

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Gagal jantung adalah suatu sindroma klinis dengan gejala tipikal disertai tanda spesifik yang disebabkan oleh kelainan struktural dan/atau fungsional jantung sehingga terjadi penurunan curah jantung dan/atau peningkatan tekanan intrakardiak saat istirahat atau aktifitas. Prevalensi gagal jantung terus meningkat di dunia yang dikaitkan dengan peningkatan prevalensi komorbiditas seperti hipertensi, diabetes melitus, obesitas, penyakit ginjal kronik, dan kebiasaan merokok. Diperkirakan terdapat sekitar 64,3 juta jiwa mengidap gagal jantung di seluruh dunia. Berdasarkan penelitian Groenewegen *et al* (2020) prevalensi gagal jantung di Amerika Serikat 2,4 - 2,6%, China 1,3 - 3,5%, Jepang 0,8%, dan Australia 1,2%. Di Amerika Serikat, 1,76 juta pasien dirawat inap setiap tahun akibat gagal jantung dengan rata-rata lama rawatan 4 - 11 hari. Angka kematian di rumah sakit berkisar antara 4 - 7% dan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 50%. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) (2018), gagal jantung meningkat seiring bertambahnya usia dengan prevalensi tertinggi pada usia 65 - 74 tahun. Sumatera Barat memiliki angka prevalensi di atas rata - rata nasional (1,5%) yaitu 1,8%. Sekitar 50 - 60% gagal jantung merupakan *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF).<sup>1,2,3,4</sup>

Diagnosis HFpEF ditegakkan berdasarkan adanya bukti objektif abnormalitas struktur atau fungsi jantung yang konsisten dengan disfungsi diastolik

ventrikel kiri atau peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri. Beberapa kriteria diagnostik diajukan dengan variabilitas sensitivitas dan spesifitas diagnostik yang luas. Saat ini terdapat 2 algoritma berbasis sistem penilaian yaitu H<sub>2</sub>FPEF dan HFA-PEFF yang diajukan untuk penegakan diagnosis. Ketika dilakukan uji generalisasi, kemampuan diagnostiknya sangat beragam. Selain itu, sistem penilaian tersebut memiliki kelompok intermediet yang membutuhkan pemeriksaan tambahan untuk diagnosis HFpEF yang tidak tersedia secara luas sehingga memiliki keterbatasan aplikasi klinis. Untuk memfasilitasi aplikasi klinis yang luas, *European Society of Cardiology* (ESC) (2021) merekomendasikan pendekatan pragmatis variabel yang tersedia secara luas untuk diagnosis HFpEF yaitu *left atrial volume index* (LAVI)  $> 34 \text{ ml/m}^2$ , *left ventricular mass index* (LVMI)  $\geq 115 \text{ g/m}^2$  pada pria atau  $\geq 95 \text{ g/m}^2$  pada wanita, *relative wall thickness* (RWT)  $> 0,42$ , *early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity ratio* ( $E/e'$ )  $\geq 9$ , *tricuspid regurgitation* (TR) *velocity* saat istirahat  $> 2,8 \text{ m/s}$ , atau *pulmonary artery systolic pressure* (PASP)  $> 35 \text{ mmHg}$ .<sup>1</sup>

Gejala gagal jantung lebih tersembunyi pada HFpEF dibandingkan *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) dan awalnya muncul hanya dengan aktifitas yang menyebabkan tertundanya diagnosis. Prognosis HFpEF sama dengan HFrEF. Terapi neurohumoral dan terapi alat meningkatkan prognosis HFrEF, namun tidak satupun tatalaksana yang secara konsisten meningkatkan prognosis HFpEF. Panduan saat ini menyarankan tatalaksana gejala dengan diuretik dan kontrol komorbiditas seperti hipertensi dan diabetes secara ketat.<sup>5</sup>

Peptida natriuretik ditemukan pada tahun 1998 yang diisolasi dari otak babi sehingga disebut dengan *brain natriuretic peptide*. Peptida natriuretik dihasilkan

oleh kardiomyosit sebagai respon stress miokardium akibat peningkatan volume dan tekanan pada ventrikel kiri. Peptida natriuretik merupakan respon neurohormonal untuk mengurangi kelebihan volume melalui natriuresis, diuresis, dan vasodilatasi melalui penekanan rangsangan simpatis. Efek peptida natriuretik didapat dari bentuk aktifnya yaitu *B-type natriuretic peptide* (BNP) yang berikatan dengan *natriuretic peptide receptors* (NPR) A. *N-terminal pro B-type natriuretic peptide* (NT-proBNP) merupakan bentuk inaktif yang lebih stabil dan memiliki waktu paruh yang lebih panjang dibandingkan BNP karena tidak didegradasi oleh NPR-A dan neprilisin serta derajat klirens di ginjal yang lebih rendah. Oleh karena sifatnya yang lebih stabil, NT-proBNP lebih banyak digunakan sebagai biomarker pada gagal jantung.<sup>6,7,8</sup>

Berdasarkan ESC (2021), pemeriksaan kadar NT-proBNP serum merupakan langkah awal algoritma diagnosis pada pasien yang dicurigai mengalami gagal jantung dengan kadar NT-proBNP serum < 125 pg/ml merupakan kriteria *rule out* gagal jantung. Pemeriksaan ini tidak tersedia secara luas sehingga pada algoritma diagnosis dapat dilanjutkan dengan ekokardiografi jika pemeriksaan tidak tersedia. Selain untuk diagnosis, berdasarkan *American College of Cardiology* (ACC) / *American Heart Association* (AHA) (2017) penilaian kadar NT-proBNP serum juga bermanfaat pada pencegahan, prognosis, dan stratifikasi risiko gagal jantung.<sup>1,8</sup>

Pertengahan abad 19, Ludwig dan Marey melakukan langkah awal penilaian fisiologi fungsi jantung menggunakan ekokardiografi. Penilaian *left ventricular ejection fraction* (LVEF) merupakan salah satu pemeriksaan fungsi sistolik global ventrikel kiri yang memainkan peranan penting dalam diagnosis gagal jantung.

Klasifikasi fenotipe gagal jantung yang digunakan secara luas berlandaskan pada LVEF yaitu HFrEF, *heart failure with mildly reduced ejection fraction* (HFmrEF), dan HFpEF. Klasifikasi gagal jantung berdasarkan LVEF diterapkan berdasarkan entitas yang membedakan populasi pasien gagal jantung. Pasien HFpEF cenderung lebih tua, wanita, memiliki hipertensi, mengalami atrial fibrilasi, dan kematian non kardial lebih tinggi dibandingkan HFrEF.<sup>9</sup>

*Left ventricular ejection fraction* tidak menurun pada HFpEF, namun terdapat disfungsi sistolik ventrikel kiri yang tidak kentara terjadi ventrikel kiri. Peningkatan tekanan akhir diastolik pada HFpEF sama dengan HFrEF. Peningkatan tekanan akhir diastolik pada HFpEF disebabkan oleh interaksi yang kompleks antara disfungsi diastolik, disfungsi sistolik yang tidak kentara, kekakuan atrium dan ventrikel kiri, dan lain sebagainya. Disfungsi sistolik yang tidak kentara pada HFpEF dapat dinilai dengan pemeriksaan *global longitudinal strain* (GLS). *Strain* merupakan pengukuran non dimensi yang menjelaskan deformasi miokardium selama siklus jantung. Penelitian Krainer *et al* (2014) pada 219 pasien HFpEF memperlihatkan bahwa pasien HFpEF memiliki nilai GLS yang lebih rendah dibandingkan penyakit jantung hipertensi dan kontrol ( $-14,6 \pm 3,3\%$ ,  $-17,07 \pm 2,04\%$ , dan  $-20 \pm 2,1\%$ ,  $p < 0,001$ ) tanpa adanya penurunan LVEF pada HFpEF ( $59 \pm 8\%$ ). Selain menggambarkan fungsi sistolik, disfungsi GLS berkaitan erat dengan disfungsi diastolik pada HFpEF.<sup>13</sup>

Mekanisme kedekatan hubungan gangguan GLS dan disfungsi diastolik berdasarkan rekoil elastis miokardium ventrikel kiri, dimana selama fase sistolik miokardium menyimpan energi dalam bentuk rekoil elastis yang akan dilepaskan ketika miokardium berelaksasi. Penelitian Ito *et al* (2020) memperlihatkan

hubungan *strain* melalui *cardiovascular magnetic resonance feature tracking* (CMR-FT) dengan disfungsi diastolik secara invasif pada HFpEF yang ditandai dengan kekakuan ventrikel kiri dan gangguan relaksasi. Penelitian ini mengungkapkan bahwa nilai GLS mengalami penurunan secara signifikan pada HFpEF dibanding kontrol ( $-14,8 \pm 3,3\%$  vs  $-19,5 \pm 2,8\%$ ,  $p < 0,001$ ) dan *time constant of active left ventricle relaxation* (Tau) berkorelasi dengan GLS ( $r = 0,817$ ,  $p < 0,001$ ), *global circumferential strain* (GCS) ( $r = 0,539$ ,  $p = 0,021$ ), dan *global radial strain* (GRS) ( $r = -0,552$ ,  $p = 0,017$ ). Analisis regresi linear multipel memperlihatkan bahwa GLS merupakan satu-satunya prediktor independen gangguan Tau ( $\beta = 0,817$ ,  $p < 0,001$ ) berdasarkan umur, *end-diastolic volume index* (EDVI), *end-systolic volume index* (ESVI), LVMI, GCS, dan GRS. Modalitas penilaian GLS melalui *speckle tracking echocardiography* (STE) 2 dimensi yang tersedia pada awal tahun 2000 memungkinkan penilaian GLS dilakukan bersamaan dengan penilaian parameter ekokardiografi rutin pada HFpEF.<sup>10,11,12,13</sup>

Gangguan GLS berkaitan erat dengan disfungsi diastolik pada HFpEF sehingga berhubungan dengan biomarker disfungsi diastolik atau peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri yaitu NT-proBNP serum. Penelitian Veechis *et al* (2015) pada 118 pasien gagal jantung memperlihatkan korelasi antara kadar NT-proBNP serum dengan nilai GLS ( $r = 0,836$ ,  $p < 0,001$ ) yang lebih kuat dibandingkan korelasi kadar NT-proBNP serum dan LVEF ( $r = -0,5465$ ,  $p < 0,001$ ). Analisis regresi multipel mengungkapkan bahwa nilai GLS merupakan prediktor independen terkuat kadar NT-proBNP serum pada berbagai model termasuk umur, indeks massa tubuh, *estimated glomerular filtration rate* (eGFR), LAVI, dan LVEF ( $r = 0,7070$ ,  $p < 0,001$ ). Korelasi nilai GLS dengan kadar NT-proBNP serum lebih

kuat dibandingkan parameter disfungsi diastolik lainnya. Penelitian Islam *et al* (2019) pada 120 pasien HFpEF didapatkan korelasi signifikan kadar NT-proBNP serum dan LAVI ( $r = 0,552$ ,  $p < 0,001$ ) serta korelasi signifikan kadar NT-proBNP serum dan E/e' ( $r = 0,526$ ,  $p < 0,001$ ). Penelitian Harada *et al* (2019) pada 468 pasien HFpEF dan 126 pasien HFrEF mengungkapkan bahwa LVMI ( $r = 0,788$   $p < 0,001$ ) merupakan prediktor kadar NT-proBNP serum.<sup>14,15</sup>

*Global longitudinal strain* merupakan kriteria minor sistem penilaian HFA-PEFF dengan nilai ambang  $-16\%$  pada diagnosis HFpEF. Berbagai penelitian GLS pada HFpEF memperlihatkan nilai prognostik GLS yang baik. Penelitian Maia *et al* (2018) memperlihatkan bahwa GLS dapat memprediksi kapasitas fungsional pasien HFrEF. Penelitian Sengelov *et al* (2015) pada 1.065 pasien HFrEF memperlihatkan dari berbagai parameter ekokardiografi, GLS merupakan prediktor mortalitas independen. Penelitian Devore *et al* (2017) pada 187 pasien HFpEF memperlihatkan hubungan GLS dengan karakteristik klinis, fungsi dan struktur ventrikel kiri, biomarker, kapasitas latihan, dan kualitas hidup. Penelitian Park *et al* (2020) disimpulkan bahwa GLS saat admisi dapat memprediksi fenotipe gagal jantung dan prognosis dengan setiap  $1\%$  peningkatan GLS berhubungan dengan  $10\%$  peningkatan kecenderungan HFrEF perbaikan (mortalitas 5 tahun  $17\%$ ) dan  $7\%$  penurunan kecenderungan HFpEF perburukan (mortalitas 5 tahun  $43,1\%$ ).<sup>9, 16,17,18</sup>

Berdasarkan korelasi yang kuat antara kadar NT-proBNP serum dengan nilai GLS pada gagal jantung, maka GLS dapat menjadi opsi bukti objektif abnormalitas fungsi jantung yang konsisten dengan disfungsi diastolik atau peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri yang diperlukan untuk menegakkan

diagnosis HFpEF. Pemeriksaan GLS dengan STE 2 dimensi dapat dilakukan bersamaan penilaian parameter struktural dan fungsional disfungsi diastolik lainnya pada ekokardiografi, serta dapat mengidentifikasi disfungsi sistolik yang tidak ketara. Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai korelasi antara kadar NT-proBNP serum dengan nilai GLS pada HFpEF.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat korelasi antara kadar NT-proBNP serum dengan nilai GLS pada HFpEF?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum: Mengetahui korelasi antara kadar NT-proBNP serum dengan nilai GLS pada HFpEF

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui rerata kadar NT-proBNP serum pada HFpEF
2. Mengetahui rerata nilai GLS pada HFpEF
3. Mengetahui korelasi antara kadar NT-proBNP serum dengan nilai GLS pada HFpEF

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat memperkaya khazanah ilmu pengetahuan tentang patofisiologi HFpEF terkait kadar NT-proBNP serum dan nilai GLS dan menjadi acuan penelitian lanjutan.
2. Penelitian ini menjadi dasar anjuran penilaian GLS pada diagnosis HFpEF.