

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gagal jantung akut (GJA) merupakan suatu masalah kesehatan publik menimbulkan morbiditas dan mortalitas sangat tinggi terutama pada pasien usia 65 tahun atau lebih. Gambaran fenotipe beragam dan banyaknya diagnosis banding menjadi tantangan dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular GJA. Perkembangan terapi gagal jantung kronik yang sangat baik dalam beberapa dekade terakhir mengakibatkan peningkatan angka harapan hidup jangka panjang, namun hasil luaran pasien GJA tetap buruk dengan angka rehospitalisasi 90 hari dan angka kematian 1 tahun mencapai 10-30% (Arrigo *et al.*, 2016).

Data dari studi *European Society of Cardiology-Heart Failure* (ESC-HF) di Eropa mendapatkan angka hospitalisasi dan kematian selama 12 bulan masing-masing sebesar 44% dan 17% pada pasien yang dirawat dengan GJA (Feng *et al.*, 2024). Studi REPORT-HF yang meneliti 18.102 pasien yang dirawat dengan GJA dari 44 negara menemukan bahwa 61,4% pasien merupakan laki-laki dengan angka mortalitas dalam 1 tahun sebesar 10,9% hingga 34,1% (Feng *et al.*, 2024). Data pasien GJA di Indonesia sendiri berdasarkan studi *Acute Decompensated Heart Failure Registry* (ADHERE) yang mengikutsertakan lima rumah sakit rujukan nasional ditemukan 1687 orang yang dirawat dengan gagal jantung akut pada tahun 2006 dengan angka kematian di rumah sakit sebesar 6,7% (Siswanto *et al.*, 2010).

Gagal jantung akut berasal dari gangguan kardiak akut ataupun subakut yang mengakibatkan kongesti pulmoner. Gagal jantung akut dapat berupa gagal jantung

awitan baru (*de novo*) ataupun konsekuensi dari dekompensasi akut gagal jantung kronik yang biasanya dipresipitasi oleh beberapa faktor seperti infeksi, hipertensi tidak terkontrol, gangguan irama atau ketidakpatuhan terhadap obat (Ponikowski *et al.*, 2016). Gagal jantung akut awalnya dianggap sebagai penyakit yang homogen dengan kelebihan cairan sebagai penyebab terjadinya akumulasi cairan di paru. Analisis lebih lanjut menunjukkan terdapatnya beberapa fenotipe GJA dengan patofisiologi berbeda yang potensial untuk mendapatkan terapi spesifik (Viau *et al.*, 2015)

Gagal jantung akut berdasarkan konsep patofisiologinya dapat dibedakan menjadi dua yakni gagal jantung akut dominan kardiak (dekompensata) dan gagal jantung akut dominan vaskular (hipertensif). Gagal jantung akut dominan kardiak dikarakteristikan oleh adanya perburukan gejala yang lebih lambat dan lebih ringan, dengan tanda akumulasi cairan yang disebabkan disfungsi jantung meliputi kongesti vena jugular, hepatomegali, edema perifer, tanda gangguan renal dan hepar serta gangguan perfusi perifer. Gagal jantung akut dominan vaskular terjadi karena tekanan darah tinggi yang diikuti sesak nafas akut dan biasanya ditemukan pada pasien dengan risiko hipertensi serta adanya ejeksi fraksi yang umumnya terjaga. Gagal jantung akut dominan kardiak bermanfaat dengan pemberian diuretik lebih awal dan dengan dosis lebih besar, sementara gagal jantung dominan vaskular lebih tepat diberikan vasodilator untuk terapi awal (Cotter *et al.*, 2008; Viau *et al.*, 2015).

Gagal jantung akut dominan kardiak bermanifestasi adanya akumulasi cairan yang disebabkan disfungsi jantung yang mengakibatkan aktivasi jalur neurohumoral. Aktivasi jalur neurohumoral mengakibatkan gangguan eksresi natrium pada ginjal sehingga mengakibatkan akumulasi natrium yang kemudian memicu akumulasi

cairan. Akumulasi cairan dan aktivasi neurohumoral yang menetap mengakibatkan *remodeling* ventrikel dan disfungsi organ lebih lanjut (Arrigo and Rudiger, 2017).

Gagal jantung akut dominan vaskular memiliki patofisiologis berupa peningkatan *afterload* dan penurunan kapasitansi vena yang selanjutnya menyebabkan terjadinya redistribusi volume dengan perpindahan cairan dari *splanchnic* dan pembuluh darah perifer ke dalam sirkulasi pulmoner. Gambaran klinis pada keadaan ini akan bermanifestasi berupa awitan cepat dari sesak nafas pada pasien dengan tekanan darah sistolik yang umumnya normal hingga tinggi. Intervensi yang memperbaiki aliran darah dan mengatur kembali terjadinya interaksi ventrikel-vaskular yang normal melalui pemberian *vasodilator*, akan memberikan efek lebih baik daripada sekedar mengurangi *preload* melalui proses diuresis (Viau *et al.*, 2015)

Marka biologis (biomarka) merupakan suatu substansi atau parameter biologis baik kualitatif ataupun kuantitatif yang dapat menggambarkan kondisi patologis tertentu dan dapat memberikan indikasi adanya aktivitas atau perjalanan penyakit dan jenis terapi yang harus diberikan kepada pasien. Biomarka yang merupakan indikator molekuler terhadap beberapa kondisi, stadium dan patofisiologi GJA dapat menjadi suatu metode diagnostik, stratifikasi risiko, prognostik serta untuk memonitor terapi GJA (Berezin, 2018). Kongesti, regangan serta stres pada endotel dan miokard yang terjadi pada GJA akan mengakibatkan terjadinya pelepasan beberapa biomarka diantaranya biomarka yang menggambarkan adanya kongesti seperti *soluble CD146* (sCD146) dan *N terminal-pro Brain Natriuretic Peptide* (NT-proBNP), aktivasi sistem natriuretik seperti *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) atau NT-proBNP, penanda cedera jaringan (troponin) dan aktivasi simpatis (endothelin-1) (Piek *et al.*, 2018)

Soluble CD146 (sCD146) merupakan bentuk larut CD146 yang merupakan bagian dari sambungan antara sel endotel dan bertanggung jawab untuk mempertahankan kerangka jaringan, memiliki peranan dalam adhesi seluler dan terlibat dalam interaksi antara sel dengan matriks ekstraselular. Gangguan mekanik terhadap sambungan endotel akan mengakibatkan pelepasan isoform CD146 yang panjang (CD146-L) yang mengakibatkan munculnya sCD146 di sirkulasi (Bardin *et al.*, 2003; Shih, 1999). *Soluble* CD146 dapat digunakan untuk membantu diagnosis GJA di unit gawat darurat dan dapat memberikan nilai penambah terhadap peptida natriuretik melalui pengaktifan jalur patofisiologis lain. Beberapa penelitian menemukan bahwa ekspresi kadar sCD146 berhubungan dengan disfungsi ventrikel kiri dan kadar sCD146 dapat digunakan sebagai biomarka kongesti organ dimana kadar sCD146 ini berhubungan dengan penambahan berat badan dan diameter vena cava (Gayat *et al.*, 2015; Goncharov *et al.*, 2017).

Biomarka NT-proBNP merupakan suatu peptida natriuretik yang dikeluarkan ketika terjadi regangan mekanis pada kardiomyosit dan memberikan efek natriuresis dan menurunkan resistensi vaskular perifer serta dapat menurunkan tonus simpatis pada pembuluh darah. Biomarka ini dapat menjadi biomarka pada stress mekanik dan regangan dinding jantung yang meliputi kelebihan cairan akut dan kronis. Biomarka NT-proBNP dapat meningkat pada regangan kardiomyosit sementara pada kondisi regangan vena sistemik tidak didapatkan peningkatan kadar NT-proBNP yang signifikan (Arrigo *et al.*, 2017; Volpe *et al.*, 2016)

Troponin merupakan penanda kerusakan miokard dimana peningkatan kadar troponin menandakan adanya kondisi peningkatan stress atau kerusakan pada otot jantung. Troponin sering meningkat pada pasien GJA dikarenakan adanya cedera

miokard akibat regangan dan iskemia miokard pada kondisi GJA. Pemeriksaan kadar *high sensitive-Troponin* (hs-Troponin) terutama hs-Troponin I dapat bermanfaat untuk mendeteksi cedera miokard pada GJA ataupun mendiagnosis adanya sindroma koroner akut yang terjadi bersamaan dengan GJA yang menjadi salah satu penyebab utama terjadinya GJA dominan kardiak (Nadar and Shaikh, 2019)

Endothelin-1 merupakan peptide vasoaktif yang menandakan adanya aktivasi sel endothel pembuluh darah. Marka ini dapat menjadi penanda aktivasi sel endotel yang menjadi tanda dari GJA. Endothelin-1 dilepaskan pada GJA akibat adanya kongesti vena perifer yang terjadi pada GJA yang kemudian akan memicu respons pro-inflamasi, vasokonstriksi dan pro-thrombosis sebagai respons stress biomekanik tersebut. Pelepasan endothelin-1 sebanding dengan severitas dan lamanya kongesti yang menandakan aktivasi simpatis seperti pada GJA dominan vaskular (Colombo *et al.*, 2015, 2014)

Studi meta analisis yang didapatkan membandingkan kadar NT-proBNP pada fenotipe gagal jantung yang berbeda dengan hasil terdapat peningkatan kadar NT-proBNP didapatkan lebih tinggi pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi tereduksi. Perbedaan pada tatalaksana awal GJA tipe kardiak dan GJA tipe vaskular serta belum ada studi meta analisis yang membandingkan kadar sCD146, hs-Troponin I dan Endothelin-1 pada pasien GJA dominan kardiak dengan GJA dominan vaskular hingga saat ini membuat peneliti tertarik untuk melakukan analisis perbedaan kadar sCD146, NT-proBNP, hs-Troponin I dan endothelin-1 pada pasien GJA dominan kardiak dengan dominan vaskular

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah kadar sCD146, NT-proBNP, hs-Troponin I dan Endothelin-1 pada pasien gagal jantung akut dominan kardiak?
2. Bagaimanakah kadar sCD146, NT-proBNP, hs-Troponin I dan endothelin-1 pada pasien gagal jantung akut dominan vaskular?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar sCD146, NT-proBNP, hs-Troponin I dan Endothelin-1 pada pasien gagal jantung akut dominan kardiak dengan pasien gagal jantung akut dominan vaskular?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar sCD146, NT-proBNP, hs-Troponin I dan endothelin-1 dalam membedakan gagal jantung akut dominan kardiak dengan gagal jantung akut dominan vaskular

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis kadar sCD146, NT-proBNP, hs-Troponin I dan endothelin-1 pada pasien gagal jantung akut dominan kardiak
2. Menganalisis kadar sCD146, NT-proBNP, hs-Troponin I dan endothelin-1 pada pasien gagal jantung akut dominan vaskular
3. Menganalisis perbedaan kadar sCD146, NT-proBNP, hs-Troponin I dan endothelin-1 pada pasien gagal jantung akut dominan kardiak dengan gagal jantung akut dominan vaskular

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Akademik

Hasil penelitian ini dapat memberikan pengetahuan tentang peran biomarka sCD146, NT-proBNP, hs-Troponin I dan Endothelin-1 untuk membedakan gagal jantung akut dominan kardiak dengan gagal jantung akut dominan vaskular

1.4.2. Klinik

Hasil penelitian ini dapat membantu klinisi dalam membedakan fenotipe gagal jantung akut dengan menggunakan peran biomarka sehingga didapatkan terapi yang lebih spesifik terhadap masing-masing fenotipe gagal jantung akut

1.4.3. Masyarakat

Hasil penelitian ini dapat meningkatkan diagnosis awal terhadap fenotipe gagal jantung akut sehingga dapat memperbaiki morbiditas dan mortalitas kardiovaskular

