehingga dapat memandu terapi antibiotik.<sup>14,18</sup>

Studi tindak lanjut yang baru-baru ini dilakukan yaitu studi *Biomarkers in Acute Heart Failure* (BACH) menunjukkan utilitas diagnostik prokalsitonin pada 1641 pasien yang mengalami sesak nafas. Prokalsitonin secara signifikan dikaitkan dengan semua penyebab kematian 90 hari pada pasien dengan gagal jantung akut dengan infeksi dan ditemukan sangat berguna dalam memandu terapi antibiotik. Pasien dibagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan nilai prokalsitonin. Pasien dengan nilai prokalsitonin > 0,2 ng/mL yang tidak diobati dengan antibiotik memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah. Maisel dkk menunjukkan bahwa analisis kurva kelangsungan hidup mengungkapkan bahwa pasien dalam kuintil terendah (prokalsitonin < 0,05 ng/mL) memiliki tingkat kelangsungan hidup 90 hari 90% dibandingkan dengan pasien pada kuintil kelima (prokalsitonin > 0,2 ng/mL) mencapai 80,5%.<sup>14,18</sup>

Dalam analisis multisenter retrospektif terhadap 698 pasien dengan berbagai tingkat keparahan gagal jantung akut, nilai prokalsitonin ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan infeksi bakteri yang dipersulit oleh gagal jantung, dibandingkan dengan pasien dengan infeksi paru saja. Studi ini menyarankan bahwa gagal jantung dapat mengganggu ekspresi prokalsitonin. Pemeriksaan prokalsitonin tidak hanya memungkinkan

deteksi infeksi bakteri yang mendasarinya tetapi juga dapat memandu terapi antibiotik pada pasien tersebut.<sup>21</sup>

## SIMPULAN

Angka rehospitalisasi dan kematian tinggi pada gagal jantung akut. Terapi pasien yang optimal sebelum dan setelah keluar rumah sakit sangat penting untuk meningkatkan keberhasilan terapi. Dengan terus meningkatkan pemahaman tentang patofisiologi yang mendasari gagal jantung, biomarker akan meningkatkan efektivitas terapi gagal jantung dengan menyesuaikan terapi dipandu biomarker sehingga mengarah pada hasil yang lebih baik. Biomarker dalam studi gagal jantung akut yaitu peptida natriuresis, HS troponin, sST2, dan prokalsitonin berguna dalam keberhasilan terapi.

Penggunaan biomarker yang berkaitan dengan gagal jantung akut, nilai biomarker tersebut dapat menjadi pendekatan yang mudah digunakan dan bersifat noninvasif. Biomarker harus memiliki relevansi patofisiologi terhadap gagal jantung akut yang mendasari dan berperan secara prognostik untuk memulai terapi atau memonitor terapi sehingga dapat mengetahui keberhasilan terapi gagal jantung akut.

## REFERENCES

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Guidelines for The Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*. 2016;1-85.
- Mc Murray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*, 2012;14:803–869.
- Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e1054–e1091.
- O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Gattis SW, Gheorghiu M, Greenberg BH, et al. Predictors of mortality after discharge

- in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J*. 2008;156:662–673.
- Iqbal N, Wentworth B, Choudhary R, Landa AD, Kipper B, Fard A, et al. Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2012;2(2):147-164.
- Maisel AS. Biomonitoring and Biomarker-Guided Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 1890-1892.
- Wattersten N, Maisel AS. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure A Scientific Statement From AHA. *The American Journal of Medicine* 2016;129,560-567.
- Kim H, Januzzi JL. Peptida natriuresis testing in heart failure. *Circ-AHA Journal* 2011;123:2015-2017.
- Tubaro M, Vranckx P, Price S, Vrints C. The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care. 2015;1-33.
- Kim H. Cardiac Biomarkers and Heart Failure. *American Journal of Cardiology*. 2015.
- Dhaliwal AS, Deswal A, Pritchett A, Aguilar D, Kar B, Soucek J, et al. Reduction in BNP levels with treatment of decompensated heart failure and future clinical events. *J Card Fail*. 2009;15:293–299.
- Troughton R, Felker GM, Januzzi JL Jr. Peptida natriuresis-guided heart failure management. *European Heart Journal*. 2014;35:16–24
- Di Somma S, Magrini L, Pittoni V, et al. In-hospital percentage BNP reduction is highly predictive for adverse events in patients admitted for acute heart failure: the Italian RED Study. *Crit Care*. 2010;14:R116.
- Roland R.J, van Kimmenade, James L, et al. Emerging Biomarkers in Heart Failure. *American Association for Clinical Chemistry*. 2012;58:1 127–138.
- Di Somma S, Magrini L, Pittoni V, Marino R, Mastrantuono A, Ferri E, et al. In-hospital percentage BNP reduction is highly predictive for adverse events in patients admitted for acute HF: the Italian RED Study. *Crit Care* 2010;14:R116.
- James L. Januzzi, Jr, MD, Troughton R. Serial peptida natriuresis measurements are useful in heart failure management. *Circulation*. 2013;127:500-508.
- Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. BNP-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170:507–514.
- Boer RA, Daniels LB, Maisel A. State of the Art: Newer biomarkers in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17,559–569.
- Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheoghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2265-2271.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Case DE, Dazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239.
- Wu AB. Biological and analytical variation of clinical biomarker testing: implications for biomarker-guided therapy. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:434–440.
- Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, Voors AA, Pang PS, Ponikowski P. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insights from the RELAX-AHF study. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17,1262–1270.
- Ferreira JP, Santos M, Almeida S. High-Sensitivity Troponin T: A Biomarker for Diuretic Response in Decompensated Heart Failure Patients. *Cardiology Research and Practice*. 2014.
- Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1458-1465.