

BAB 1

PENDAHULUAN

2.1 Latar Belakang

Gagal jantung merupakan suatu sindrom klinis kompleks yang dapat disebabkan oleh kelainan struktural atau fungsional jantung yang dapat mengganggu proses pengisian ventrikel dan/atau pemompaan darah oleh ventrikel, sehingga jantung gagal mengedarkan jumlah darah dan nutrisi yang dibutuhkan untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Gagal jantung merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia dengan prevalensi yang terus meningkat. Menurut studi Ponikowski *et al.*, pada tahun 2014, diperkirakan terdapat sekitar 26 juta orang dewasa di seluruh dunia mengalami gagal jantung. Berdasarkan studi berbasis populasi di banyak negara, prevalensi gagal jantung diperkirakan 1-2% pada orang dewasa dengan prevalensi yang semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia.^{1,2}

Meskipun ada kemajuan pesat dalam pencegahan dan pengobatannya, gagal jantung masih menjadi beban penyakit yang tinggi di seluruh dunia, dengan tingkat kematian yang sangat tinggi mencapai angka 75% dalam 5 tahun. Hal ini terutama disebabkan oleh multimorbiditas pada populasi gagal jantung, dengan hampir setengah dari pasien memiliki lima atau lebih komorbiditas non-kardiak. Adanya komorbiditas pada pasien gagal jantung meningkatkan kompleksitas pengobatan dan mengganggu kualitas hidup serta luaran klinis pasien. Selain terapi utama gagal jantung, manajemen penyakit komorbid juga merupakan aspek penting dari pengobatan gagal jantung.^{3,4}

Defisiensi besi dan anemia merupakan dua komorbid yang paling sering ditemukan pada pasien dengan gagal jantung, dan keduanya secara independen dikaitkan dengan luaran klinis dan prognosis yang lebih buruk. Tingkat keparahan komorbid yang lebih tinggi juga dikaitkan dengan tingkat kematian yang lebih tinggi pada kelompok pasien ini. Meskipun defisiensi besi seringkali dikaitkan dengan anemia, yang umumnya disebut sebagai anemia defisiensi besi, kedua kondisi tersebut tidak selalu terjadi bersamaan. Tkaczyszyn *et al.*, menemukan bahwa pada pasien gagal jantung, defisiensi besi tidak terkait erat dengan indeks eritrosit, yang menunjukkan bahwa defisiensi besi pada kelompok ini harus dilihat secara independen dari status eritropoietik.⁵

Defisiensi besi sangat umum terjadi pada gagal jantung kronis yang stabil (30-50%), yang sebagian besar bersifat absolut. Prevalensinya tetap tinggi (>30%) pada pasien tanpa anemia atau kelainan indeks hematologi, yang menunjukkan peningkatan prevalensinya bahkan pada populasi gagal jantung berisiko rendah. Defisiensi besi pada gagal jantung kronis lebih sering ditemukan pada wanita dan pasien dengan gagal jantung lanjut (ditandai dengan kadar peptida natriuretik dan/atau kelas fungsional *New York Heart Association* [NYHA] yang lebih tinggi), kondisi peradangan (ditandai dengan protein C-reaktif sensitivitas tinggi), dan/atau anemia. Penelitian juga telah mendukung prevalensi defisiensi besi yang lebih tinggi pada gagal jantung akut (50% hingga 80%), yang sebagian besar bersifat absolut.⁶

Prevalensi anemia pada gagal jantung ($Hb \leq 12$ g/dL pada perempuan dan 13 g/dL pada laki-laki) telah dilaporkan berkisar antara 17–70%, tergantung pada demografi pasien, komorbiditas, jenis studi, dan tingkat keparahan gagal jantung.

Pasien gagal jantung dengan anemia ditemukan berusia lebih tua dan memiliki lebih banyak komorbiditas seperti diabetes melitus, penyakit ginjal kronis (PGK), serta memiliki kapasitas fungsional yang lebih buruk dengan kualitas hidup yang lebih buruk. Mereka cenderung memiliki tekanan darah yang lebih rendah, lebih banyak edema, dan kebutuhan diuretik yang lebih tinggi.⁷

Defisiensi besi memiliki prevalensi yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan anemia pada pasien gagal jantung. Secara keseluruhan, hampir 50% pasien dengan gagal jantung dengan atau tanpa anemia memiliki kadar zat besi tubuh yang rendah. Status besi, terlepas dari kadar hemoglobin (Hb), dikaitkan dengan berkurangnya kapasitas fisik, penurunan kualitas hidup dan peningkatan risiko kematian dan angka rawat inap di rumah sakit. Hal ini juga didukung dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa koreksi defisiensi besi dengan suplementasi besi intravena terbukti mengurangi gejala gagal jantung, serta meningkatkan kualitas hidup dan kapasitas fisik terlepas dari kadar hemoglobin (Hb).⁷

Pada individu sehat, penghantaran oksigen pada kadar Hb sampai serendah 5 g/dL dikompensasi oleh peningkatan denyut jantung dan volume sekuncup, sedangkan pada pasien gagal jantung, mekanisme ini sudah terganggu. Pasien gagal jantung yang mengalami anemia dapat menyebabkan penghantaran oksigen semakin berkurang, dan memperberat gejala seperti sesak napas dan kelelahan, sehingga semakin mengganggu toleransi latihan dan kualitas hidup.⁸

Penyebab yang mendasari hubungan antara defisiensi besi dan gagal jantung masih belum diketahui dengan jelas, namun diperkirakan terdapat beberapa mekanisme yang berperan. Beberapa faktor yang terbukti berhubungan secara independen dengan defisiensi besi pada gagal jantung, termasuk usia lanjut, gagal

ginjal, jenis kelamin perempuan, malnutrisi, inflamasi kronis, penurunan penyerapan zat besi, peningkatan kehilangan zat besi, dan tingkat keparahan gagal jantung. Namun, banyak faktor risiko ini diperkirakan hanya berdasarkan studi observasional dan belum dikonfirmasi sebagai penyebab pada pasien gagal jantung sehingga masih bersifat hipotetis. Secara umum, karena status besi merupakan keseimbangan antara zat besi yang masuk dan keluar, penyebab defisiensi besi pada gagal jantung dapat dikategorikan menjadi tiga, yaitu berkurangnya asupan zat besi, berkurangnya absorpsi zat besi, dan meningkatnya kehilangan zat besi.⁹

Defisiensi besi dapat bersifat absolut, ketika kadar zat besi tubuh menurun, atau fungsional, ketika kadar zat besi tubuh normal atau meningkat, tetapi tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan jaringan. Standar baku untuk diagnosis definitif defisiensi besi adalah pemeriksaan simpanan besi sumsum tulang yang merupakan temuan yang sangat spesifik untuk defisiensi besi dan kadarnya tidak dipengaruhi oleh inflamasi. Penerapan klinis pemeriksaan sumsum tulang untuk diagnosis defisiensi besi terbatas karena merupakan pemeriksaan yang invasif, biaya yang mahal, sifatnya yang subjektif (bergantung pada pewarnaan dan interpretasi pemeriksa) dan sulit dilakukan secara serial.^{10,11}

Dalam kondisi tidak ada inflamasi atau penyakit kronis, feritin serum berkorelasi kuat dengan cadangan besi tubuh, dimana 1 µg/L feritin serum setara dengan ≈10 mg zat besi di jaringan. Pada populasi umum, kadar feritin serum < 30 µg/L dan saturasi transferin (TSAT) < 16% dapat menegaskan diagnosis defisiensi besi. TSAT merupakan perbandingan antara besi serum dan *total iron-binding capacity* (TIBC) yang menggambarkan jumlah zat besi di sirkulasi. Nilai TSAT dapat menurun ketika pasokan zat besi menurun, dan nilainya akan selalu rendah

baik pada defisiensi besi absolut maupun fungsional, sedangkan feritin merupakan tempat penyimpanan zat besi terbesar dalam tubuh, yang sebagian kecil disekresikan ke serum, namun dapat menggambarkan total cadangan besi tubuh.^{12,13}

Dalam kondisi inflamasi kronis, termasuk gagal jantung, feritin yang merupakan reaktan fase akut meningkat secara non-spesifik, sehingga identifikasi defisiensi besi absolut atau fungsional menjadi lebih sulit pada kelompok pasien ini. Pedoman ESC tahun 2021 menyatakan bahwa pada pasien gagal jantung, diagnosis defisiensi besi ditegakkan dengan kadar feritin serum $< 100 \mu\text{g/L}$ atau kadar feritin serum $100\text{--}299 \mu\text{g/L}$ jika TSAT $< 20\%$. Namun, definisi ini masih menimbulkan perdebatan karena pasien yang memiliki kadar feritin serum dalam kisaran normal ($20\text{--}100 \mu\text{g/L}$) dianggap mengalami defisiensi besi, meskipun tidak ada bukti hipoferemia, sedangkan pasien dengan hipoferemia yang signifikan (TSAT $< 20\%$) tidak dianggap mengalami defisiensi besi jika kadar feritin serum $\geq 300 \mu\text{g/L}$. Oleh karena itu, penegakkan diagnosis defisiensi besi pada pasien gagal jantung masih menjadi tantangan.^{14,15}

Salah satu biomarker status besi yang menjanjikan untuk mendiagnosis defisiensi besi pada gagal jantung adalah *soluble transferrin receptor* (sTfR) karena kadarnya tidak dipengaruhi oleh inflamasi. Kadar sTfR ditemukan meningkat pada kondisi defisiensi besi, yang menggambarkan peningkatan pelepasan TfR1 dari permukaan sel, yang meningkat ketika simpanan zat besi berkurang. Pengukuran kadar sTfR memungkinkan penilaian yang lebih baik terhadap kebutuhan zat besi pada tingkat jaringan dan mungkin menunjukkan status besi yang lebih baik.^{15,16}

Penelitian oleh Sierpinski *et al.* menunjukkan bahwa pada pasien gagal jantung, kadar sTfR serum yang tinggi memiliki korelasi yang kuat dengan

berkurangnya simpanan besi di sumsum tulang dan merupakan biomarker paling akurat yang dapat diukur dari darah perifer. Peningkatan kadar sTfR serum juga dapat menjadi prediktor kuat untuk memprediksi peningkatan mortalitas pada pasien gagal jantung, terutama pada gagal jantung dengan $LVEF \leq 45\%$. Tingkat mortalitas tertinggi ditemukan pada pasien dengan kadar sTfR serum $\geq 1,41 \text{ mg/L}$ ¹⁶

Selain dimanfaatkan sebagai biomarker tunggal, sTfR kini telah dikombinasikan dengan kadar feritin serum dan TSAT guna meningkatkan akurasi diagnostik dalam penilaian status besi tubuh secara komprehensif. Feritin serum berperan sebagai penanda tidak langsung cadangan besi jaringan, sedangkan sTfR mencerminkan kebutuhan besi pada tingkat seluler sekaligus aktivitas eritropoiesis. Kombinasi sTfR dan feritin memungkinkan estimasi total cadangan besi tubuh yang lebih presisi dibandingkan penggunaan masing-masing parameter secara tersendiri, sekaligus mampu mengidentifikasi derajat defisiensi besi dengan lebih akurat. Hal ini didasarkan pada sifat sTfR yang meningkat secara progresif seiring dengan semakin beratnya defisiensi besi, sehingga perubahan kadarnya dapat mencerminkan perburukan status besi secara kontinu. Hubungan antara sTfR dan feritin bersifat berlawanan, di mana penurunan kadar feritin sebagai indikator menurunnya cadangan besi umumnya diikuti oleh peningkatan kadar sTfR akibat meningkatnya ekspresi reseptor transferin pada permukaan sel sebagai respons terhadap berkurangnya ketersediaan besi. Selain itu, sTfR juga menunjukkan hubungan terbalik dengan TSAT, yang merupakan indikator ketersediaan besi dalam sirkulasi untuk mendukung proses eritropoiesis. Penurunan nilai TSAT mencerminkan berkurangnya besi yang terikat pada transferin sehingga memicu peningkatan ekspresi reseptor transferin dan menyebabkan kadar sTfR meningkat.

Oleh karena itu, interpretasi sTfR secara bersamaan dengan feritin dan TSAT memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai status besi, karena ketiga biomarker tersebut merepresentasikan aspek yang saling melengkapi, yaitu cadangan besi tubuh (feritin), ketersediaan besi sirkulasi untuk eritropoiesis (TSAT), serta kebutuhan besi pada tingkat seluler dan aktivitas eritropoiesis (sTfR). Pendekatan multimarker ini juga terbukti meningkatkan kemampuan diagnostik dalam membedakan defisiensi besi absolut, defisiensi besi fungsional, maupun anemia yang berkaitan dengan proses inflamasi atau penyakit kronis.¹⁷

Berdasarkan uraian di atas, terdapat kesenjangan bukti ilmiah mengenai peran sTfR dalam menilai status besi pada pasien gagal jantung kronis tanpa anemia, khususnya hubungannya dengan parameter besi konvensional seperti feritin serum dan TSAT. Hingga saat ini, data mengenai korelasi antara kadar sTfR dengan feritin serum dan TSAT pada populasi tersebut masih sangat terbatas, khususnya di Indonesia, sehingga kajian lebih lanjut terhadap korelasi antar biomarker tersebut dipandang perlu untuk dilakukan.

2.2 Rumusan Masalah

Bagaimana korelasi kadar *soluble transferrin receptor* (sTfR) dengan kadar feritin dan saturasi transferin (TSAT) pada pasien gagal jantung kronis tanpa anemia di RSUP Dr. M. Djamil?

2.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara kadar *soluble transferrin receptor* (sTfR) dengan kadar feritin dan kadar saturasi transferin (TSAT) pada pasien gagal jantung kronis tanpa anemia di RSUP Dr. M. Djamil.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar *soluble transferrin receptor* (sTfR) pada pasien gagal jantung kronis tanpa anemia di RSUP Dr. M. Djamil.
- b. Mengetahui kadar feritin pada pasien gagal jantung kronis tanpa anemia di RSUP Dr. M. Djamil.
- c. Mengetahui kadar saturasi transferrin (TSAT) pada pasien gagal jantung kronis tanpa anemia di RSUP Dr. M. Djamil.
- d. Mengetahui korelasi antara kadar *soluble transferrin receptor* (sTfR) dengan kadar feritin dan kadar TSAT pada pasien gagal jantung kronis tanpa anemia di RSUP Dr. M. Djamil.

2.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi antara kadar soluble transferrin receptor (sTfR) dengan kadar ferritin dan kadar saturasi transferin (TSAT) pada pasien gagal jantung kronis tanpa anemia.

1.4.2 Penelitian ini menjadi tambahan evaluasi untuk pemeriksaan *soluble transferrin receptor* (sTfR) dalam mendiagnosis defisiensi besi tanpa anemia pada pasien gagal jantung kronis.

1.4.3 Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kualitas layanan dan tata laksana pasien gagal jantung kronis terhadap komplikasi defisiensi besi lebih lanjut.