

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Heart Failure (HF) atau gagal jantung merupakan suatu kumpulan gejala dan standa klinis yang merupakan gambaran keadaan patologis jantung di mana terjadi penurunan fungsi pengisian ventrikel atau pompa darah keluar dari jantung, yang dapat disebabkan oleh beragam etiologi. 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. Prevalensi gagal jantung sekitar 1-2% dari populasi orang dewasa. Berdasarkan penelitian Groenewegen *et al.* (2020) prevalensi gagal jantung di Amerika Serikat 2,4-2,6%, di Eropa (Swedia 2,2%, Jerman 4%, Belgia 1,3%, Italia 1,4%, Spanyol 2,1%), di Asia (Cina 1,3%-3,5%), Jepang 0,8%, India 0,3%), di Amerika latin (Kuba 1,2%-2,1%), di Australia (Australia 1,2%, Australia asli 5,3%), di Timur Tengah (Turki 2,9%). Data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan Indonesia pada tahun 2018, prevalensi penyakit gagal jantung di Indonesia diperkirakan sebesar 1,5% atau sekitar 1.017.290 orang. Persentase paling banyak perjumlah penduduk di provinsi Kalimantan Utara yaitu 2,2% atau sekitar 2.733 orang, sedangkan persentase paling sedikit di provinsi NTT 0,7% atau sekitar 20.599, sedangkan untuk Sumatera Barat persentasenya 1,6% atau sekitar 20.663.^{1,2,3,4}

Gagal jantung dibagi menjadi dua yaitu *chronic heart failure* (CHF) atau gagal jantung kronik dan *acute heart failure* (AHF) atau gagal jantung akut. Gagal jantung kronik yaitu gagal jantung yang memiliki onset gejala yang lebih bertahap, dimana gejala dan tanda gagal jantung menetap lebih dari 1 bulan dengan terapi medikamentosa. Munculnya tanda dan gejala gagal jantung baru atau perburukan tanda dan gejala gagal jantung yang sebelumnya ada dengan cepat, yang terjadi secara mendadak atau akut disebut sebagai gagal jantung "*Decompensated*". Gagal jantung akut merupakan kondisi yang mengancam nyawa, dan harus ditangani segera, terutama tatalaksana dalam kelebihan beban cairan dan mempertahankan hemodinamik.^{1,2}

Gagal jantung terjadi akibat kerusakan fungsional atau struktural dari miokardium yang menyebabkan menurunnya kemampuan jantung untuk memenuhi kebutuhan metabolisme organ maupun jaringan. Diagnosis gagal jantung dapat ditegakkan dengan mengenali tanda dan gejala khas gagal jantung, namun dalam penegakkan diagnosis terdapat kendala yaitu dapat menyerupai berbagai penyakit yang lain. Pemeriksaan penunjang yang menjadi "*gold standard*" dari penilaian fungsi ventrikel kiri, dan dalam menegakkan diagnosis gagal jantung yaitu pemeriksaan ekokardiografi.^{1,2,5}

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 *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF), *heart failure with mildly reduced ejection fraction* (HFmrEF), dan *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF). Klasifikasi gagal jantung berdasarkan LVEF diterapkan berdasarkan entitas yang membedakan populasi pasien gagal jantung.^{2,6}

Penilaian fungsi sistolik ventrikel kiri merupakan salah satu indikasi yang paling utama pada ekokardiografi, selain untuk menegakkan diagnosis, fungsi ventrikel kiri juga dapat digunakan untuk menilai prognosis, penentuan rencana perawatan, dan untuk menilai respon jantung terhadap pengobatan, sehingga seharusnya diukur dengan alat dan metode yang paling sensitif dan akurat. *Left ventricle ejection fraction* (LVEF) adalah salah satu parameter yang paling banyak digunakan untuk menilai fungsi jantung dan merupakan prediktor hasil, namun hubungan antara LVEF dan hasil pada pasien gagal jantung tidak konsisten. LVEF mewakili persentase perubahan ukuran ruang *Left ventricle* (LV), tetapi bukan kontraktilitas miokard. *Global Longitudinal Strain* (GLS) yang dinilai melalui *Speckle tracking echocardiography* (STE) dinyatakan sensitif dalam menilai gerakan ventrikel kiri, dengan menganalisis deformasi miokard secara multidimensional. Stanton T *et al.* (2009) menyatakan bahwa GLS lebih superior dibandingkan dengan EF dan *Wall Motion Scoring Index* (WMSI) dalam memprediksi terjadinya *all cause mortality* pada pasien gagal jantung kronis. GLS adalah metode yang sederhana dan layak, dengan reprodutivitas yang sangat baik, dan merupakan faktor prognostik independen yang kuat untuk hasil pada pasien dengan gagal jantung terlepas dari LVEF.^{7,8}

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%). Farsalinos *et al.* (2015) mendapatkan intra dan ekstraobserver eror yang lebih besar pada LVEF dibandingkan GLS. GLS dinyatakan lebih superior dibandingkan LVEF juga pada penyakit-penyakit non kardiak seperti (*chronic kidney disease*) CKD hingga evaluasi fungsi ventrikel kiri terapi kardiotoksik.^{6,9,10,11,12}

Remodelling ventrikel kiri merupakan perubahan masa, volume, ukuran, dan komposisi LV, yang terjadi setelah *cardiac injury*. Pada peningkatan *LVend-diastolic volume* (LVEDV), dinding ventrikel kiri semakin menipis dan terjadi dilatasi ventrikel kiri. Perubahan ketebalan dinding ventrikel kiri sebanding dengan peningkatan *afterload* karena terjadi dilatasi ventrikel kiri. Penekanan dinding

ventrikel menyebabkan: hipoperfusi pada subendokardium yang meningkatkan stress oksidatif dan aktivasi *Tumor necrosis factor* (TNF) dan interleukin-1 β , ekspresi *stretch-activated gene* (angiotensin II, endotelin, dan TNF) atau *stretch activation signal* hipertrofi pada miosit, *suppression of tumorigenicity*

2 (ST2) telah menunjukkan keunggulannya. Analisis oleh Huang (2016) menunjukkan bahwa ST2 penting untuk diagnosis gagal jantung (HFpEF dan HFrEF) dan memainkan peranan dalam prediksi prognosis jangka panjang gagal jantung, termasuk kematian. Pengukuran ST2 mampu memberikan informasi komprehensif tentang aspek diagnostik dan prognostik gagal jantung, yang dapat membantu untuk meningkatkan stratifikasi risiko dan manajemen pasien dengan gagal jantung.^{8,13,14}

Suppression of Tumorigenicity 2 (ST2) merupakan subgroup interleukin 1 (IL-1), dimana ST2 terdiri dari dua isoform yaitu *suppression of tumorigenicity 2 ligand (ST2L)* dan *soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2)*. ST2 diproduksi dari rangsangan oleh peregangan kardiomyosit, dan diekspresikan akibat dari proses hipertrofi jantung, fibrosis, dan disfungsi ventrikel. Fungsi biologis sST2 bergantung pada berkurangnya potensi kardioprotektif dari interleukin-33 (IL-33). Interleukin-33 adalah ligan fungsional untuk sST2 dan ST2L, dan efek menguntungkan dari IL-33 ditransduksi oleh ST2L. Peningkatan kadar sST2 menghambat mediasi IL-33 dengan ST2L, sehingga dapat mencegah efek *remodelling* miokardium melalui proses apoptosis, fibrosis, dan hipertrofi, hal ini menunjukkan bahwa sST2 berperan dalam mengatur sinyal sistem kardioprotektif. Framingham Heart Study tahun 2012, di antara 3.428 pasien, sST2 dapat memprediksi tingkat kematian, insiden gagal jantung, dan kejadian kardiovaskular utama secara independen dari standar faktor risiko kardiovaskular, dibandingkan dengan biomarker lainnya seperti growth-derived factor-15, hs-TnI, BNP, *hs-C-reactive protein*.^{14,15}

Peningkatan kadar sST2 meningkat pada gagal jantung terkait dengan derajat keparahan gagal jantung dan *outcome* penyakit, seperti kejadian kardiovaskular, rawat inap, peningkatan risiko kematian atau transplantasi jantung, dan kematian jantung mendadak. Suthahar *et al.* (2020) memeriksa perbedaan jenis kelamin dalam biomarker CVD primer termasuk sST2 dari beberapa kohort besar dan melaporkan bahwa sST2 meningkat dalam serum pada pria dengan gagal jantung kronis dan terdapat interaksi antara jenis kelamin dan usia. Moeryadi dkk (2017) menyatakan dalam temuannya berbeda dengan *natriuretic peptides*, kadar sST2 dilaporkan tidak dipengaruhi oleh indeks massa tubuh, fungsi ginjal, maupun usia.^{16,17}

Global longitudinal strain yang menurun secara biomolekular disebabkan oleh tidak seimbangnya sifat kardioprotektif dari ikatan ST2L dan IL33 dengan kecepatan kerusakan sel yang terjadi. Januzzi *et al.* (2015) menyatakan bahwa penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri yang diukur dengan GLS dapat memicu terjadinya gagal jantung, baik akibat *over volume* maupun *over pressure*, yang menyebabkan terjadinya *stretch myocardial* dan meningkatnya sekresi sST2. sST2 akan berfungsi sebagai reseptor pengalih dari ikatan ST2L dan IL33 akan menyebabkan kerusakan sel miokard yang semakin luas. Syah *et al.* menemukan bahwa tingkat sST2 secara signifikan terkait dengan perubahan abnormal dalam fungsi dan struktur seperti itu sebagai pembesaran ventrikel, disfungsi sistolik, disfungsi diastolik LV. Fabiani *et al* menyatakan dalam bahwa LV GLS yang menghasilkan prediktor independen dari peningkatan sST2, sedangkan EF tidak. LV GLS yang dievaluasi oleh STE adalah reflektor fungsi miokard intrinsik yang lebih baik, terutama pada subjek dengan hipertrofi konsentris.^{18,19,20}

Pada penelitian ini akan melakukan pengukuran LV GLS dengan menggunakan ekokardiografi dan pemeriksaan kadar sST2 serum kemudian berusaha menghubungkan kedua parameter tersebut pada pasien gagal jantung kronik dengan penurunan fungsi sistolik. Terdapat penelitian yang sudah dilakukan di Amerika dengan menggunakan sampel penelitian yang berbeda, yaitu pada sampel dengan *acute dyspnea* dengan 66% sampel penelitian adalah pasien gagal jantung akut. Penelitian lain dilakukan di Eropa dengan menggunakan kriteria sampel yang berbeda. Berdasarkan korelasi yang kuat antara kadar sST2 serum dengan nilai GLS pada gagal jantung kronik, maka GLS dapat menjadi opsi bukti objektif abnormalitas fungsi jantung yang konsisten dengan disfungsi sistolik yang ditandai dengan penurunan fungsi sistolik yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis HFmrEF dan HFrEF. Pemeriksaan GLS dengan STE 2 dimensi dapat dilakukan bersamaan penilaian parameter struktural dan fungsional disfungsi diastolik lainnya pada ekokardiografi, serta dapat mengidentifikasi disfungsi sistolik. Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai korelasi antara kadar *soluble Suppression of Tumorigenicity 2* (sST2) dengan serum *Global Longitudinal Strain* (GLS) pada pasien gagal jantung kronik dengan penurunan fungsi sistolik..

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar *soluble ST2* serum dengan *Global Longitudinal Strain* pada pasien gagal jantung kronik dengan penurunan fungsi sistolik ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui adanya korelasi kadar *soluble ST2* dengan nilai *Global Longitudinal Strain* pada pasien gagal jantung kronik dengan penurunan fungsi sistolik

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui kadar sST2 pada pasien gagal jantung kronik dengan penurunan fungsi sistolik
- 2) Mengetahui nilai GLS ventrikel kiri pada pasien gagal jantung kronik dengan penurunan fungsi sistolik
- 3) Mengetahui korelasi kadar sST2 dengan nilai GLS pada pasien gagal jantung kronik dengan penurunan fungsi sistolik

1.4. Manfaat Penelitian

- 1) Memberikan informasi tentang potensi pemeriksaan sST2 dalam menilai pasien gagal jantung kronik dengan penurunan fungsi sistolik
- 2) Menambah pengetahuan dalam penilaian fungsi ventrikel kiri berdasarkan pemeriksaan GLS pada pasien gagal jantung kronik dengan penurunan fungsi sistolik
- 3) Dengan mengevaluasi sST2 dan GLS pada pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik diharapkan dapat meningkatkan pelayanan dalam menilai prognosis dan juga dapat meningkatkan kualitas penanganan yang lebih optimal