

## COPEPTIN SEBAGAI PENANDA BARU GAGAL JANTUNG

### PENDAHULUAN

Gagal jantung adalah suatu sindrom klinis yang disebabkan oleh gangguan struktur atau fungsi jantung yang mengakibatkan ketidakmampuan jantung untuk memompa darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan. Manifestasi utama gagal jantung adalah sesak nafas, rasa lelah, penurunan toleransi kerja fisik, dan retensi cairan yang menyebabkan bendungan paru dan edema perifer.<sup>1,2</sup> Salah satu penyebab manifestasi klinis gagal jantung ini adalah karena peningkatan aktivasi neurohormon sehingga neurohormon digunakan untuk penanda diagnosis dan prognosis pasien gagal jantung.<sup>3</sup>

*Natriuretic peptides*, yaitu *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) dan *brain natriuretic peptide* (BNP) merupakan salah satu neurohormon yang sudah dimasukkan dalam algoritma *European Society of Cardiology* sebagai pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis gagal jantung. Selain untuk mendiagnosis gagal jantung, BNP dan NT-proBNP memiliki peran sebagai penanda prognostik yang kuat untuk gagal jantung. Selain BNP dan NT-proBNP, terdapat neurohormon lain yang digunakan untuk penanda prognostik gagal jantung, yaitu sistem *arginine vasopressin* (AVP) yang terdiri dari AVP dan copeptin.<sup>3</sup>

Copeptin atau bagian *C-terminal* dari *provasopresin* merupakan neurohormon yang disekresi bersamaan dengan AVP dari hipotalamus sebagai respons terhadap hipovolemia dan peningkatan osmolalitas plasma. Copeptin merupakan penanda pengganti dari sistem AVP yang lebih disukai karena memiliki sifat yang lebih stabil dibandingkan AVP.<sup>3,4</sup>

Peningkatan copeptin pada gagal jantung dihubungkan dengan peningkatan mortalitas, risiko rawat inap, dan keparahan gagal jantung. Copeptin dapat menambah nilai prognostik terhadap prediktor yang saat ini telah digunakan, yaitu variabel klinis dan *natriuretic peptides*. Selain itu, copeptin merupakan penanda prognostik yang lebih baik dibandingkan BNP (*brain natriuretic peptide*) dan NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) pada pasien gagal jantung.<sup>3,4</sup>

Pada makalah ini akan dibahas mengenai gagal jantung, sistem AVP, copeptin pada gagal jantung, dan pemeriksaan copeptin.

### GAGAL JANTUNG

Gagal jantung menjadi masalah di seluruh dunia yang menyerang lebih dari dua puluh juta orang. Prevalensi gagal jantung pada pasien dewasa di negara maju adalah 2%, sedangkan prevalensi gagal jantung di Indonesia menurut riset kesehatan dasar (risekdas) tahun 2013 adalah sebesar 0,13-0,3%. Prevalensi gagal jantung meningkat seiring bertambahnya usia dan mengenai 6-10% pasien berusia di atas 65 tahun. Kejadian gagal jantung makin bertambah seiring meningkatnya usia harapan hidup. Walaupun insiden gagal jantung lebih rendah pada

wanita dibandingkan pria, tetapi setengah kasus gagal jantung adalah wanita karena usia harapan hidup yang lebih tinggi.<sup>5</sup>

*New York Heart Association* (NYHA) mengklasifikasikan gagal jantung menjadi empat kelas berdasarkan disabilitas fisik yang disebabkan oleh gagal jantung. *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) dan *American Heart Association* (AHA) membuat klasifikasi yang lebih baru, yaitu berdasarkan faktor risiko untuk terjadinya gagal jantung dan kelainan struktural yang menyebabkan berkembangnya gagal jantung. Klasifikasi ini menekankan pada perkembangan proses penyakit. Baik klasifikasi berdasarkan stadium gagal jantung ACCF/AHA dan klasifikasi fungsional NYHA menyediakan informasi yang bermanfaat dan saling melengkapi tentang adanya dan beratnya gagal jantung. Klasifikasi gagal jantung berdasarkan NYHA dan ACCF/AHA dapat dilihat pada **Tabel 1**.<sup>1,6</sup>

**Tabel 1. Klasifikasi gagal jantung<sup>1,6</sup>**

ACCF/AHA	NYHA
Stadium A Pasien memiliki risiko tinggi untuk gagal jantung. Tidak ada kelainan struktural jantung atau gejala gagal jantung.	Kelas I Tidak terdapat keterbatasan aktivitas fisik. Aktivitas fisik sehari-hari tidak menyebabkan gejala gagal jantung.
Stadium B Pasien dengan kelainan struktural jantung. Tidak ada gejala atau tanda gagal jantung	Kelas II Terdapat keterbatasan aktivitas fisik ringan. Tidak terdapat keluhan saat istirahat, namun aktivitas fisik sehari-hari menimbulkan kelelahan, palpitasi, dispnea, atau nyeri dada
Stadium C Pasien dengan kelainan struktural jantung dengan gejala gagal jantung (dulu atau saat ini)	Kelas III Terdapat keterbatasan aktivitas fisik berat. Tidak terdapat keluhan saat istirahat, tetapi aktivitas fisik ringan menyebabkan kelelahan, palpitasi, dispnea, atau nyeri dada
Stadium D Pasien dengan penyakit tahap lanjut (gagal jantung refrakter) yang membutuhkan strategi terapi khusus	Kelas IV Tidak dapat melakukan aktivitas fisik tanpa keluhan. Terdapat gejala saat istirahat. Keluhan meningkat saat melakukan aktivitas.

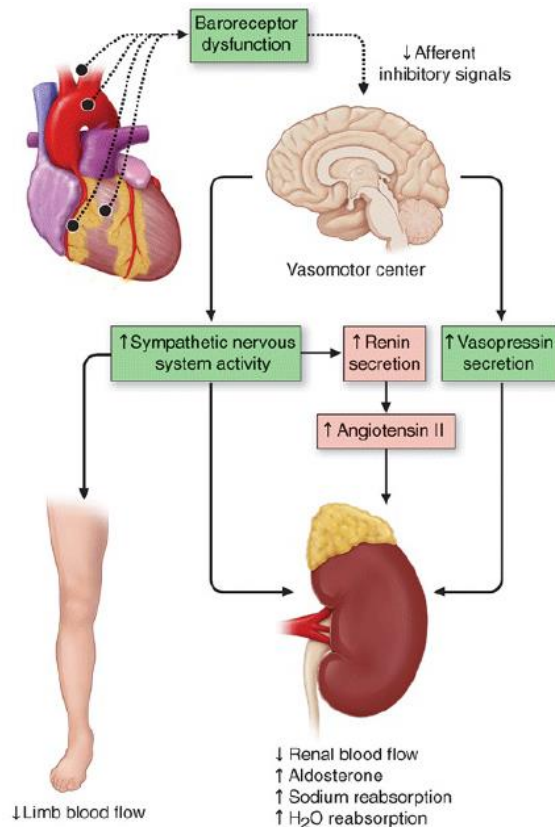
ACCF: *American College of Cardiology Foundation*; AHA: *American Heart Association*; HF: *heart failure*, and NYHA: *New York Heart Association*

Gagal jantung juga dapat dibagi berdasarkan pengukuran fraksi ejeksi ventrikel kiri. Fraksi ejeksi adalah *stroke volume* (volume akhir diastolik dikurang volume akhir sistolik) dibagi volume akhir diastolik. Pada pasien dengan penurunan kontraksi dan pengosongan ventrikel kiri (misalnya pada disfungsi sistolik), *stroke volume* dipertahankan oleh peningkatan volume akhir diastolik, yaitu dengan cara dilatasi ventrikel kiri sehingga jantung sanggup memompa dengan volume lebih besar. Makin parah disfungsi sistolik, makin berkurang fraksi ejeksi dan umumnya volume akhir diastolik dan sistolik menjadi lebih besar. Terjadinya gagal jantung awalnya dianggap hanya karena terdapat penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri ( $\leq 40\%$ ), namun data epidemiologis memperlihatkan bahwa setengah pasien yang berkembang menjadi gagal jantung memiliki fraksi ejeksi normal atau *preserved* ( $\geq 41-50\%$ ). Pada sebagian besar pasien,

disfungsi sistolik dan diastolik terjadi bersamaan, terlepas dari fraksi ejeksi. Oleh karena itu, istilah gagal jantung sistolik dan diastolik tidak dipakai lagi. Saat ini pasien gagal jantung dikategorikan menjadi gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (*heart failure with a reduced ejection fraction* atau HFrEF) yang sebelumnya disebut gagal jantung sistolik dan gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal atau *preserved* (*heart failure with a preserved ejection fraction* atau HFpEF) yang sebelumnya disebut gagal jantung diastolik. Fraksi ejeksi pada gagal jantung digunakan untuk prognosis, yaitu semakin rendah fraksi ejeksi semakin rendah angka kesintasanya. Selain itu, pada uji klinis sering digunakan fraksi ejeksi untuk menggolongkan pasien gagal jantung.<sup>1-2, 5</sup>

Pada gagal jantung terdapat penurunan *cardiac output* yang menyebabkan berkurangnya tekanan baroreseptor pada ventrikel kiri, sinus carotid, dan arkus aorta (**Gambar 1**). Penurunan tekanan baroreseptor ini menyebabkan hilangnya inhibisi aferen parasimpatetik terhadap sistem saraf pusat sehingga terjadi peningkatan simpatetik eferen dan pelepasan AVP non-osmotik dari hipofisis. AVP merupakan vasokonstriktor kuat dan meningkatkan permeabilitas duktus pengumpul ginjal sehingga terjadi reabsorpsi air. Sinyal aferen terhadap sistem saraf pusat juga mengaktifkan jalur sistem saraf simpatetik yang mempersarafi jantung, ginjal (aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron), pembuluh darah perifer, dan otot rangka. Sistem simpatetik akan meningkatkan kontraktilitas miokardium, denyut nadi, dan vasokonstriksi perifer untuk memelihara *cardiac output*.<sup>5-6</sup>

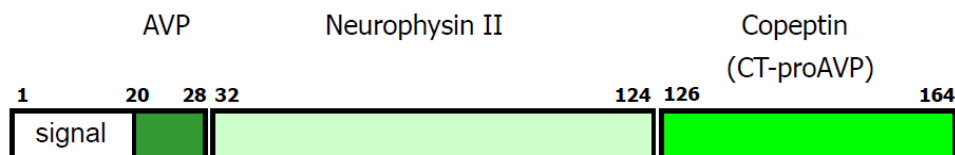
Stimulasi simpatetik ginjal dan juga berkurangnya aliran darah menyebabkan pelepasan renin. Renin akan mengubah angiotensinogen di hati menjadi angiotensin I. Angiotensin I kemudian bersirkulasi dan diubah oleh *angiotensin-converting enzyme* (ACE) di paru menjadi angiotensin II yang secara langsung meningkatkan vasokonstriksi dan menstimulasi pelepasan aldosteron. Secara keseluruhan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron menyebabkan retensi air dan garam dan memicu vasokonstriksi pembuluh darah perifer, hipertrofi miosit, kematian sel miosit, dan fibrosis miokardium. Walaupun mekanisme neurohormonal dapat mempertahankan tekanan darah dan perfusi ke organ vital, namun dalam jangka panjang dapat menyebabkan perubahan (*remodeling*) jantung yang akan mempercepat terjadinya disfungsi miokardium.<sup>5-6</sup>



Gambar 1. Patofisiologi gagal jantung<sup>5</sup>

## SISTEM AVP

Pada sistem AVP terdapat dua neurohormon yang memiliki peran penting dalam klinis, yaitu AVP dan copeptin. Arginin vasopresin atau yang disebut juga *anti-diuretic hormone* (ADH) merupakan hormon primer pada sistem AVP. Arginin vasopresin dibentuk dari preprovasopresin, yaitu prekursor 164 asam amino yang terdiri dari peptida sinyal, AVP, neurophysin II, dan copeptin (**Gambar 2**). Komponen ini akan dipisahkan selama transpor aksonal dari hipotalamus ke kelenjar hipofisis posterior (neurohipofisis).<sup>3-4, 7</sup>

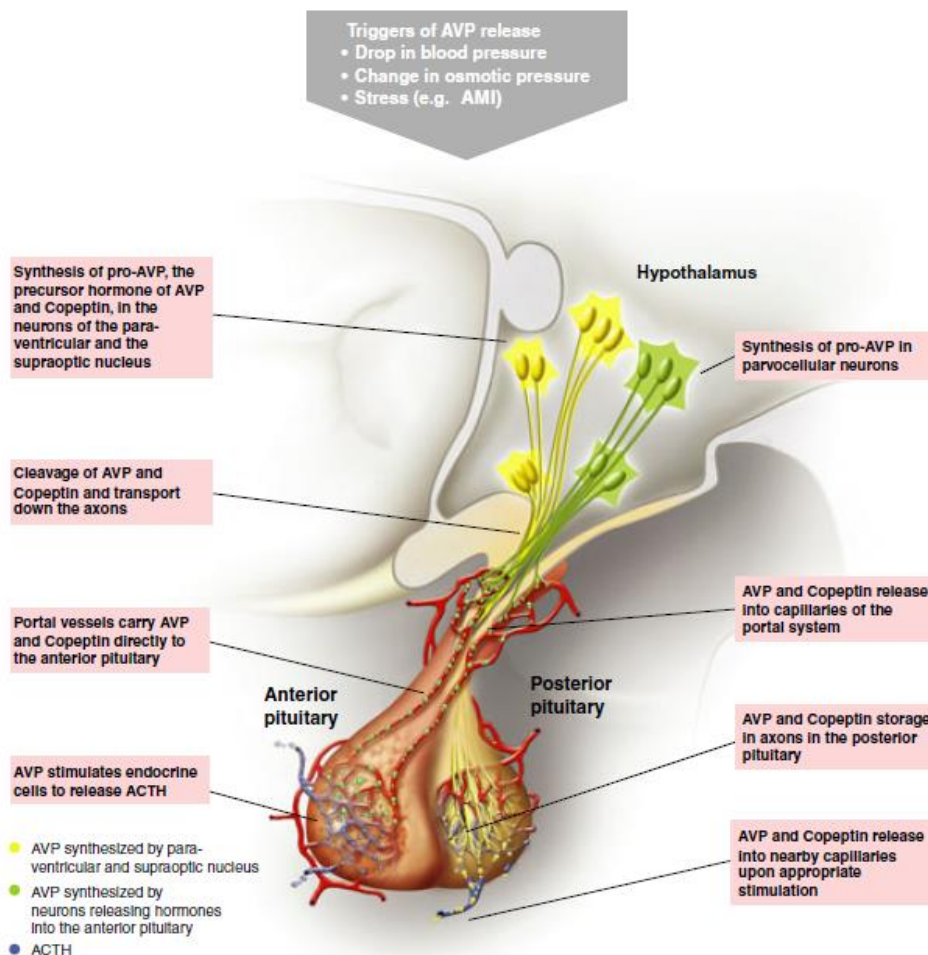


Gambar 2. Skema gambar preprovasopresin. AVP (arginine vasopresin); CT-proAVP (C-terminal proAVP); signal (peptida sinyal).<sup>7</sup>

Preprovasopresin disintesis dan disekresi melalui dua mekanisme berbeda. Pada mekanisme pertama, prekursor peptida pro-AVP (preprovasopresin) diproduksi di neuron magnoselular nukleus supraoptik dan paraventrikular hipotalamus. Preprovasopresin kemudian mengalami beberapa langkah proses enzimatis yang diawali oleh pemecahan peptida sinyal yang menghasilkan pro-AVP. Pro-AVP akhirnya menghasilkan AVP, neurophysin II, dan

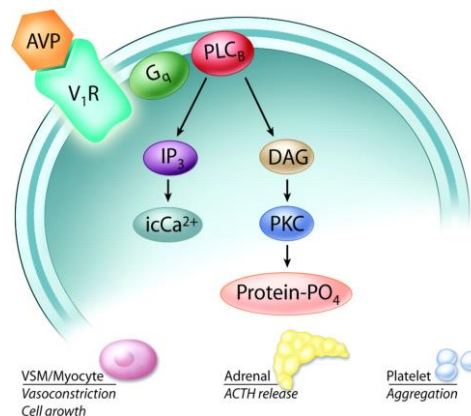
copeptin. AVP dan copeptin akan disimpan pada akson di kelenjar hipofisis posterior. Langkah akhir adalah pelepasan AVP dan copeptin dari neurohipofisis ke sirkulasi sebagai respons terhadap stimulus tertentu (**Gambar 3**). Arginin vasopresin disekresi sebagai respons terhadap stimulus hemodinamik atau perubahan osmotik yang dideteksi oleh osmoreseptor di hipotalamus dan sebagai respons berkurangnya volume cairan ekstraselular oleh reseptor di atrium kiri.<sup>3,7,8</sup>

Pada mekanisme kedua, peptida prekursor disintesis dan diproses di neuron parvoselular hipotalamus, yaitu area dimana *releasing hormone*, seperti *corticotropin-releasing hormone* (CRH) diproduksi. AVP yang disekresi melalui mekanisme ini selanjutnya dilepaskan ke sistem portal hipofisis pada eminencia mediana dan bekerja secara langsung pada sel endokrin adenohipofisis. Selain CRH, AVP juga menstimulasi kelenjar endokrin untuk menghasilkan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH). Pelepasan adrenocorticotrophic hormone (ACTH) dan kortisol sebagai respons terhadap stres merupakan efek sinergis CRH dan AVP. (**Gambar 3**).<sup>8</sup>



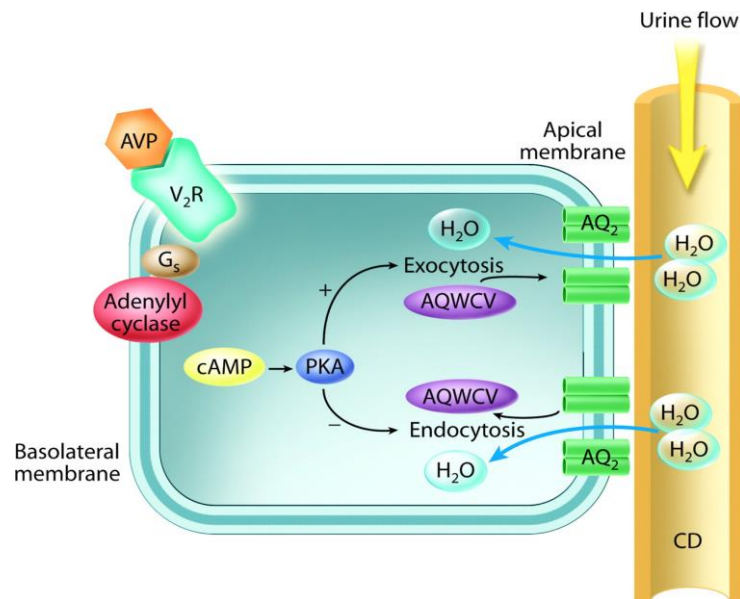
**Gambar 3. Sintesis dan sekresi AVP dan copeptin di hipotalamus dan hipofisis. Pro-AVP diproses di hipotalamus diikuti dengan dua mekanisme pelepasan, yaitu pada hipofisis anterior dan posterior. ACTH: adrenocorticotrophic hormone; AVP: arginine vasopresin.**<sup>8</sup>

Di sirkulasi AVP bekerja melalui tiga reseptor, yaitu V1a, V1b, dan V2. Reseptor V1a terdapat pada beberapa sel, yaitu sel otot polos dan kardiomyosit. Reseptor V1a pada sel otot polos vaskular berperan untuk vasokonstriksi arterial. Selain itu, AVP berperan sebagai promotor hipertrofi kardiomyosit melalui reseptor V1a. Reseptor V1b terutama terletak di kelenjar hipofisis anterior dan juga pankreas dan medula adrenal. Melalui reseptor V1b, AVP menstimulasi pelepasan *adrenocorticotropic hormone* (ACTH). *Adrenocorticotropic hormone* (ACTH) mengaktifasi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal dan memediasi respons terhadap stres. Sekresi insulin dan glukagon juga dimediasi oleh reseptor V1b. Reseptor V1a dan V1b terkait dengan jalur persinyalan fosfatidilinositol dan 1,2-diasilgliserol (**Gambar 4**). Ikatan AVP ke reseptor V1a menstimulasi fosfolipase terikat membran (PLCB) melalui stimulasi *G-coupled protein*. Hal ini menyebabkan terbentuknya inositol trifosfat (IP<sub>3</sub>) dan mobilisasi kalsium intraselular (icCa<sup>2+</sup>). Aktivasi reseptor V1b melalui kaskade fosforilasi yang berbeda dengan aktivasi reseptor V1a, yaitu melalui diasilgliserol (DAG) dan protein kinase C (PKC). Protein kinase C dan kalsium/*calmodulin-activated protein kinases* memfosforilasi protein spesifik yang memicu respons selular, yaitu vasokonstriksi, glikogenolisis, agregasi trombosit, pelepasan ACTH, dan pertumbuhan sel otot polos vaskular.<sup>3,4,9,10</sup>



**Gambar 4. Aktivasi reseptor V1a dan V1b<sup>10</sup>**

Reseptor V2 terletak pada sel endotel ginjal pada membran basolateral tubulus pengumpul distal. Reseptor V2 ini memediasi efek antidiuretik AVP melalui jalur persinyalan adenilat siklase (**Gambar 5**). Aktivasi reseptor V2 dipicu oleh ikatan AVP ke reseptor V2 yang menstimulai *G-coupled protein* untuk mengaktifasi adenilat siklase. Aktivasi adenilat siklase menyebabkan produksi cAMP yang akan mengaktifkan protein kinase A (PKA). protein kinase A akan meningkatkan eksositosis *aquaporin water channel-containing vesicles* (AQMCV) dan menghambat endositosis vesikel. Peningkatan eksositosis dan penghambatan endositosis AQMCV akan meningkatkan pembentukan kanal aquaporin 2 (AQ2). Aquaporin 2 akan mengalami insersi di membran apikal. Adanya AQ2 di membran apikal menyebabkan peningkatan permeabilitas air dari tubulus pengumpul sehingga terjadi reabsorpsi air yang bebas elektrolit (efek antidiuretik AVP).<sup>3,4,9,10</sup>



**Gambar 5. Aktivasi reseptor V2<sup>10</sup>**

Pada orang sehat, kadar AVP dipengaruhi oleh derajat tonisitas plasma yang diatur melalui reseptor V2. Selain itu, berbagai substansi vasoaktif termasuk angiotensin-2 dan norepinefrin diduga sebagai stimulan pelepasan AVP. Pada pasien gagal jantung terdapat disregulasi pelepasan AVP nonosmotik yang mengakibatkan peningkatan kadar AVP yang berkorelasi dengan keparahan penyakit. Patofisiologi peningkatan pelepasan AVP nonosmotik belum diketahui secara jelas, tetapi diduga sebagai hasil perubahan ambang rangsang baroreseptor dan aktivasi sistem saraf pusat simpatis dan aksis renin-angiotensin aldosteron pada pasien gagal jantung. AVP meningkatkan resistensi vaskular dan dengan demikian meningkatkan tekanan darah. Hal ini menjadi mekanisme kompensasi penting untuk menjaga tekanan darah pada pasien syok hipovolemik.<sup>3,4</sup>

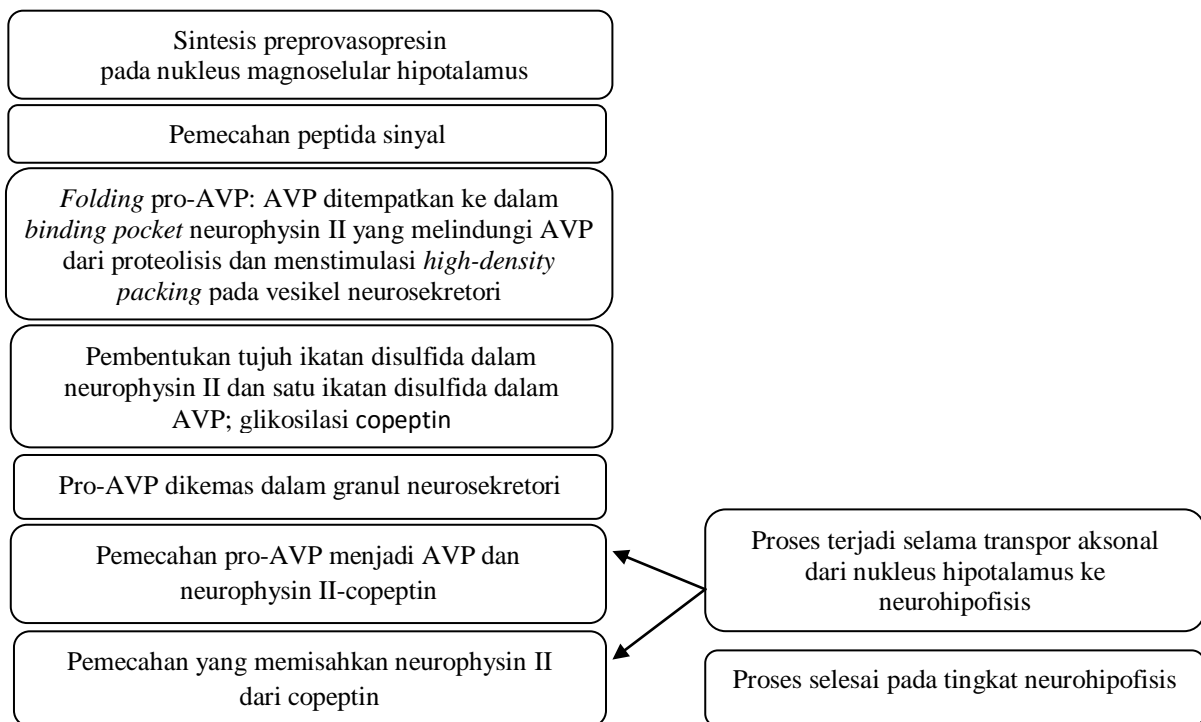
## **COPEPTIN**

Copeptin adalah polipeptida terglykosilasi yang tersusun atas 39 asam amino dengan berat molekul 5 kDa yang berasal dari prekursor peptida pro-AVP (preprovasopresin). Preprovasopresin kemudian akan dipecah menjadi AVP, neurophysin II, dan copeptin selama transpor aksonal dari hipotalamus ke hipofisis posterior. Preprovasopresin menjadi pro-AVP setelah pemecahan peptida sinyal. Kemudian pro-AVP mengalami proses enzimatik untuk mencapai konformasi bioaktif menjadi AVP matur. Selama proses ini, copeptin dan neurophysin II membantu proses pelipatan AVP. Neurophysin II membantu proses pelipatan AVP dengan cara menempatkan AVP ke dalam *binding pocket* yang melindungi AVP dari proteolisis. Selain itu, neurophysin II berfungsi sebagai protein pembawa AVP selama transpor aksonal granula neurosekretori dari hipotalamus ke hipofisis posterior. Dalam neurophysin II akan terjadi pembentukan tujuh ikatan disulfida dan satu ikatan disulfida dalam AVP, serta



glikosilasi copeptin. Pro-AVP selanjutnya dikemas dalam granul neurosekretori. Pemecahan pro-AVP terjadi melalui dua proses, yaitu pertama pemecahan pro-AVP menjadi AVP dan neurophysin II-copeptin; kedua pemecahan yang memisahkan neurophysin II dari copeptin. Proses ini terjadi selama transpor aksonal dari hipotalamus ke hipofisis. AVP akan matur pada tingkat neurohipofisis. Ketiga peptida ini selanjutnya disekresi dari neurohipofisis ketika terdapat stimulasi hemodinamik atau osmotik. Ringkasan pembentukan dan maturasi copeptin dapat dilihat pada **Gambar 6**.<sup>3,4,8-9</sup>

Copeptin memiliki peran penting pada maturasi prekursor AVP, tetapi peran utamanya pada sirkulasi belum diketahui. Degradasi copeptin yang lambat mengarahkan bahwa peptida ini tidak memiliki fungsi yang bermakna di sirkulasi. Copeptin disekresikan dalam jumlah yang equimolar dengan AVP dan neurophysin II, baik pada pasien sehat maupun sakit. Dengan demikian, kadar copeptin mencerminkan kadar AVP dan dapat digunakan sebagai penanda pengganti pelepasan AVP.<sup>3,4,8-9</sup>



**Gambar 6. Pembentukan dan maturasi copeptin<sup>9</sup>**

Pada individu sehat, median kadar plasma copeptin adalah 4,2 pmol/L (rentang 1,7-11,25 pmol/L). Terdapat perbedaan kadar plasma copeptin berdasarkan jenis kelamin, yaitu 5,2 pmol/L pada laki-laki dan 3,7 pmol/L pada perempuan. Kadar copeptin plasma secara umum sama pada semua usia. Pada individu sehat, kekurangan air selama 28 jam memicu peningkatan copeptin dua kali lipat, sedangkan infus dengan salin hipotonik menginduksi penurunan kadar copeptin 2-3 kali lipat.<sup>3,4</sup>



Pada pasien gagal jantung akut dan tahap lanjut, terdapat peningkatan kadar copeptin, yaitu dari 20 pmol/L sampai 45 pmol/L. Pada gagal jantung, copeptin memiliki nilai prognosis untuk keluaran kematian, yaitu dengan menggunakan *cut off* 25,9 pmol/L. Peningkatan copeptin dalam 1 bulan dihubungkan dengan peningkatan risiko kematian (*hazard ratio* 3,5 setiap dua kali peningkatan copeptin setelah pemeriksaan awal) dan penyakit kardiovaskular lainnya (infark miokard, strok, henti jantung yang berhasil diresusitasi) (*hazard ratio* 2,9 setiap dua kali peningkatan copeptin setelah pemeriksaan awal) pada pasien gagal jantung yang sebelumnya mengalami infark miokard. Hal ini mengindikasikan untuk melakukan pemeriksaan copeptin serial pada pasien gagal jantung. Pada kondisi yang mengancam nyawa, seperti sepsis berat, syok sepsis, perdarahan hemoragik, strok iskemik, dan infark miokard akut, kadar copeptin meningkat sampai di atas 10 pmol/L.<sup>9,11</sup> Copeptin dapat digunakan untuk menyingkirkan diagnosis infark miokardium dengan *cut off* 14 pmol/L dengan sensitivitas 65,6% dan spesifisitas 69,7%.<sup>12</sup> Sebaliknya, copeptin menurun pada pasien diabetes insipidus, hiponatremia, dan kondisi lain yang dihubungkan oleh berkurangnya kadar AVP. Mekanisme dikeluarkannya copeptin dari sirkulasi masih belum diketahui. Diasumsikan bahwa sebagian copeptin dibersihkan melalui ginjal karena dapat terdeteksi di urin.<sup>9</sup>

## **COPEPTIN PADA GAGAL JANTUNG**

Peningkatan AVP pada pasien gagal jantung dan penggunaan copeptin sebagai penanda pengganti AVP telah digunakan untuk memprediksi perkembangan gagal jantung pada pasien dengan infark miokard. Peningkatan copeptin juga dihubungkan dengan peningkatan mortalitas pasien yang sudah terdiagnosis gagal jantung. Copeptin dapat digunakan sebagai informasi prognostik tambahan terhadap prediktor yang sudah ada, yaitu gejala klinis dan *natriuretic peptides*. Copeptin merupakan prediktor yang kurang baik untuk gagal jantung pada pasien tanpa faktor risiko kardiovaskular.<sup>4</sup>

### **Prediksi perkembangan gagal jantung**

Peningkatan kadar copeptin dikaitkan dengan perkembangan gagal jantung. Copeptin merupakan penanda prognostik gagal jantung pada pasien yang sebelumnya menderita infark miokard dan bahkan copeptin menjadi prediktor potensial pada stadium awal gagal jantung. Penelitian yang pertama kali menunjukkan bahwa copeptin menjadi penanda prognostik gagal jantung pada pasien pasca infark miokard dilakukan oleh Khan. Pada 980 pasien yang dirawat dengan infark miokard, copeptin dan NT-proBNP merupakan prediktor independen yang bermakna untuk gagal jantung pada hari ke 60. Ketika pasien distratifikasikan berdasarkan peningkatan NT-proBNP (>900 pmol/L), kadar copeptin yang tinggi merupakan prediksi terjadinya keluaran yang buruk dan dimasukkan dalam kelompok risiko sangat tinggi.<sup>4</sup>

Pada subpenelitian dari uji OPTIMAAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*), peran prognostik copeptin dibandingkan dengan BNP dan

NT-proBNP dengan keluaran kematian atau memberatnya penyakit kardiovaskular (kematian, infark miokard, strok dan/atau henti jantung yang diresusitasi) pada 224 pasien (rerata usia  $67\pm 10$  tahun) pasca infark miokard dengan gejala gagal jantung atau penurunan fraksi ejeksi  $< 0,35$  yang diikuti selama  $33\pm 7$  bulan. Peningkatan kadar copeptin, BNP, NT-proBNP seluruhnya dikaitkan dengan kematian dan memberatnya penyakit kardiovaskular. Peningkatan dua kali lipat kadar copeptin dihubungkan dengan peningkatan risiko mortalitas sebanyak 1,8 kali dan peningkatan kadar copeptin secara bermakna setelah satu bulan merupakan penanda prognosis yang buruk. Pada penelitian ini ditemukan bahwa nilai prediktif copeptin lebih kuat dibandingkan BNP dan NT-proBNP.<sup>11</sup> Copeptin juga dapat menjadi prediktor kematian pada pasien usia tua (rerata usia 73 tahun) dengan gejala gagal jantung yang diikuti selama 13 tahun. Peningkatan konsentrasi copeptin dihubungkan dengan peningkatan kematian.<sup>13</sup>

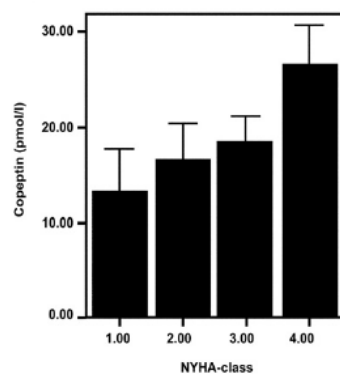
Pada penelitian kohort berdasarkan komunitas MDCS (*Malmö Diet and Cancer Study*) pada 5187 individu usia pertengahan (rerata usia 57,6 tahun) yang diikuti selama 14 tahun, dilakukan pemeriksaan faktor risiko konvensional (usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, tekanan darah, terapi antihipertensi, kolesterol LDL, riwayat infark miokard, riwayat diabetes, merokok) dan enam penanda (MR-proANP, NT-proBNP, MR-proADM, cystatin C, CRP, dan copeptin) untuk memprediksi gagal jantung dan fibrilasi atrium. Dari penelitian ini didapatkan hanya *natriuretic peptides* dan CRP yang dapat dijadikan penanda untuk perkembangan gagal jantung dan fibrilasi atrium selain faktor risiko konvensional dan tidak terlihat manfaat copeptin.<sup>14</sup> Pada penelitian oleh Wannamethee dkk<sup>15</sup> NT-proBNP juga lebih unggul dibandingkan copeptin dalam memprediksi gagal jantung pada penelitian prospektif pada 3870 pasien usia tua (rerata usia 68 tahun) yang awalnya tanpa gagal jantung yang diikuti selama 11 tahun. Pada penelitian ini didapatkan bahwa copeptin memiliki informasi prognostik perkembangan gagal jantung atau kematian pada pasien dengan riwayat atau gejala stres kardiak seperti infark miokard sebelumnya, dan juga pasien dengan gejala gagal jantung, tetapi tidak dapat memprediksi perkembangan gagal jantung pada populasi sehat.<sup>15</sup>

### **Peran prognostik copeptin pada gagal jantung**

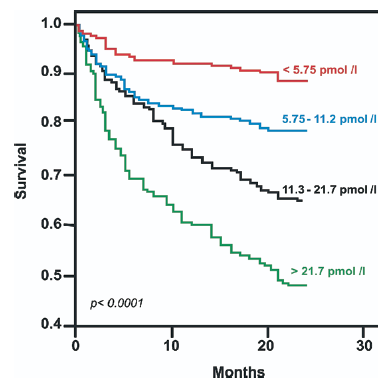
Penelitian yang dilakukan oleh Stoiser dkk<sup>16</sup> pada pasien dengan gagal jantung tahap lanjut mengenai peran copeptin dan BNP untuk memprediksi mortalitas, perawatan kembali untuk gagal jantung, dan kombinasi keduanya yang diikuti selama 2 tahun. Copeptin dan usia merupakan prediktor independen mortalitas, sedangkan copeptin, BNP, dan usia merupakan prediktor independen perawatan kembali di rumah sakit. Penelitian ini memperlihatkan keunggulan copeptin dibandingkan BNP dalam memprediksi mortalitas pada pasien gagal jantung tahap lanjut.<sup>16</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Neuhold S dkk<sup>17</sup> pada pasien gagal jantung kronik (rerata usia  $57\pm 11$  tahun) yang diikuti selama dua tahun, juga menunjukkan bahwa copeptin

merupakan prediktor mortalitas paling kuat pada pasien NYHA (*New York Heart Association*) kelas 2 dan 3, dan memberikan informasi yang lebih akurat dibandingkan BNP dan NT-proBNP. Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar copeptin meningkat sejalan dengan peningkatan kelas NYHA ( $p < 0,0001$ ) (**Gambar 7**). Selain itu, penelitian ini menunjukkan bahwa pasien yang memiliki kuartil kadar copeptin paling rendah ( $< 5,75$  pmol/L) memiliki angka mortalitas paling rendah ( $< 12\%$ ) sedangkan pasien dengan kuartil paling tinggi (kadar copeptin  $> 21,7$  pmol/L) memiliki angka mortalitas  $> 50\%$  (**Gambar 8**). Pada pasien NYHA kelas 4, natrium merupakan prediktor yang paling baik, namun copeptin masih dapat digunakan sebagai informasi prognostik tambahan. <sup>17</sup>



**Gambar 7. Box plot hubungan copeptin dan kelas NYHA**



**Gambar 8. Kurva Kaplan-Meier menunjukkan angka kesintasan pasien gagal jantung yang dikelompokkan berdasarkan kuartil kadar copeptin plasma**

### Hubungan copeptin dengan hiponatremia dan fungsi ginjal

Hiponatremia sering terdapat pada gagal jantung tahap lanjut dan merupakan penanda yang kuat untuk peningkatan risiko mortalitas dan risiko perawatan kembali pada pasien dengan gagal jantung. Mekanisme pasti sekresi AVP pada gagal jantung belum diketahui, tetapi diduga karena adanya *cardiac output* yang rendah akan memicu pelepasan AVP. Perkembangan hiponatremia pada pasien gagal jantung disebabkan oleh gangguan sistem AVP. Sebagian besar pasien yang dirawat untuk gagal jantung memiliki tanda hipervolemia pada saat masuk perawatan. Walaupun copeptin dihubungkan dengan gangguan homeostasis

air, copeptin bukan penentu terjadinya edema ekstremitas pada pasien dengan gagal jantung. Natrium serum merupakan variabel satu-satunya yang bermakna untuk memprediksi luasnya edema ( $p < 0,001$ ). AVP yang dievaluasi dengan kadar copeptin tidak menjadi stimulus primer atau satu-satunya penyebab terjadinya hiponatremia pada pasien gagal jantung.<sup>4,18</sup>

Pada analisis retrospektif BACH (*Biomarkers in Acute Heart Failure*), terdapat peningkatan mortalitas 90 hari, perawatan kembali, dan kedatangan ke IGD pada pasien dengan hiponatremia, khususnya pada pasien dengan peningkatan copeptin yang terjadi bersamaan dengan hiponatremia, sedangkan pasien dengan hiponatremia dan kadar copeptin yang rendah memiliki risiko yang lebih kecil. Tidak ada hubungan yang relevan secara klinis antara natrium dan kadar copeptin pada penelitian ini, dan hipotesis peneliti menyatakan hal ini disebabkan oleh interaksi yang kompleks dari berbagai proses patofisiologis dan terapi yang terlibat dalam regulasi natrium dan air pada gagal jantung. Copeptin memberikan nilai prognostik tambahan terhadap prediktor klinis, natrium serum, dan *natriuretic peptide*.<sup>19</sup>

Disfungsi ginjal sering terjadi pada pasien dengan gagal jantung dan dihubungkan dengan peningkatan mortalitas. Gagal ginjal dilaporkan dihubungkan dengan peningkatan copeptin. Hal ini dapat menjadi kerancuan pada pasien gagal jantung dengan disfungsi ginjal karena peningkatan kadar copeptin dihubungkan dengan penurunan bersihan copeptin oleh ginjal. Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa kemaknaan prognosis copeptin dapat diinterpretasi secara independen pada pasien gagal jantung rawat jalan. Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk membuktikan hal ini.<sup>4,20,21</sup>

### **Copeptin sebagai penanda mekanisme patofisiologis spesifik pada gagal jantung**

Pada pasien gagal jantung, sistem AVP berkontribusi pada perkembangan disfungsi ventrikel kiri dengan menstimulasi secara langsung hipertrofi ventrikel dan *remodelling* miokardium. Pada penelitian oleh Kelly dkk<sup>22</sup> terdapat hubungan antara copeptin dan disfungsi ventrikel kiri pada stadium awal pasca infark miokard yang dinilai menggunakan *left ventricular ejection fraction* (LVEF) dan indeks skor gerakan dinding. Hal ini mengindikasikan bahwa copeptin dapat digunakan sebagai stratifikasi risiko untuk memprediksi fungsi ventrikel kiri pasca infark miokard. Beberapa mekanisme patofisiologi lain yang dihubungkan dengan sistem AVP yang berkontribusi pada *remodelling* adalah aktivasi reseptor V1a yang menyebabkan sintesis miosit, vasokonstriksi perifer yang menyebabkan peningkatan *after-load* dan stres ventrikel kiri, dan juga aktivasi fibroblas kardiak. Selain itu terdapat peran dari reseptor V2 yang menginduksi retensi air dan peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri yang disebabkan oleh peningkatan *preload*.<sup>4,22</sup>

### **Copeptin dan respons terhadap terapi**

Copeptin berguna untuk menentukan terapi (*biomarker-guided therapy*). Pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal, peningkatan kadar copeptin dan endothelin-1 dapat

memprediksi efek terapi *angiotensin converting enzyme-I* (ACE-I) yang lebih baik. Selain itu terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa kadar copeptin yang rendah merupakan penanda yang lebih kuat untuk meningkatkan titrasi  $\beta$ -blocker daripada NT-proBNP pada pasien dengan fraksi ejeksi berkurang, hal sebaliknya ditemukan pada pasien dengan fraksi ejeksi normal. Pada pasien yang dirawat karena dekompensasi gagal jantung yang diterapi dengan nesiritide, yaitu bentuk rekombinan dari BNP manusia, didapatkan peningkatan kadar copeptin pada awal pemeriksaan dan kadar copeptin akan menurun apabila terdapat respons terhadap terapi yang diberikan. Penemuan ini mendukung penggunaan copeptin untuk monitoring respons terhadap terapi.<sup>4, 23</sup>

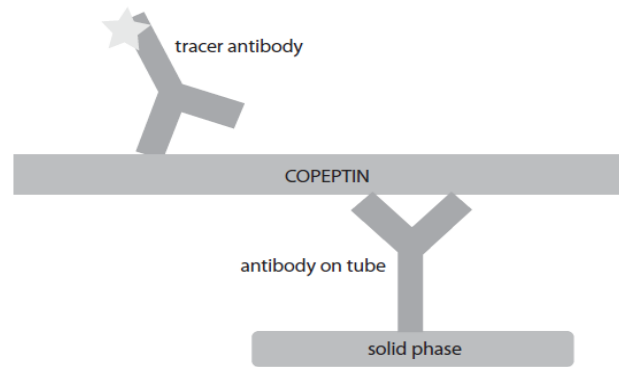
### PEMERIKSAAN AVP DAN COPEPTIN

Pemeriksaan AVP sulit dilakukan. Hal ini karena AVP tidak stabil karena memiliki waktu paruh yang pendek, yaitu 24 menit. Selain itu 90% AVP di sirkulasi terikat trombosit sehingga sulit untuk dilakukan pemeriksaan yang akurat. Sampel yang masih mengandung trombosit dari sampel plasma atau penyimpanan yang lama dari sampel darah yang belum diproses dapat menyebabkan hasil tinggi palsu. AVP juga tidak stabil pada plasma atau serum yang disimpan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$ . Ukuran AVP yang kecil membutuhkan pemeriksaan menggunakan metode radioimmunoassay. Waktu pemeriksaan yang dibutuhkan pada metode ini mencapai 12-24 jam. Dengan demikian, pemeriksaan AVP tidak rutin dilakukan di laboratorium. Untuk memecahkan masalah ini, maka digunakan pemeriksaan pengganti AVP yang lebih stabil yang didapat dari prekursor yang sama, yaitu copeptin.<sup>9,24</sup>

Dengan menggunakan prekursor AVP, antibodi terhadap target yang potensial pada fragmen peptida tertentu secara teoritis dapat digunakan. Namun, karena preprovasopresin hanya mengandung sekuens peptida penghubung yang kecil sehingga strategi untuk mengukur peptida penghubung tidak dapat diaplikasikan. Neurophysin II juga bukan merupakan target ideal karena memiliki struktur yang rumit, yaitu terdiri atas tujuh ikatan disulfida intramolekular dan kecenderungannya untuk berikatan dengan AVP. Copeptin tidak memiliki keterbatasan-keterbatasan tersebut sehingga merupakan fragmen ideal untuk menggambarkan sekresi AVP.<sup>24</sup>

Copeptin bersifat stabil dalam plasma EDTA sampai 14 hari pada suhu ruangan, sedangkan pada plasma sitrat dan heparin copeptin stabil untuk 7 hari. Pemeriksaan copeptin tidak membutuhkan ekstraksi atau langkah preanalitik yang rumit. Copeptin dapat diukur menggunakan *immunoluminometric assay* dan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Skema pemeriksaan pengukuran copeptin menggunakan metode *immunoluminometric assay* dapat dilihat pada **Gambar 9**. Pemeriksaan copeptin membutuhkan volume plasma atau serum 50  $\mu\text{L}$  dan waktu pemeriksaan yang lebih singkat dibandingkan pemeriksaan AVP.

Berdasarkan hal-hal tersebut, copeptin dapat digunakan sebagai pemeriksaan rutin. Perbandingan pemeriksaan copeptin dan AVP dirangkum dalam **Tabel 2.**<sup>4, 9,24</sup>



**Gambar 9. Pemeriksaan copeptin menggunakan *sandwich immunoassay*. Satu antibodi poliklonal pada fase solid berikatan dengan asam amino 132-147 (sekuens ATQLDGPAGALLRLV); antibodi monoklonal *tracer* yang dilabel untuk deteksi *luminescent* berikatan dengan asam amino 149-164 (sekuens LAGAPEPFEPAPDAY).<sup>9,24</sup>**

**Tabel 2. Perbandingan pemeriksaan copeptin dan AVP<sup>9,24-25</sup>**

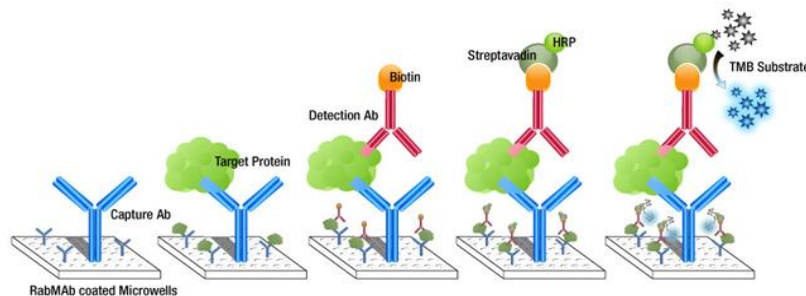
Copeptin	AVP
Immunoluminometric assay ( <i>Sandwich immunoassay</i> )	Radioimmunoassay ( <i>competitive immunoassay</i> )
Waktu pemeriksaan : 3 jam	Waktu pemeriksaan : 12-24 jam
Sensitivitas 0,9 pmol/L	Sensitivitas 0,5 pmol/L
CV < 20%	CV 17 %
Volume sampel 50 µL	Volume sampel ≤ 1 mL
Rentang pengukuran 2,25-1215 pmol/L	Rentang pengukuran 1,9–60 pmol/L

Pemeriksaan copeptin dengan metode *immunoluminometric assay* menggunakan dua antibodi terhadap sekuens asam amino 132-164 preprovasopressin pada regio C-terminal. Satu antibodi terikat pada *polystyrene tubes* yang akan berikatan dengan copeptin dari sampel pasien, dan antibodi lain dilabel dengan *luminescent* yang akan membentuk kompleks *sandwich*. Kemudian dilakukan pencucian untuk menghilangkan antibodi monoklonal yang berlabel *luminescent* berlebih yang tidak berikatan. Kemudian sinyal *luminescent* yang diemisikan dari kompleks *sandwich* diukur menggunakan luminometer berdasarkan teknologi TRACE® (*Time-Resolved Amplified Cryptate Emission*). Dasar teknologi TRACE® adalah energi non-radiatif yang ditransfer dari donor ke akseptor.<sup>26</sup>

Sumber energi dari TRACE® adalah kriptat sebagai donor. Kriptat adalah struktur berbentuk bujur sangkar (*a cage-like structure*) dengan ion terbium pada bagian tengahnya. Ion terbium merupakan unsur kimia yang dapat berfluoresensi. Akseptor yang digunakan adalah protein kimia yang menyerap cahaya (XL). Ketika sampel ditembak oleh sinar laser nitrogen dengan panjang gelombang 337 nm, donor (kriptat) akan mengemisikan sinyal fluorescent dalam hitungan milidetik pada panjang gelombang 620 nm, sementara akseptor (XL) akan menghasilkan sinyal dengan waktu paruh yang singkat dalam hitungan nanodetik pada panjang gelombang 707 nm. Bila terdapat copeptin pada sampel sehingga terbentuk kompleks imun,

kedua komponen tersebut (donor dan ekseptor) akan berikatan dengan kompleks imun dan akan mengalami amplifikasi, serta terjadi perpanjangan waktu paruh sinyal akseptor pada panjang gelombang 707 nm sehingga waktu paruh dari nanodetik menjadi mikrodetik. Sinyal yang diemisikan ini sebanding dengan kadar copeptin dalam sampel.<sup>26</sup>

Selain metode *immunoluminometric assay*, copeptin juga dapat diperiksa menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Prinsip pemeriksaan copeptin dengan ELISA adalah *sandwich enzyme immunoassay* (**Gambar 10**). Pada metode ini, sumur pada piringan mikrotiter yang telah dilapisi dengan antibodi spesifik terhadap copeptin ditambahkan dengan sampel yang akan diperiksa. Kemudian ditambahkan antibodi terkonjugasi biotin yang spesifik terhadap copeptin. Selanjutnya ditambahkan *horseradish peroxidase* (HRP) terkonjugasi avidin dan dinkubasi. Setelah inkubasi, ditambahkan substrat *tetramethylbenzidine* (TMB). Sampel yang mengandung copeptin akan menunjukkan perubahan warna dan diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 405 nm. Peningkatan *optical density* (OD) sebanding dengan kadar copeptin pada sampel. Kadar copeptin pada sampel ditentukan dengan membandingkan OD sampel terhadap kurva standar.<sup>27,28</sup>



**Gambar 10. Pemeriksaan copeptin menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan prinsip *sandwich immunoassay*.**<sup>29</sup>

## RINGKASAN

Copeptin adalah bagian C-terminal dari proarginine vasopressin yang berperan dalam maturasi prekursor AVP. Copeptin disekresikan dalam jumlah yang equimolar dengan AVP sehingga kadar copeptin mencerminkan kadar AVP dan dapat digunakan sebagai penanda pengganti pelepasan AVP. Copeptin bersifat stabil, pemeriksaannya membutuhkan volume plasma atau serum lebih sedikit, dan waktu pemeriksaan yang lebih singkat dibandingkan pemeriksaan AVP sehingga copeptin dapat digunakan sebagai pemeriksaan rutin. Pemeriksaan copeptin dapat menggunakan metode *immunoluminometric assay* atau *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Pada kedua metode ini, copeptin diperiksa menggunakan prinsip *sandwich immunoassay*.

Peran copeptin pada gagal jantung adalah sebagai prediktor independen perawatan kembali pasien gagal jantung dan angka mortalitas serta memiliki nilai prognostik yang lebih unggul dibandingkan BNP dan NT-proBNP. Selain itu sebagai penanda prognostik untuk



perkembangan menjadi gagal jantung tahap awal pada pasien yang mengalami infark miokard sebelumnya dan sebagai biomarker untuk menentukan dan monitoring respons terapi pada pasien gagal jantung.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Yancy CW, Jessup M, Butler J, Drazner MH, Geraci SA, Januzzi JL, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-e32.
2. McMurray JJV, 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: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012;33:1787–847.
3. Yalta K, Yalta T, Sivri N, Yetkin E. Copeptin and cardiovascular disease: a review of a novel neurohormone. *Int J Cardiol* 2013;167:1750-9.
4. Balling L, Gustafsson F. Copeptin as a biomarker in heart failure. *Biomark Med* 2014;8(6):841-54.
5. Mann LD, Chakinala M. Heart failure : pathophysiology and diagnosis. In : Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19<sup>th</sup> ed. USA: Mc Graw-Hill Education;2015.p.1500-6.
6. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol* 2011;21:365-71.
7. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Med* 2012;10:1-6.
8. Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail* 2010;16(4)(suppl 1):S37–S44.
9. Dobsa L, Edozien KC. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochem Med* 2013;23(2):172-90.
10. Finley JJ, Konstam MA, Udelson JE. Arginine Vasopressin Antagonists for the Treatment of Heart Failure and Hyponatremia. *Circulation* 2008;118:410-21.
11. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Hartmann O, et al. C-terminal pro vasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Europ Soc Cardiol* 2009;30:1187–94.
12. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *JACC* 2010;55(19):2096-106.
13. Alehagen U, Dahlstrom U, Rehfeld JF, Goetze JP. Association of copeptin and N-terminal pro BNP concentration with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure. *JAMA* 2011;305(20):2088-95.
14. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factor and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *JACC* 2010;56(21):1712-9.

15. Wannamethee SG, Welsh P, Whincup PH, Lennon L, Papacosta O, Sattar N. N-terminal pro brain natriuretic peptide but not copeptin improves prediction of heart failure over other routine clinical risk parameters in older men with and without cardiovascular disease: population-based study. *Eur J Heart Fail* 2013;16(1):25-32.
16. Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, Berger R, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure [abstract]. *Eur J Clin Invest* 2006;36(11):771-8.
17. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Brigitte Stoiser, Struck J, Morgenthaler NG. Comparison of Copeptin, B-Type Natriuretic Peptide, and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(4):266-72.
18. Breidthardt T, Irfan A, Klima T, Drexler B, Balmelli C, Arenja N, et al. Pathophysiology of Lower Extremity Edema in Acute Heart Failure Revisited. *Am J Med* 2012;125(11):e1-8.
19. Maisel A, Xue Y, Shah K, Mueller C, Nowak R, Peacock F, et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail* 2011;4(5):613-20.
20. Fenske W, Wanner C, Alolio B, Drechsler C, Blouin K, Lilienthal J, et al. Copeptin levels associate with cardiovascular events in patients with ESRD and type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(4):782-90.
21. Bosselmann H, Egstrup M, Rossing K, Gustafsson I, Gustafsson F, Tonder N, et al. Prognostic significance of cardiovascular biomarkers and renal dysfunction in outpatients with systolic heart failure: a long term follow-up study. *Int J Cardiol* 2013;170(2):202-7.
22. Kelly D, Squire IB, Khan SQ, Quinn P, Struck J, Morgenthaler NG, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *J Card Fail* 2008;14(9):739-45.
23. Loncar G, von Haehling S, Tahirovic E, Inkrot S, Mende M, Sekularac N, et al. Effect of beta blockade on natriuretic peptides and copeptin in elderly patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the CIBIS-ELD trial. *Clin Biochem* 2012;45(1):117-22.
24. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dunser MW. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab* 2007;19(2):43-9.
25. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006;52(1):112–119.
26. Brahms Copeptin US Kryptor [package insert]. Hennigsdorf; Thermo Scientific.2011.p1-6.
27. Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Copeptin (CPP) [package insert]. United Kingdom; Cloud-Clone Corp. 2009-2016.
28. ELISA Kit for Copeptin (CPP) [package insert]. USA; Wuhan USCN Business Co. 2013.
29. Teuscher N. Ligand binding assays. Cited [25 April 2016]. Available from <http://learnpkpd.com/2014/07/22/ligand-binding-assays/>