



UNIVERSITAS ANDALAS

UNIVERSITAS ANDALAS  
**BIO-ADRENOMEDULLIN DAN KONGESTI PADA  
GAGAL JANTUNG AKUT (SEBUAH *REVIEW*  
*SISTEMATIS*)**

**TESIS**

**OLEH:**

**ERIZON**

**1550311204**

**PEMBIMBING:**

**PEMBIMBING I : Dr.dr.Masrul Syafri, Sp.PD, SpJP(K)**

**PEMBIMBING II : dr.Muhammad Fadil, Sp.JP(K)**

**PEMBIMBING III : Dr.Ricvan Dana Nindrea, SKM, M.Kes**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN PROFESI DOKTER SPESIALIS-1  
ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS  
RSUP DR. M. DJAMIL  
PADANG  
2020**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri, dan  
semua sumber yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar**

Nama : dr. Erizon

NIM : 1550311204

Tanda tangan :

Tanggal : 18 Desember 2020



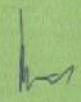
## HALAMAN PENGESAHAN

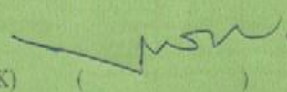
Tesis ini telah diajukan oleh

Nama : dr. Erizon  
NIM : 1550311204  
Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah  
Judul Tesis : Bio-Adrenomedullin Dan Kongesti Pada Gagal Jantung Akut (Sebuah *Review Sistematis*)


Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

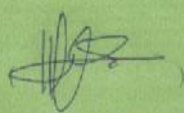
### PEMBIMBING

Pembimbing I : Dr.dr. Masrul Syafri, Sp.PD, Sp.JP(K) (  )

Pembimbing II : dr. Muhammad Fadil, Sp.JP(K) (  )

### DEWAN PENGUJI

Penguji : dr. Kino, Sp.JP(K) (  )

Penguji : dr. Citra Kiki Krevani, Sp.JP (  )

Ditetapkan di : Padang

Tanggal : 18 Desember 2020

## UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim

Segala puji dan syukur diucapkan ke hadirat Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas berkat dan rahmat Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Salawat dan salam dihaturkan kepada Baginda Muhammad Shallallahu Alaihi Wassalam yang telah membawa umat ke alam yang terang benderang dengan risalah kebenaran dan ilmu pengetahuan.

Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah pada Program Studi Pendidikan Profesi Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sulit bagi penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. Rektor Universitas Andalas, Prof. Dr. Yuliandri, SH, MH.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Dr. dr. Rika Susanti, Sp.F.
3. Direktur RSUP Dr. M. Djamil Padang, Dr. dr. Yusirwan Yusuf, Sp.B, Sp.BA(K), MARS yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas.
4. Ketua Program Studi (KPS) PPDS Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah FK Unand Dr. dr. Masrul Syafri, Sp.PD, Sp.JP(K) yang juga sebagai dosen pembimbing I dan yang telah banyak menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing penulis dalam pembuatan tesis ini.
5. Ketua Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FK Unand/ RSUP Dr. M. Djamil Padang, dr. Muhammad Syukri, Sp.JP(K) yang telah banyak memberikan arahan dan bimbingan.
6. Alm. Prof. dr. Asnil Sahim, Sp.JP(K), sesepuh pendiri Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular sekaligus guru besar kami.
7. dr. Muhammad Fadil, Sp.JP(K), sebagai dosen pembimbing II yang telah banyak memberikan arahan dan bimbingan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.



8. Dr. Ricvan Dana Nindrea, SKM, M.Kes sebagai dosen pembimbing III yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran khususnya di bidang statistik kedokteran.
9. Staf pengajar bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FK Unand/ RSUP dr. M. Djamil Padang, dr. Yerizal Karani, Sp.PD, Sp.JP(K), dr. Didik Hariyanto, Sp.A(K), dr. Mefri Yanni, Sp.JP(K), dr. Hauda El Rasyid, Sp.JP(K), dr. Eka Fithra Elfi, Sp.JP(K), dr. Kino, Sp.JP(K), dr. Yose Ramda Ilhami, Sp.JP, dr. Rita Hamdani Sp.JP, dr. Citra Kiki Krevani, Sp.JP dan dr. Nani, Sp.JP yang telah banyak memberikan arahan dan bimbingan.
10. Senior dan rekan-rekan PPDS Jantung dan Pembuluh Darah FK Unand/ RSUP Dr. M. Djamil Padang yang banyak membantu dalam proses pendidikan dan penyusunan tugas akhir ini, khususnya teman satu angkatan dr. Dede Jumatri Tito, Sp.JP, dr. Pradita Diah, Sp.JP, dr. Ulzim Fajar, Sp.JP yang telah berjuang bersama penulis dalam menyelesaikan pendidikan spesialis ini.
11. Seluruh rekan paramedis dan pasien instalasi pelayanan jantung terpadu yang telah banyak membantu penulis dalam pengalaman praktek klinis selama menjalani masa pendidikan.

Rasa sayang, hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya secara khusus penulis sampaikan kepada orang tua Zamzami dan Nelmiati, abang-abang dan kakak-kakak (Zamrinal, SE, Zoni Irwan, SE, Zarnilawati, Amd, Zamroni, S.Sos, Eli Fitri Ani, S.Si.Apt), yang tak putus-putusnya memberikan do'a, dukungan kesabaran, dan motivasi dalam menyelesaikan pendidikan spesialis ini.

Akhir kata, penulis berharap semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala memberikan balasan segala amal kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu, klinis, dan masyarakat. Aamiin ya Rabbal 'alamiin.

Padang, 18 Desember 2020

Penulis

dr. Erizon

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Andalas, saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Erizon  
NIM : 1550311204

Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah  
Bagian : Kardiologi dan Kedokteran Vaskular  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Andalas Hak Bebas Royalti Non-eksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: Bio-Adrenomedullin dan Kongesti Pada Gagal jantung Akut (Sebuah Studi Review Sistematis). Dengan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif ini Universitas Andalas berhak menyimpan, mengalih media/ formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir ini selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Padang

Pada tanggal : 18 Desember 2020

Yang menyatakan,

dr. Erizon

## ABSTRAK

Nama : Erizon  
Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah  
Judul : **Bio-Adrenomedullin dan Kongesti pada Gagal Jantung Akut (Sebuah *Review Sistematis*)**

**Latar Belakang:** Kongesti merupakan penyebab utama masuknya kembali pasien ke rumah sakit pada gagal jantung akut. Penilaian kongesti yang dilakukan dalam praktek klinis cukup sulit karena variabilitas antara pengamat cukup besar. Bio-Adrenomedullin merupakan hormon peptida yang memiliki 52 asam amino yang merefleksikan *overload* volume cairan yang berlebihan sehingga dapat digunakan sebagai penanda kongesti yang objektif.

**Metode Penelitian:** Penelitian ini menggunakan metode *systematic review*. Penelusuran artikel publikasi dilakukan pada PubMed, Proquest, EBSCO, dan Scopus, dengan kata kunci : *cardiac failure OR heart decompensation OR decompensation OR heart AND adrenomedullin OR ADM OR congestive heart failure*. Penilaian kualitas studi dilakukan dengan menggunakan skala penilaian *Newcastle – Ottawa* (NOS).

**Hasil Penelitian:** Penelusuran awal mendapatkan 3.578 artikel, setelah dilakukan seleksi sampai pada tahap akhir didapatkan total 5 studi. Kelima studi yang termasuk dalam penelitian ini menggunakan metode analitik retrospektif. Semua studi menemukan bahwa kadar bio-Adrenomedullin meningkat pada gagal jantung akut dan terdapat hubungan bermakna antara peningkatan kadar bio-Adrenomedullin dengan derajat beratnya kongesti.

**Kesimpulan:** Kadar Bio-Adrenomedullin meningkat pada gagal jantung akut; terdapat hubungan bermakna antara peningkatan kadar Bio-Adrenomedullin dengan derajat beratnya kongesti pada gagal jantung akut.

**Kata Kunci:** Bio-Adrenomedullin, kongesti, gagal jantung akut

## ABSTRACT

Name : Erizon  
Study Program : Cardiology and Vascular Medicine  
Title : **Bio-Adrenomedullin and Congestion in Acute Heart Failure  
(A Systematic Review)**

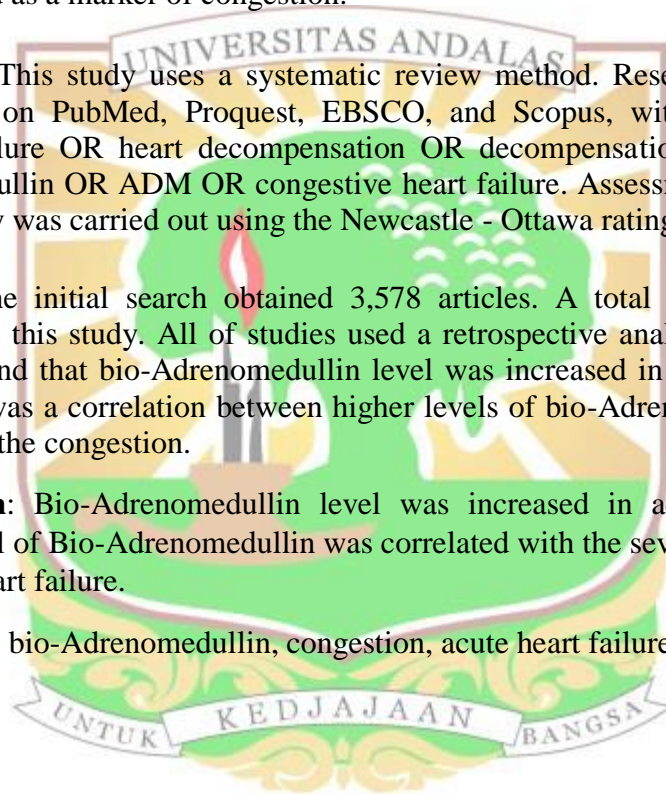
**Background:** Congestion is a major cause of hospital admission in acute heart failure. The assessment of congestion in clinical practice is quite difficult because interobservers variability is considerable. Bio-Adrenomedullin is a peptide hormone that has 52 amino acids and reflects an excessive fluid overload so that it can be used as a marker of congestion.

**Methods:** This study uses a systematic review method. Research articles were conducted on PubMed, Proquest, EBSCO, and Scopus, with the keywords : cardiac failure OR heart decompensation OR decompensation OR heart AND adrenomedullin OR ADM OR congestive heart failure. Assessment of the quality of the study was carried out using the Newcastle - Ottawa rating scale (NOS).

**Result:** The initial search obtained 3,578 articles. A total of 5 studies were included in this study. All of studies used a retrospective analytical method. All studies found that bio-Adrenomedullin level was increased in acute heart failure and there was a correlation between higher levels of bio-Adrenomedullin and the severity of the congestion.

**Conclusion:** Bio-Adrenomedullin level was increased in acute heart failure; higher level of Bio-Adrenomedullin was correlated with the severity of congestion in acute heart failure.

**Keywords:** bio-Adrenomedullin, congestion, acute heart failure





## DAFTAR ISI

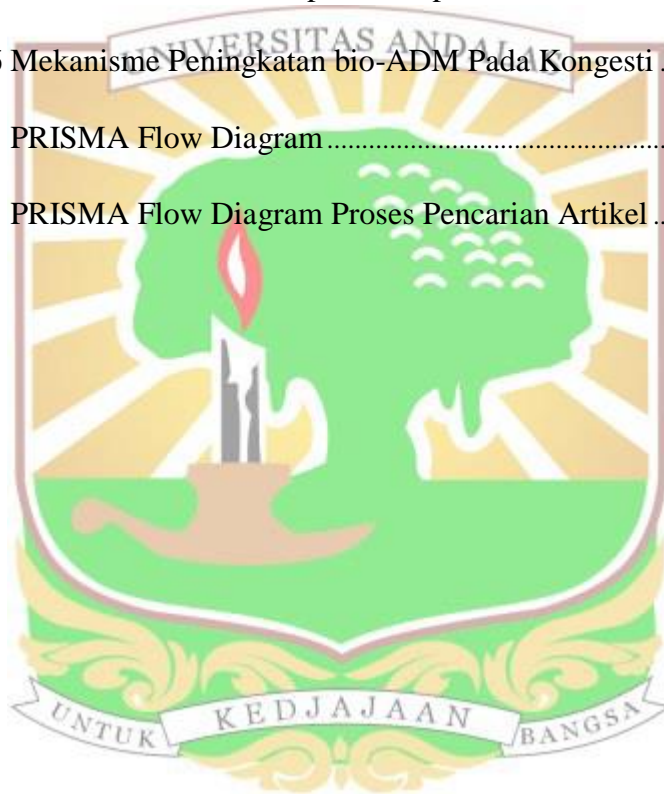
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Gagal jantung Akut.....	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Klasifikasi Gagal Jantung Akut.....	5
2.1.3 Patofisiologi Gagal Jantung Akut.....	7
2.2 Patofisiologi Kongesti Pada Gagal jantung Akut .....	12
2.3 Bio-ADM dan Peranannya Dalam Menjaga Fungsi Barrier endotel.....	13
2.3.1. Endotel dan Fungsi Barrier.....	13
2.3.2. Struktur dan Sintesis Bio-Adrenomedullin.....	14
2.3.3. Bio-Adrenomedullin Sebagai Penjaga Fungsi barrier Endotel .....	16
2.4. Bio-Adrenomedullin Sebagai Penanda Kongesti .....	19
2.5. Tinjauan Sistematis.....	20
2.6. Kerangka Teori.....	22
BAB III. METODE PENELITIAN .....	23
3.1 Desain Penelitian.....	23

3.2 Waktu Dan Sampel Penelitian.....	23
3.3 Kriteria Penelitian .....	23
3.3.1 Kriteria Inklusi.....	23
3.3.2 Kriteria Ekslusi.....	23
3.4 Teknik Pengumpulan data.....	24
3.5 Seleksi Studi.....	24
3.6 Penilaian Kualitas Studi.....	25
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>26</b>
4.1 Karakteristik Studi.....	26
4.2 Kadar Bio-Adrenomedullin .....	28
4.3 Hubungan Kadar Bio-Adrenomedullin Dengan Kongesti.....	28
<b>BAB V. PEMBAHASAN.....</b>	<b>31</b>
<b>BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>35</b>
6.1 Kesimpulan.....	35
6.2 Saran.....	35
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>36</b>



## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Patofisiologi Gagal jantung Akut .....	11
Gambar 2.2 Patofisiologi Kongesti Pada Gagal jantung Akut .....	13
Gambar 2.3 Sintesis Bio-Adrenomedullin .....	15
Gambar 2.4 Mekanisme bio-ADM dalam menjaga fungsi barrier endotel .....	17
Gambar 2.5 Efek bio-ADM terhadap sel otot polos vaskular .....	18
Gambar 2.6 Mekanisme Peningkatan bio-ADM Pada Kongesti .....	20
Gambar 3.1 PRISMA Flow Diagram .....	25
Gambar 4.1 PRISMA Flow Diagram Proses Pencarian Artikel .....	26



## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Hasil Penelusuran Literatur.....	27
Tabel 4.2 Kadar Bio-ADM Pada Gagal jantung Akut .....	28
Tabel 4.3 Hubungan Kadar Bio-ADM dengan Kongesti .....	29





## DAFTAR SINGKATAN

ADM	: Adrenomedullin
Bio-ADM	: Bio-Adrenimedullin
BNP	: B Natriuretic Peptide
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate
cGMP	: CyClic Guanosil Monofosfat
EPAC	: <i>Exchange protein directly activated by cAMP</i>
ESC	: <i>European Society of cardiology</i>
ET-1	: Endotelin 1
GFR	: Glomerulus Filtration Rate
IL-6	: Interleukin-6
JVP	: <i>Jugular Venous Pressure</i>
MLC	: <i>Myosin Light Chain</i>
MLCK	: <i>Myosin Light Chain Kinase</i>
NO	: Nitric Oxide
PDE	: Phosphodiesterase
PKA	: Protein Kinase A
PKG	: Protein kinase G
RAAS	: Renin Angiotensin Aldosteron System
RAMP	: Receptor Activity-Modifying Protein
SKA	: Sindrom Koroner Akut
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor- $\alpha$



# BAB I PENDAHULUAN

## I.1. Latar Belakang

Gagal jantung akut merupakan penurunan fungsi pompa jantung yang terjadi secara tiba-tiba yang dapat mengancam nyawa sehingga membutuhkan penatalaksanaan segera. Berdasarkan data dari WHO tahun 2014 prevalensi penderita gagal jantung akut di seluruh dunia sekitar 23 juta. Gagal jantung akut merupakan penyebab utama rawat inap pada orang tua dan menghabiskan anggaran dana yang cukup besar, sekitar 70 % dari seluruh kasus gagal jantung. Angka mortalitas selama rawatan pasien dengan gagal jantung akut cukup tinggi berkisar antara 4% hingga 7%, dimana angka mortalitas dalam 2 hingga 3 bulan setelah pulang rawatan meningkat menjadi 7% hingga 11%. Angka rawatan berulang dalam 2 hingga 3 bulan setelah pulang juga cukup tinggi berkisar antara 25% hingga 30%, dimana biasanya kembali dirawat karena adanya peningkatan keluhan yang dikenal dengan istilah gagal jantung dekompensata akut<sup>1</sup>.

Kongesti merupakan penyebab utama masuknya kembali pasien ke rumah sakit karena perburukan gagal jantung. Diuretik diberikan pada sebagian besar pasien untuk mengurangi kongesti. Namun dekongesti yang adekuat tidak selalu tercapai, dan sisa kongesti pada saat dipulangkan akan berkaitan dengan angka kematian dan tingkat rawat inap yang tinggi<sup>2</sup>.

Pemeriksaan standar saat ini untuk penilaian kongesti yaitu dengan pemeriksaan klinis. Pedoman gagal jantung yang diterbitkan oleh *European Society of Cardiology* (ESC) pada tahun 2016 merekomendasikan evaluasi harian tanda-tanda kongesti seperti dyspnoea, ronchi di paru, serta edema perifer. Penilaian kongesti yang dilakukan dalam praktek klinis cukup sulit untuk dicapai dan penilaian sering dianggap tidak dapat diandalkan karena variabilitas antara pengamat cukup besar. Oleh karena itu diperlukan cara cepat, andal, dan obyektif untuk memantau status kongesti pasien<sup>2,3</sup>.

Adrenomedullin (ADM) adalah hormon peptida yang memiliki 52 asam amino yang merefleksikan *overload* volume cairan yang berlebihan. Adrenomedullin pertama kali ditemukan tahun 1993 pada *pheochromocytoma* yang berasal dari medula adrenal. Penyelidikan lebih lanjut menunjukkan bahwa

ADM disintesis oleh banyak jaringan/sel, terutama sel endotel dan sel otot polos vaskular. Ukurannya yang kecil (6 kDa) menyebabkan ADM berdifusi bebas antara darah dan interstitium<sup>3,4,5,6</sup>.

Reseptor ADM tersebar luas di seluruh tubuh, tetapi kardiovaskular dan paru-paru memiliki jumlah yang paling banyak. Waktu paruh *in vivo* dari ADM adalah sekitar 22 menit. ADM terutama dimetabolisme oleh endopeptidase netral yang dikenal dengan *neprilysin*. Gangguan pada adrenomedullin mengakibatkan kebocoran pada pembuluh darah dan menyebabkan terjadinya edema paru dan edema sistemik.<sup>3,4,5,6</sup>

Bio-Adrenomedullin (bio-ADM) merupakan bentuk aktif dari ADM yang berperan dalam mempertahankan fungsi *barrier* endotel. Bio-Adrenomedullin diduga dapat menghambat degradasi cAMP oleh enzim phosphodiesterase sehingga meningkatkan jumlah cAMP. Peningkatan cAMP akan meningkatkan *barrier* endotel melalui aktivasi protein kinase A (PKA). Aktivasi PKA akan menyebabkan peningkatan aktivitas fosfatase yang menghambat fosforilasi *myosin light chain* (MLC), dan menyebabkan relaksasi sel endotel. Keadaan endotel yang relaksasi akan meningkatkan stabilisasi dari endothelial junction yang akan meningkatkan fungsi *barrier* endotel<sup>7,8</sup>.

Penelitian oleh kremer dkk (2018) memperlihatkan bahwa pasien gagal jantung akut dengan kadar bio-ADM yang lebih tinggi memiliki derajat kongesti yang lebih berat. Pasien dengan sisa kongesti yang ringan di hari ke-7 rawatan memiliki penurunan kadar bio-ADM di hari ke-7 dibandingkan dengan saat masuk, sedangkan pasien dengan sisa kongesti yang berat di hari ke-7 kadar bio-ADM nya tetap tinggi. Hal ini berbeda dengan kadar BNP yang mengalami penurunan pada semua pasien sejak hari rawatan pertama<sup>2</sup>. Penelitian lainnya oleh ter Mateen dkk (2019) menemukan kadar plasma bio-ADM pada pasien dengan gagal jantung akut dan gagal jantung kronik berhubungan dengan severitas gagal jantung dan edema yang lebih berat, orthopnoea, hepatomegaly, serta peningkatan JVP<sup>9</sup>.

Keterbaruan pada penelitian ini adalah masih kurangnya pengetahuan tentang bio-ADM dan peranannya sebagai penanda kongesti pada gagal jantung akut. Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan maka peneliti tertarik

untuk melakukan penelitian yang berjudul Bio-Adrenomedullin dan kongesti pada gagal jantung akut.

## **I.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana analisis dari studi sebelumnya mengenai peningkatan kadar bio-ADM dan derajat beratnya kongesti pada gagal jantung akut.

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1. Tujuan Umum**

Menganalisis temuan dari penelitian terkait mengenai kadar bio-ADM dan derajat beratnya kongesti pada gagal jantung akut.

### **I.3.2. Tujuan Khusus**

1. Melakukan penelusuran dan identifikasi studi terkait mengenai bio-ADM dan kongesti pada gagal jantung akut
2. Menjelaskan kadar bio-ADM pada gagal jantung akut berdasarkan bukti ilmiah melalui temuan studi terkait
3. Menjelaskan hubungan peningkatan kadar bio-ADM dengan derajat beratnya kongesti pada gagal jantung akut

## **I.4. Manfaat Penelitian**

### **I.4.1. Akademik**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang peningkatan kadar bio-ADM dan derajat beratnya kongesti pada gagal jantung akut.

### **I.4.2. Klinik**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi memperkirakan derajat beratnya kongesti pada gagal jantung akut sehingga dapat dilakukan optimalisasi terapi dalam tata laksana klinisnya.

**I.4.3. Masyarakat**  
Meningkatkan pelayanan kesehatan dalam hal pengobatan yang optimal bagi pasien gagal jantung akut.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Gagal Jantung Akut**

##### **2.1.1. Definisi**

Gagal jantung akut adalah suatu kondisi kegagalan fungsi jantung dengan awitan yang cepat maupun perburukan dari gejala dan tanda dari gagal jantung sebelumnya. Gagal jantung akut merupakan kondisi medis yang mengancam jiwa yang membutuhkan evaluasi dan penanganan segera, dan biasanya membutuhkan perawatan lebih lanjut di rumah sakit.<sup>12</sup>

##### **2.1.2. Klasifikasi Gagal Jantung Akut**

Berdasarkan ada atau tidak gagal jantung sebelumnya, gagal jantung akut diklasifikasikan atas 2 jenis<sup>13,14</sup> :

###### **A. Gagal Jantung Akut onset baru (de novo)**

Gagal jantung akut onset baru atau de novo meliputi sekitar 20% dari semua pasien gagal jantung akut. Pasien dalam kelompok ini datang untuk pertama kalinya dengan gejala gagal jantung. Mereka mungkin tidak memiliki riwayat penyakit jantung sebelumnya, tetapi pada umumnya memiliki latar belakang faktor risiko untuk gagal jantung atau sudah memiliki penyakit jantung struktural namun belum ada keluhan. Sebagian besar dari gagal jantung akut onset baru ini disebabkan oleh sindrom koroner akut (SKA).

###### **B. Gagal Jantung Kronik dekompensata**

Pasien-pasien pada kelompok ini memiliki riwayat gagal jantung kronis dan datang ke RS dengan episode dekompensasi. Grup ini merupakan mayoritas pasien dirawat di rumah sakit dengan gagal jantung akut. Pasien tersebut biasanya memiliki faktor presipitasi yang mudah diidentifikasi, namun kadang kadang ada juga dengan tanpa faktor pemicu yang jelas. Sekitar 10% - 15% pasien pada kelompok ini merupakan gagal jantung kronik stadium lanjut yang refrakter terhadap terapi yang ada.

Berdasarkan pada tampilan klinisnya, gagal jantung akut diklasifikasikan atas 6 jenis<sup>13,14</sup> :

###### **A. Gagal Jantung kronik dekompensata akut**

Grup ini merupakan pasien gagal jantung kronik dengan tanda-tanda dan gejala kongesti yang memburuk sebelum rawat inap. Pasien pada grup ini berkisar 65% dari seluruh pasien gagal jantung akut.

#### B. Gagal jantung dengan edema paru akut

Pasien datang dengan keluhan sesak nafas berat, hipoksemia, dan pemeriksaan rontgen dada menunjukkan gambaran kongesti. Jumlah pasien pada kelompok ini kira-kira 16% dari seluruh pasien gagal jantung akut.

#### C. Gagal Jantung Hipertensi

Pada kelompok ini, hipertensi dapat dipicu oleh tonus simpatis yang tinggi (hipertensi reaktif) karena memburuknya gagal jantung, atau hipertensi dapat menjadi penyebab gagal jantung. Pasien dengan hipertensi merupakan penyebab gagal jantungnya, kebanyakan memiliki fungsi sitolik yang masih baik dan hanya sedikit memiliki tanda-tanda kongesti. Pasien-pasien ini memiliki respon cepat terhadap terapi dan memiliki angka kematian di rumah sakit yang rendah. Pasien pada grup ini berkisar 11% dari seluruh pasien gagal jantung akut.

#### D. Syok Kardiogenik

Kelompok ini hadir dengan tekanan darah rendah dan tanda-tanda hipoperfusi organ meskipun tekanan diastolik LV adekuat. Jumlah pasien pada kelompok ini kira-kira 4% dari seluruh pasien gagal jantung akut.

#### E. Gagal Jantung Akut dengan Sindrom Koroner Akut

Sebagian besar pasien pada kelompok ini datang dengan nyeri dada, perubahan elektrokardiografi yang menunjukkan iskemia, dan seringkali disertai peningkatan kadar troponin. Di antara pasien yang datang ke rumah sakit dengan ACS, sekitar 10% - 20% memiliki tanda dan gejala gagal jantung.

#### F. Gagal Jantung Kanan Terisolasi

Gagal jantung kanan terisolasi ditandai oleh adanya tanda-tanda kongesti sistemik, yaitu distensi vena jugularis dan edema perifer, dan tidak adanya tanda-tanda kongesti paru secara radiografi atau klinis. Seperti syok kardiogenik, presentasi gagal jantung kanan terisolasi ini juga relatif jarang, berkisar 3% dari seluruh pasien gagal jantung akut.

### 2.1.3. Patofisiologi Gagal Jantung Akut<sup>15</sup>

Gagal jantung akut bukanlah suatu penyakit tunggal akan tetapi merupakan sindrom klinis yang heterogen. Patofisiologi gagal jantung akut sangat kompleks dan bervariasi dengan banyak mekanisme patogen yang tumpang tindih. Gagal jantung akut merupakan hasil dari interaksi substrat yang mendasari, faktor *trigger* atau mekanisme inisiasi yang memicu, dan mekanisme penguat; yang semuanya berkontribusi pada serangkaian tanda-tanda klinis umum dan gejala gagal jantung akut.

Substrat merupakan keadaan dasar dari struktur dan fungsi jantung. Keadaan dasar fungsi ventrikel bisa saja normal, seperti pasien dengan tanpa riwayat gagal jantung sebelumnya namun terjadi perubahan mendadak pada fungsi ventrikel karena suatu penyebab akut seperti infark miokard atau miokarditis akut. Keadaan lainnya bisa saja pasien tidak memiliki riwayat gagal jantung sebelumnya tetapi sebenarnya sudah ada gangguan fungsi ventrikel kiri (disfungsi ventrikel kiri asimtomatik); dan pasien datang berobat untuk pertama kalinya dengan presentasi gagal jantung (gagal jantung *denovo*). Namun kebanyakan pasien gagal jantung akut telah memiliki riwayat gagal jantung kronik dan mengalami keluhan yang memberat karena mengalami dekompensasi.

Mekanisme inisiasi pada gagal jantung akut bervariasi, bisa kardiak ataupun extra kardiak. Pada pasien dengan substrat normal (miokardium normal), suatu infark miokard akut atau miokarditis akut dapat menimbulkan symptom gagal jantung akut. Untuk pasien dengan substrat abnormal (disfungsi ventrikel kiri asimtomatik), gangguan yang lebih ringan seperti hipertensi tidak terkontrol, fibrilasi atrium, atau iskemia dapat memicu episode gagal jantung akut. Sementara itu pasien dengan gagal jantung kronis yang stabil, faktor-faktor seperti ketidakpatuhan minum obat dan diet, obat-obatan golongan anti inflamasi non steroid, serta adanya proses infeksi dapat memicu episode dekompensasi akut.

Terlepas dari faktor substrat atau awal, berbagai mekanisme penguat ikut melanggengkan dan berkontribusi pada episode dekompensasi. Mekanisme penguat terdiri dari :

1. Mekanisme neurohormonal dan inflamasi

Meskipun sirkulasi neurohormon meningkat pada pasien dengan gagal jantung akut, namun peran pasti aktivasi neurohormonal dalam patofisiologi gagal jantung akut belum diketahui sepenuhnya. Pada gagal jantung akut terjadi peningkatan konsentrasi norepinefrin plasma, aktivitas renin plasma, aldosteron, dan endotelin-1 (ET-1), yang semuanya ini terkait dengan vasokonstriksi dan retensi volume cairan dan dapat berkontribusi pada iskemia miokardium dan kongesti, sehingga memperberat gagal jantung akut. Aktivasi inflamasi dan stres oksidatif diduga juga memiliki peranan. Sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin (IL)-6 meningkat pada gagal jantung akut dan memiliki efek inotropik negatif langsung pada miokardium serta meningkatkan permeabilitas kapiler dan menginduksi disfungsi endotel. Selain efek langsung, aktivasi ini juga menstimulasi pelepasan faktor-faktor lainnya, seperti *prokoagulan tissue factor* yang kuat dan Endotelin-1, yang bisa menyebabkan supresi miokard lebih lanjut, mengganggu sawar alveolar-kapiler paru, dan meningkatkan agregasi trombosit serta koagulasi yang dapat memperburuknya iskemia.

## 2. Fungsi miokardium

Meskipun terdapat berbagai macam faktor ekstrakardiak yang berperan pada gagal jantung akut, namun kerusakan fungsi jantung (sistolik, diastolik, atau keduanya) tetap menjadi peran utama. Perubahan dalam fungsi sistolik dan menurunnya pengisian arterial dapat memulai kaskade efek yang dapat adaptif dalam jangka waktu singkat namun menjadi maladaptive jika terjadi peningkatan yang kronik, termasuk stimulasi sistem syaraf simpatis dan sistem renin-angiotensin-aldosteron. Aktivasi sistem neurohormonal ini menyebabkan terjadinya vasokonstriksi, retensi air dan garam, peningkatan redistribusi dari vaskular, peningkatan tekanan pengisian diastolik, yang akan memperburuk gejala klinis. Pasien dengan penyakit penyerta berupa penyakit jantung iskemik, defek awal pada fungsi sistolik dapat memulai terjadinya penurunan perfusi koroner, peningkatan stress dinding miokardium, dan performa jantung yang memburuk secara progressif. Peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri dapat memperburuk regurgitasi mitral fungsional, yang akan menurunkan curah jantung lebih lanjut.<sup>8</sup>



Walau penurunan fungsi sitolik berperan dalam patofisiologi gagal jantung akut, data epidemiologi menyimpulkan bahwa sekitar setengah pasien dengan gagal jantung akut memiliki fungsi sistolik yang masih normal. Abnormalitas fungsi diastolik ditemukan baik pada pasien dengan ejeksi fraksi yang masih baik maupun yang menurun. Kerusakan fase diastolik dapat dihubungkan dengan kekakuan pasif atau relaksasi aktif abnormal dari ventrikel kiri atau keduanya. Hipertensi, takikardi, dan iskemik miokardium (walau tanpa adanya penyakit jantung koroner), dapat makin memperburuk pengisian diastolik. Kesemua mekanisme ini meningkatkan tekanan diastolik akhir ventrikel kiri, yang akan direjeksikan kembali ke sirkulasi kapiler pulmonal. Disfungsi diastolik sendiri mungkin tidak cukup untuk menimbulkan gagal jantung akut, namun hal tersebut berlaku sebagai substrat yang jika bersamaan dengan faktor-faktor presipitasi lainnya seperti fibrilasi atrium, penyakit arteri koroner, atau hipertensi, menyebabkan berkurangnya pengisian ventrikel kiri dan hipotensi arterial.<sup>8</sup>

Mekanisme pasti yang memediasi cedera miokardium pada gagal jantung akut masih kurang jelas, namun meningkatnya stress dinding miokardium, menurunnya tekanan perfusi koroner, meningkatnya kebutuhan oksigen miokardium, disfungsi endotel, dan aktivasi system neurohormonal dan inflamasi dapat menyebabkan cedera miosit walau tanpa adanya penyakit arteri koroner epikardial<sup>8</sup>.

### 3. Mekanisme ginjal

Perburukan Ginjal memainkan dua peran mendasar terhadap patofisiologi gagal jantung yaitu memodulasi kondisi jantung dengan mengontrol volume intravaskular dan bertanggung jawab terhadap output neurohormonal seperti sistem RAAS. Gangguan fungsi ginjal sangat umum pada pasien dengan gagal jantung akut dan mungkin dianggap enteng dengan menilai kreatinin saja. Padahal sekitar 64% pasien dalam *ADHERE Registry* memiliki penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) kurang dari 60 mL / mnt / 1,73 m<sup>2</sup>. Nilai *baseline*

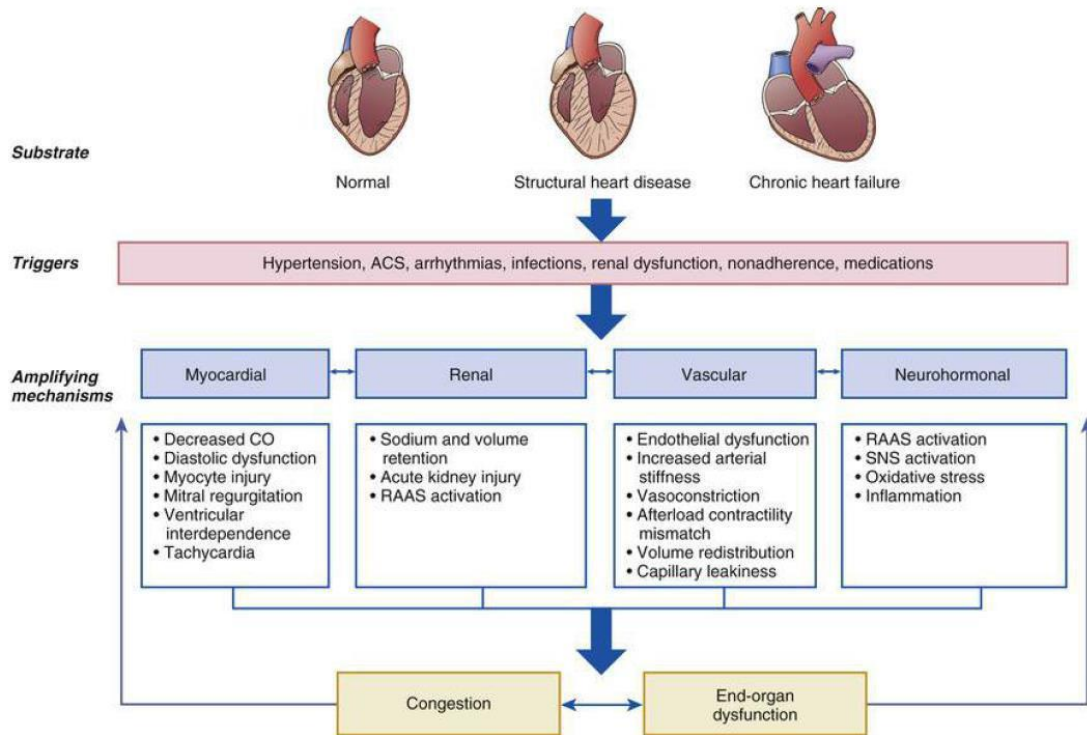
fungsi ginjal telah diketahui sebagai faktor risiko terhadap hasil luaran yang buruk pada pasien gagal jantung. Pemahaman kita tentang implikasi dari perubahan fungsi ginjal selama dekompensasi dan terapi gagal jantung terus berkembang

Secara singkat, gagal jantung mempengaruhi fungsi ginjal dengan tiga mekanisme utama. Pertama disebabkan penurunan curah jantung yang menyebabkan tekanan perfusi yang rendah pada arteriol aferen glomerulus. Kedua disebabkan karena tingginya tekanan vena sentral (CVP) yang meningkatkan tekanan intra-abdominal, dan diteruskan sampai ke kapsul bowman ginjal. Ketiga disebabkan terapi obat gagal jantung terutama diuretik yang mengurangi volume intravaskular yang menyebabkan penurunan lebih lanjut pada tekanan perfusi glomerulus, dan penghambat Sistem Renin-Angiotensin-aldosteron yang menyebabkan dilatasi arteriol eferen. Kombinasi dari ketiga mekanisme tersebut menyebabkan tekanan filtrasi yang rendah dalam glomerulus, sehingga menghasilkan output urin yang rendah. Pada saat yang sama, ada beberapa faktor tambahan dengan peningkatan prevalensi gagal jantung yang mempengaruhi fungsi jantung dan ginjal seperti aktivasi neurohormonal dan inflamasi, anemia, nekrosis, apoptosis, dan fibrosis. Sejumlah faktor risiko yang umum untuk gagal jantung dan ginjal juga sering terdapat pada pasien gagal jantung seperti diabetes mellitus, hipertensi, dan penuaan.

#### 4. Mekanisme Vaskular

Meskipun kelainan fungsi jantung merupakan pusat patogenesis gagal jantung akut, gangguan pada pembuluh darah perifer juga merupakan hal penting. Vasokonstriksi perifer pada gagal jantung akut menyebabkan redistribusi darah sehingga menyebabkan kongesti paru dan edema. Vasokonstriksi arteri perifer ini akan meningkatkan afterload, tekanan pengisian LV, dan tekanan vena paru postkapiler, menyebabkan memburuknya edema paru dan dispnea. Peningkatan afterload ini menyebabkan stress yang lebih besar pada dinding ventrikel, sehingga dapat meningkatkan iskemia miokard dan aritmia jantung. Adaptasi pembuluh darah yang abnormal juga merupakan predisposisi terhadap peningkatan tekanan darah dengan perubahan

volume intravaskular yang relatif kecil, menyebabkan peningkatan afterload dan akhirnya meningkatkan tekanan pengisian ventrikel kiri, yang juga akan mengakibatkan kongesti paru. Efek kelainan vaskular ini akan diperkuat oleh disfungsi diastolik ventrikel kiri.



Gambar 2.1. Patofisiologi Gagal Jantung Akut

## 2.2. Patofisiologi Kongesti pada Gagal Jantung Akut

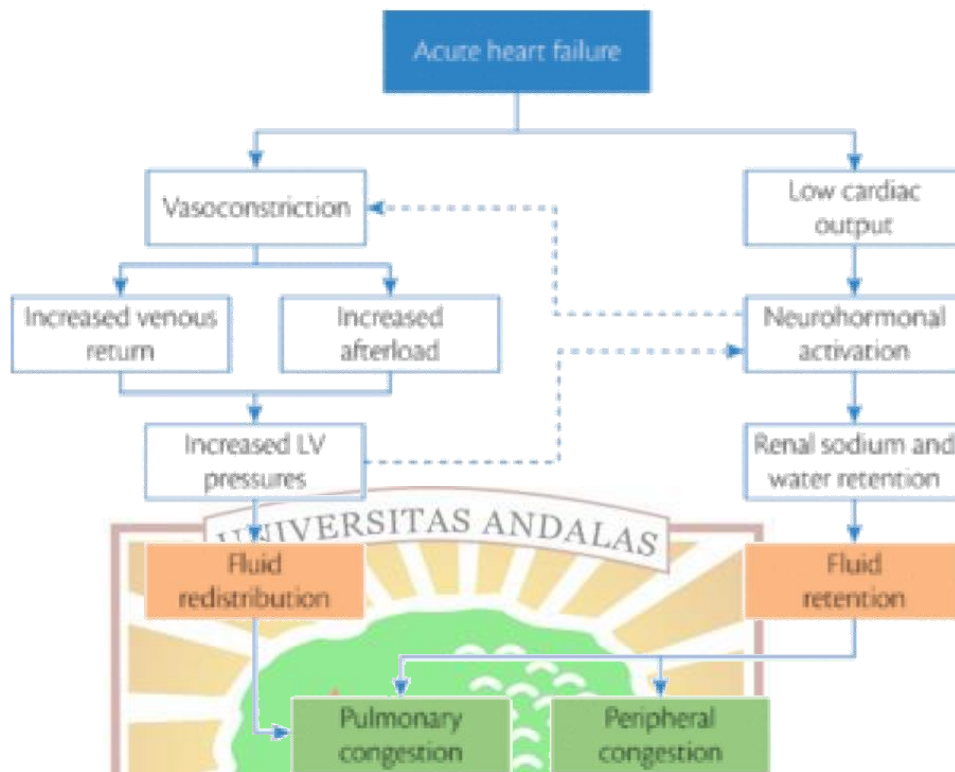
Dua mekanisme utama yang menyebabkan kongesti adalah retensi cairan dan redistribusi cairan. Mekanisme retensi cairan dimulai ketika terjadi gangguan fungsi pompa jantung. Seperti pada gagal jantung kronik, gangguan fungsi pompa jantung menyebabkan beberapa jalur neuro-humoral, termasuk sistem saraf simpatik, sistem renin-angiotensin-aldosteron dan sistem argininevasopresin akan diaktifkan oleh tubuh untuk melawan efek negatif dari berkurangnya pengiriman oksigen ke jaringan perifer. Aktivasi neuro-humoral menyebabkan gangguan regulasi ekskresi natrium melalui ginjal yang menghasilkan retensi natrium dan cairan. Edema jaringan perifer terjadi ketika transudasi cairan plasma dari kapiler

ke ruang interstitium melampaui kemampuan maksimal drainase sistem limfatik. Transudasi cairan plasma ke dalam ruang interstitium dipengaruhi oleh hubungan antara tekanan hidrostatik dan onkotik di kapiler dan di interstitium serta *compliance* ruang interstitial. Peningkatan gradien tekanan hidrostatik transkapiler, penurunan gradien tekanan onkotik transkapiler dan tingginya *compliance* interstitial akan memicu terjadinya edema. Retensi cairan ini akan menyebabkan kongesti sistemik dan juga kongesti paru, sehingga pasien akan jatuh ke dalam fase dekompensata akut.<sup>13,16</sup>

Meskipun retensi cairan merupakan salah satu mekanisme yang menimbulkan kongesti, akan tetapi retensi cairan tidak dapat menjelaskan patofisiologi gagal jantung akut secara menyeluruh. Sebagian pasien gagal jantung akut hanya memperlihatkan kenaikan berat badan kurang dari 1 kg sebelum masuk rawat inap di rumah sakit.<sup>13,16</sup>

Redistribusi cairan merupakan efek dari vasokonstriksi perifer. Konstriksi vena menyebabkan peningkatan aliran balik darah vena sehingga preload akan meningkat; sementara itu konstriksi pada arteri menyebabkan peningkatan afterload. Peningkatan preload dan afterload akan menyebabkan peningkatan tekanan di dalam ventrikel kiri yang kemudian akan diteruskan ke kapiler paru. Peningkatan tekanan hidrostatik di kapiler paru dapat menyebabkan redistribusi kelebihan cairan di dalam paru-paru, menghasilkan edema interstitial dan edema alveolar paru<sup>13,17</sup>. Redistribusi ini tidak hanya tergantung pada tekanan hidrostatik tetapi juga dipengaruhi oleh beberapa faktor lain, meliputi tekanan onkotik plasma, integritas dan permeabilitas membran kapiler alveolar dan aliran limfatik. Selanjutnya peningkatan tekanan hidrostatik kapiler paru dapat menyebabkan peningkatan tekanan di arteri pulmonal, peningkatan tekanan di ventrikel kanan dan atrium kanan, pada akhirnya menimbulkan gejala kongesti sistemik<sup>17,18,19,20</sup>.





Gambar 2.2. Patofisiologi Kongesti Pada Gagal Jantung Akut<sup>13</sup>

## 2.3. Adrenomedullin dan Peranannya dalam Menjaga Fungsi Barrier Endotel

### 2.3.1. Endotel dan Fungsi Barrier

Sebagian besar penelitian telah membahas mekanisme paraseluler pada fungsi barrier endotel. Mirip dengan otot polos, sel-sel endotel memiliki sebuah sistem kontraktile yang membutuhkan aktin, miosin non-otot, ATP, kalsium, dan kalmodulin. Stimulasi yang merangsang kontraksi endotel menyebabkan pembentukan *gap* kecil di antara sel endotel yang kemudian akan menyebabkan peningkatan permeabilitas lapisan endotel tersebut. Berbagai agen, termasuk trombin, VEGF, bradikinin, dan histamin, telah diketahui meningkatkan permeabilitas endotel melalui peningkatan kalsium intraseluler. Seperti halnya otot polos, meningkatnya kalsium intraseluler akan menyebabkan aktivasi *myosin light chain kinase* (MLCK). *Myosin light chain kinase* kemudian dapat memfosforilasi *myosin light chains* yang menyebabkan kontraksi sel endotel yang dimediasi aktivitas aktin-miosin.

Selain jalur yang meningkatkan kalsium, aktivasi jalur pensinyalan lainnya bisa juga meningkatkan kontraksi sel endotel. Trombin telah terbukti mengaktifkan GTPase, RhoA. RhoA melalui aktivasi Rho kinase, menghambat PP1M, yaitu fosfatase yang menyebabkan defosforilasi *myosin light chain*. Jadi, trombin, selain meningkatkan kalsium dan fosforilasi *myosin light chain* melalui MLCK, juga menghambat defosforilasi *myosin light chain* melalui mekanisme yang dimediasi RhoA. Efek kumulatif adalah peningkatan kontraksi. Agen lain yang dikenal untuk meningkatkan permeabilitas endotel seperti TNF- $\alpha$  dan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang juga mengatur RhoA dan dengan demikian mengatur fungsi kontraktile sel endotel. Semua agen ini juga telah terbukti mengaktifkan berbagai kinase yang dapat menyebabkan perubahan status fosforilasi dari protein yang berada di endothelial *junction* dan fungsi barrier serta untuk perubahan ekspresi gen<sup>7,8,23</sup>.

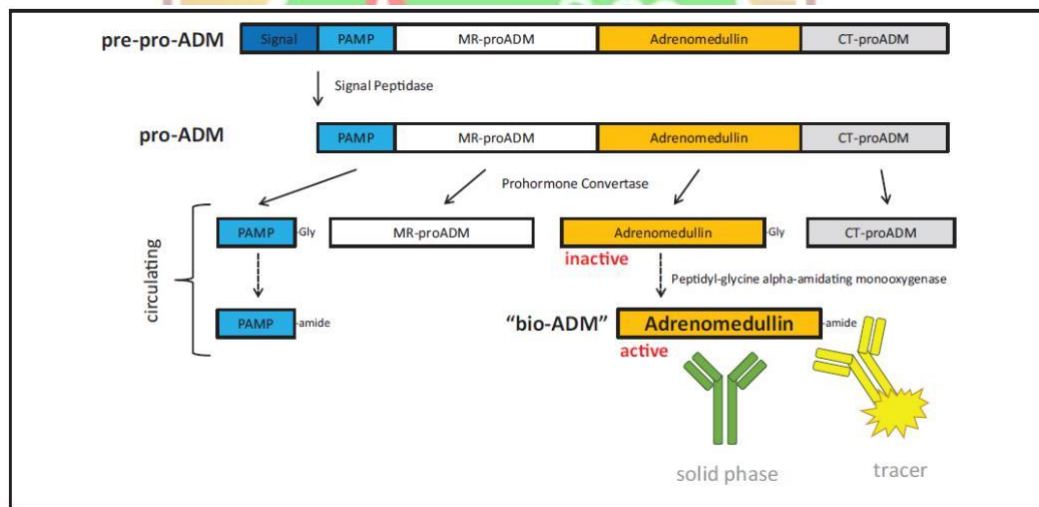
### 2.3.2. Struktur dan Sintesis Bio-Adrenomedullin

Adrenomedullin (ADM) adalah hormon peptida yang ditemukan pada tahun 1993 oleh Kitamura dkk. Adrenomedullin pertama kali ditemukan pada kasus pheochromocytoma yang berasal dari medula adrenal, itulah sebabnya diberi nama adrenomedullin. Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa ADM disintesis oleh banyak jaringan/sel lain, terutama sel endotel dan otot polos vaskular, dan karena ukurannya yang kecil sekitar 6 kDa zat ini dapat berdifusi bebas dari darah ke interstitium<sup>3</sup>. Adrenomedullin terdiri dari 52 asam amino peptida yang mengandung struktur cincin dan amida C-terminal, yang keduanya penting untuk berikatan dengan reseptor ADM. Gen ADM terletak pada kromosom 11 dan terdiri dari empat ekson<sup>2</sup>.

Proses sintesis bio-ADM diawali dengan pembentukan pro-ADM dari pre-pro-adrenomedullin yang terdiri dari 185 asam amino. Pada tahap selanjutnya pro-ADM akan terbelah secara proteolitik menjadi empat fragmen yaitu proadrenomedullin NH<sub>2</sub>-terminal 20 peptida (PAMP); midregional pro-ADM (MR-proADM); *C-terminally glycine-extended adrenomedullin* (ADM-Glycine), dan C-terminal proadrenomedullin (CT-proADM) yang juga dikenal dengan adrenotensin. Adrenomedullin-glycine merupakan bentuk ADM yang belum aktif dan pada tahap berikutnya akan dirubah oleh enzim Peptidyl-glycine alpha-

amidating monooxygenase menjadi *C-terminally amidated ADM* (bio-ADM). Bio-ADM ini terdiri dari 52 asam amino dan merupakan bentuk adrenomedullin yang aktif di dalam tubuh<sup>26</sup>. Proses sintesis bio-ADM dapat dilihat pada gambar 2.3.

Reseptor ADM tersebar luas pada tubuh, tetapi jaringan kardiovaskular dan paru-paru memiliki reseptor yang paling banyak. Waktu paruh in vivo dari bio-ADM kira-kira 22 menit. ADM dimetabolisme oleh enzim netral endopeptidase<sup>3</sup>. Fungsi biologis bio-ADM dimulai melalui pengikatan peptida dengan kompleks reseptor yang dibentuk oleh *calcitonin receptor-like receptor* (CRLR), dengan *receptor activity-modifying protein* (RAMP). *Receptor activity-modifying protein* (RAMP) terdiri dari tiga jenis yaitu RAMP1, RAMP2, dan RAMP3, namun yang dapat berikatan dengan bio-ADM adalah kompleks CRLR-RAMP2 disebut reseptor 1 dan CRLR-RAMP3 disebut reseptor 2<sup>3</sup>.



Gambar 2.3. Sintesis Bio-Adrenomedullin<sup>26</sup>

### 2.3.3. Bio-Adrenomedullin Sebagai Penjaga Fungsi Barrier Endotel

Laporan terbaru menunjukkan efek stabilisasi yang kuat dari ADM pada *endothelial junction*. Eksperimen in-vitro pada kultur sel endotel vena umbilikal manusia memperlihatkan bahwa ADM menghambat kehilangan VE-cadherin junctional serta occludin di sel endotel yang terpapar trombin- atau  $\alpha$ -toksin stafilokokus.

Efek stabilisasi VE-cadherin oleh ADM juga ditemukan pada percobaan model ex-vivo. Suntikan  $\alpha$ -toksin dari *S. aureus* dalam arteri mesenterika tikus

menginduksi hilangnya VE-cadherin dalam pembuluh submukosa. Namun pemberian ADM cukup menghambat pembongkaran VE-cadherin terkait-eksotoksin dalam kapiler tunica muscularis yang menunjukkan bahwa mekanisme ini juga berperan dalam jaringan<sup>7,8,23</sup>.

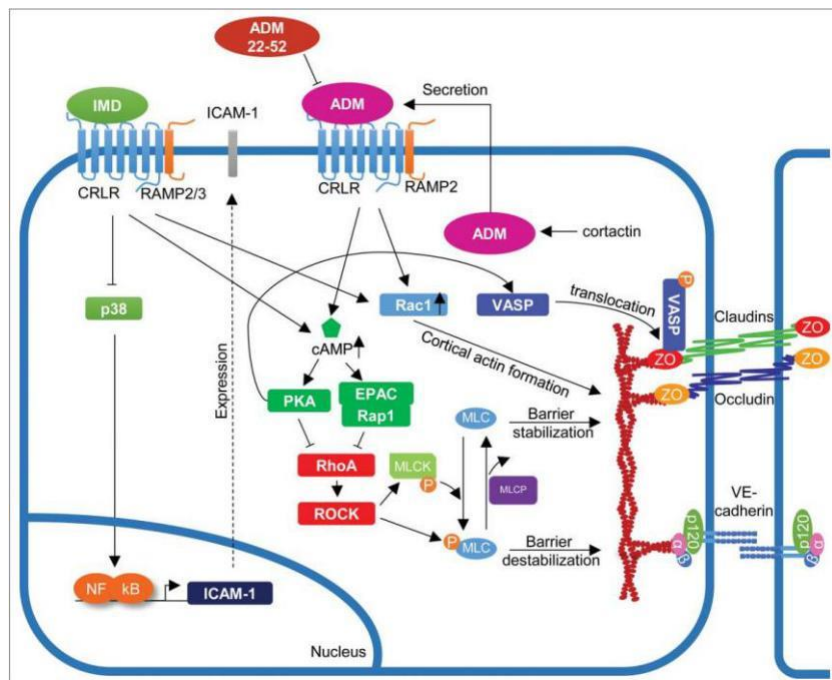
Penelitian yang dilakukan Sugo dkk menunjukkan sel-sel endotel pembuluh darah dari berbagai spesies yang berbeda yaitu manusia dan beberapa hewan coba aktif memproduksi ADM dan mensekresikannya ke dalam darah. Sementara itu dari beberapa penelitian lainnya, salah satunya oleh Yoshiyuki dkk memperlihatkan bahwa adrenomedullin meningkatkan kadar cAMP di dalam sel-sel endotel pembuluh darah. Penelitian lainnya oleh Caron dkk pada hewan coba memperlihatkan bahwa embrio yang berkembang tanpa adrenomedullin mengalami kematian pada usia mid gestasi disebabkan terjadinya edema berat di seluruh tubuh (hidrop fetalis) dan adanya defek pada jantung. Semua hasil ini menunjukkan bahwa ADM penting untuk perkembangan kardiovaskular. Mengingat fakta bahwa ADM sebagian besar diproduksi oleh sel-sel endotel pembuluh darah dan eliminasi ADM mengakibatkan hidrops fetalis, maka kuat dugaan bahwa ADM memiliki fungsi utama yang sangat penting dalam menjaga integritas fungsi barrier sel-sel endotel pembuluh darah<sup>27</sup>.

### **2.3.3.1 Mekanisme Aksi Bio-Adrenomedullin Pada Sel Endotel Pembuluh Darah**

Studi *in vitro* menunjukkan bahwa ADM menstabilkan fungsi barrier endotel melalui regulasi aktin miosin sitoskeleton. Adrenomedullin diduga dapat mencegah kontraksi aktin myosin *non muscle*, yang terutama dimediasi melalui jalur cAMP-PKA yang melibatkan aktivasi Rap1 dan penghambatan RhoA / ROCK. Bio-adrenomedullin akan berikatan dengan kompleks reseptor CRLR-RAMP2 atau CRLR-RAMP3 pada sel endotel. Ikatan bio-ADM dengan reseptornya akan merangsang peningkatan cAMP di dalam sel endotel. Selanjutnya peningkatan cAMP dalam jumlah banyak akan mengaktifasi protein kinase A (PKA), *exchange protein directly activated by cAMP* (EPAC) dan Rap1. Ketiga zat ini berperan dalam menghambat aktivitas RhoA dan ROCK. ROCK berfungsi mengaktifkan enzim myosin light chain kinase (MLCK) yaitu enzim



yang memfosforilasi myosin light chain (MLC). Fosforilasi myosin light chain oleh MLCK akan menghasilkan kontraksi aktomiosin sel endotel, menyebabkan peningkatan celah antar sel-sel endotel, fungsi barrier endotel menjadi tidak stabil atau lebih *permeable*. Sebaliknya penghambatan aktivitas ROCK menyebabkan meningkatnya stabilitas *endothelial junction*, penurunan pembentukan *gap*, sehingga fungsi barrier sel endotel semakin meningkat<sup>27</sup>. Mekanisme bio-ADM dalam menjaga fungsi barrier endotel dapat dilihat pada gambar 2.3.

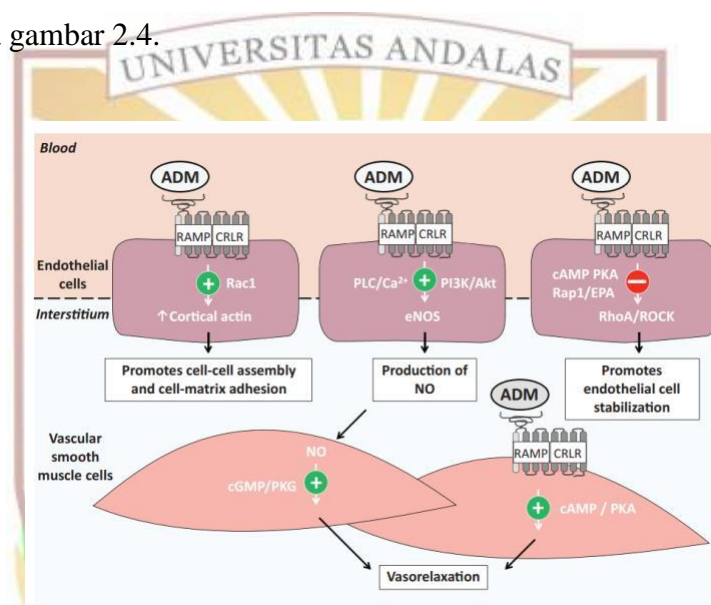


Gambar 2.4. Mekanisme bio-ADM dalam menjaga fungsi barrier endotel<sup>27</sup>

### 2.3.3.2. Mekanisme Aksi Adrenomedullin Pada Otot Polos Pembuluh Darah

Selain berfungsi menjaga kestabilan barrier endotel pembuluh darah, bio-Adrenomedullin juga memiliki efek vasodilatasi pada otot polos pembuluh darah. Efek vasodilatasi dari bio-ADM dimediasi oleh dua jalur yaitu melalui pengikatan ke reseptor bio-ADM yang ada pada sel endotel vaskular (*endothelium dependent*) dan pada sel otot polos vaskular (*endothelium independent*). Jalur *endothelium independent* dimulai dengan pengikatan ADM ke reseptornya pada sel otot polos vaskular, menyebabkan terjadi peningkatan cAMP yang kemudian mengaktifkan protein kinase PKA. Protein kinase A memfosforilasi sejumlah besar protein yang pada akhirnya menyebabkan relaksasi sel-sel otot polos vaskular. Jalur

*endothelium dependent* dimulai dengan proses yang terjadi pada sel endotel. Ikatan bio-ADM dengan reseptornya di sel endotel akan mengaktifasi enzim endothelial NO synthase (eNOS). Enzim tersebut akan meningkatkan produksi *Nitric Oxide* (NO) di sel-sel otot polos. *Nitric Oxide* akan merangsang siklus guanosil monofosfat (cGMP) di sel-sel otot polos, yang kemudian akan mengaktifasi protein kinase G (PKG). Protein kinase G mengurangi kadar kalsium intraseluler dan mengubah sensitivitas protein kontraktile terhadap kalsium, dengan demikian menyebabkan terjadinya relaksasi otot polos vaskular<sup>28</sup>. Mekanisme efek bio-ADM terhadap sel-sel otot polos vaskular dapat dilihat pada gambar 2.4.



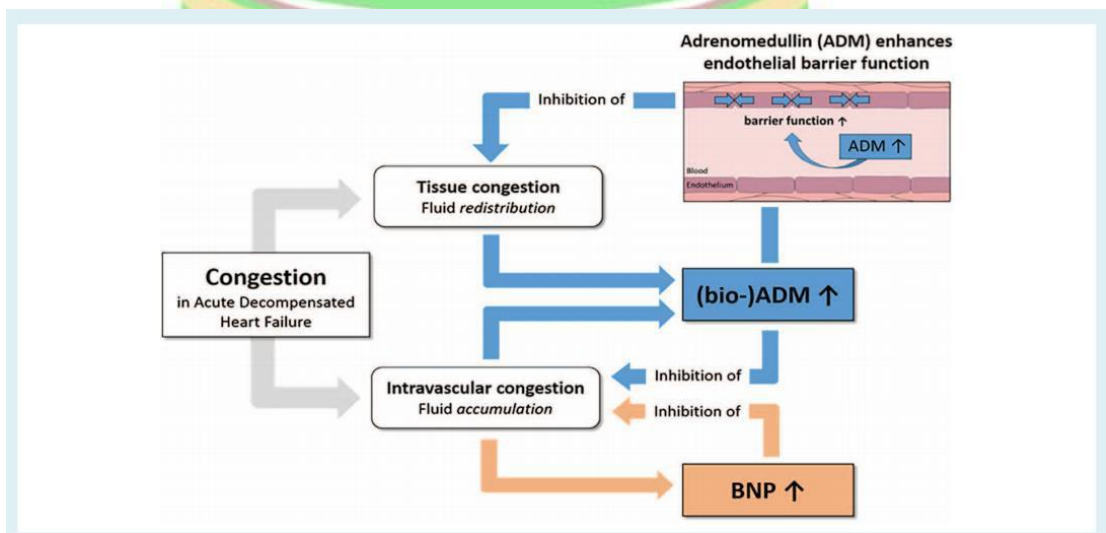
Gambar 2.5. Efek bio-ADM terhadap sel otot polos vaskular<sup>28</sup>

#### 2.4. Bio-Adrenomedullin Sebagai Penanda Kongesti

Bio-Adrenomedullin merupakan peptida vasoaktif yang meningkat pada pasien dengan *volume overload*. Fungsi utama bio-ADM adalah vasodilatasi dan untuk menjaga integritas vaskular serta menurunkan kebocoran vaskuler. Peningkatan kadar bio-ADM ditemukan pada gagal jantung, namun demikian bio-ADM juga meningkat pada pasien dengan syok septik. Kesamaan pada kedua penyakit tersebut adalah kebocoran pembuluh darah. Pada gagal jantung, kadar bio-ADM yang lebih tinggi berkaitan dengan tingkat keparahan gagal jantung dan merupakan prediktor terkuat dalam menilai sisa kongesti. Peningkatan konsentrasi bio-ADM telah dikaitkan dengan gangguan hasil luaran klinis dalam beberapa

penelitian pasien dengan gagal jantung<sup>3</sup>. Mekanisme Peningkatan bio-ADM Pada Kongesti dapat dilihat pada gambar 2.5.

Penelitian baru-baru ini oleh Kremer dkk memperlihatkan kadar bio-ADM yang lebih tinggi secara *independent* berkaitan dengan risiko yang lebih tinggi untuk masuk kembali ke rumah sakit setelah pulang rawatan (rehospitalisasi). Kadar bio-ADM yang lebih tinggi mencerminkan sisa kongesti yang masih ada, dan sisa kongesti terkait dengan luaran yang lebih buruk setelah keluar dari rumah sakit, dan memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk sering masuk rumah sakit<sup>2</sup>. Penelitian lainnya oleh ter Mateen dkk menemukan bahwa peningkatan kadar Bio-ADM plasma berhubungan kuat dengan derajat keparahan gagal jantung dan derajat beratnya kongesti. Bio-ADM memiliki korelasi yang kuat dengan kejadian edema dengan nilai  $r = 0,43$ .<sup>9</sup> Sementara itu pada penelitian oleh Arrigo dkk menemukan pasien dengan edema paru berat yang dinilai dari rontgen torak saat masuk rumah sakit, memiliki konsentrasi bio-ADM plasma yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa atau dengan kongesti paru ringan<sup>10</sup>. Beberapa penelitian ini menunjukkan hubungan yang kuat antara peningkatan kadar bio-ADM dengan kejadian kongesti. Pengukuran kadar bio-ADM ini akan dapat memandu klinisi untuk dalam merawat pasien gagal jantung akut secara lebih intensif dan dapat juga membantu dalam mengambil keputusan pemulangan pasien rawat inap<sup>2,3</sup>.



Gambar 2.6. Mekanisme Peningkatan bio-ADM Pada Kongesti<sup>3</sup>

## 2.5. Tinjauan Sistematis

Tinjauan sistematis adalah suatu metode penelitian untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian yang relevan terkait pertanyaan penelitian tertentu, topik tertentu, atau fenomena yang menjadi perhatian<sup>24</sup>. Pada prinsipnya tinjauan sistematis merangkum hasil-hasil penelitian primer untuk menyajikan fakta yang lebih komprehensif dan berimbang. Karakteristik utama tinjauan sistematis yaitu mempunyai tujuan yang jelas dengan metodologi eksplisit yang bisa direproduksi, pencarian sistematis untuk mengidentifikasi semua penelitian yang memenuhi kriteria kelayakan, penilaian terhadap validitas temuan dari studi yang disertakan, dan presentasi karakteristik temuan dari studi yang disertakan.

Ada beberapa tahap dari pembuatan tinjauan sistematis yaitu<sup>25</sup>:

### 1. Tujuan dan protokol

Pada tahap ini dilakukan perumusan pertanyaan dengan metode PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) untuk selanjutnya dicari kata kunci. Agar sampel yang diambil bisa mencerminkan karakteristik populasi maka diperlukan penetapan kriteria inklusi dan eksklusi.

### 2. Telaah literatur

Dengan menggunakan kemajuan teknologi, saat ini internet digunakan sebagai metode pencarian literatur dengan menggunakan basis data penelitian elektronik, seperti PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL, Scopus, dll. Untuk melakukan pencarian melalui basis data biasanya menggunakan kata kunci *MeSH* (*Medical Subject Heading*). Setelah menemukan beberapa studi, selanjutnya dilakukan skrining abstrak dan membaca artikel secara keseluruhan.

### 3. Penilaian Mutu

Penilaian mutu bertujuan untuk memastikan bahwa penelitian tersebut tidak mempunyai bias yang besar.

### 4. Hasil Penelitian

Semua informasi yang terkait dalam artikel harus dicatat secara detail. Karakteristik studi yang wajib ada adalah metoda, subjek, intervensi, dan hasil. Data tersebut dibuatkan dalam bentuk tabel.

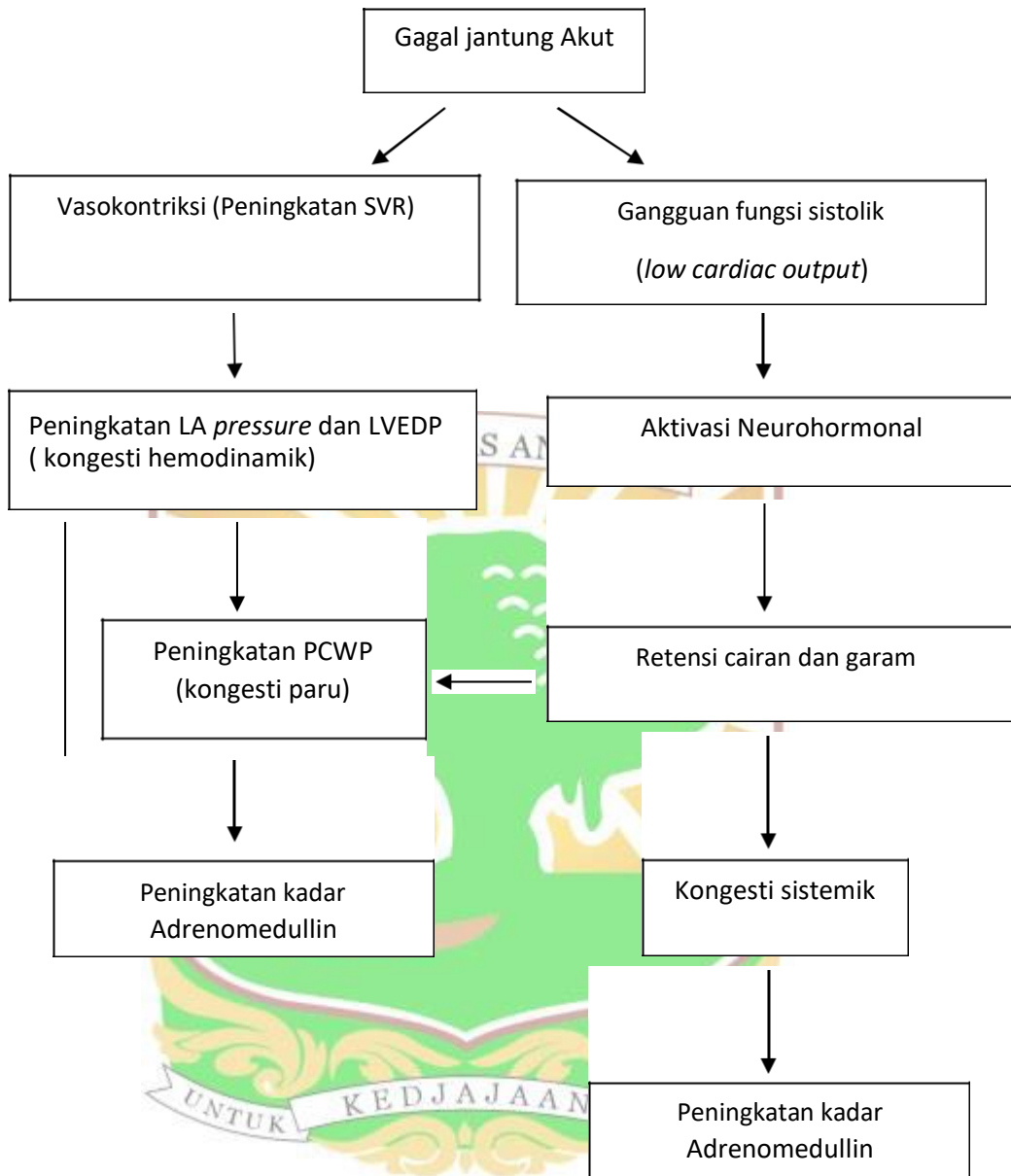


5. Membuat Pembahasan

Pembahasan dimulai dari hasil utama, perbandingan outcome yang didapat dari berbagai literatur, penilaian kualitas masing-masing artikel, apa saja jenis kontrol dan intervensi.



## 2.6. Kerangka Teori



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Desain Penelitian**

Penelitian ini menggunakan desain *systematic review* dengan menggunakan pedoman *the preferred reporting items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).<sup>26</sup>

#### **3.2. Waktu dan Sampel Penelitian**

Penelitian dilakukan melalui penelusuran artikel publikasi penelitian secara online yang diterbitkan dari tanggal 1 Januari 2015 hingga 30 Juni 2020. Penelusuran artikel publikasi penelitian dilakukan dengan menggunakan database PubMed, ProQuest, EBSCO, dan Scopus. Dalam setiap studi peneliti mengidentifikasi penelitian mengenai adrenomedullin dan kongesti pada gagal jantung akut. Dalam penelitian ini kontak dengan peneliti di bidang terkait atau penelusuran secara manual tidak dilakukan.

#### **3.3. Kriteria Penelitian**

Studi yang diikutsertakan dalam *systematic review* harus diseleksi terlebih dahulu berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang jelas.

##### **3.3.1 Kriteria Inklusi**

1. Penelitian yang melihat kadar adrenomedullin dan derajat kongesti pada gagal jantung akut
2. Penelitian berbahasa inggris
3. Penelitian dengan subjek manusia
4. Jenis jurnal merupakan original artikel penelitian

##### **3.3.2 Kriteria Eksklusi**

1. Penelitian yang memiliki definisi operasional yang berbeda dari yang diinginkan
2. Penelitian yang tidak tersedia dalam bentuk *fulltext*

#### **3.4. Teknik Pengumpulan Data**

Prosedur penelitian ini dimulai dengan mengumpulkan data melalui publikasi artikel penelitian yang dipublikasikan mengenai adrenomedullin dan kongesti pada gagal jantung akut. Selanjutnya ditentukan PICO dengan P : acute heart failure, I : - , C : - , O : Adrenomedullin, kongesti. Berdasarkan PICO dicari kata kunci yang nantinya akan digunakan dalam pencarian artikel. Kata kunci berikut ini digunakan untuk pencarian literatur : cardiac failure OR heart decompensation OR decompensation OR heart AND adrenomedullin OR ADM OR congestive heart failure.

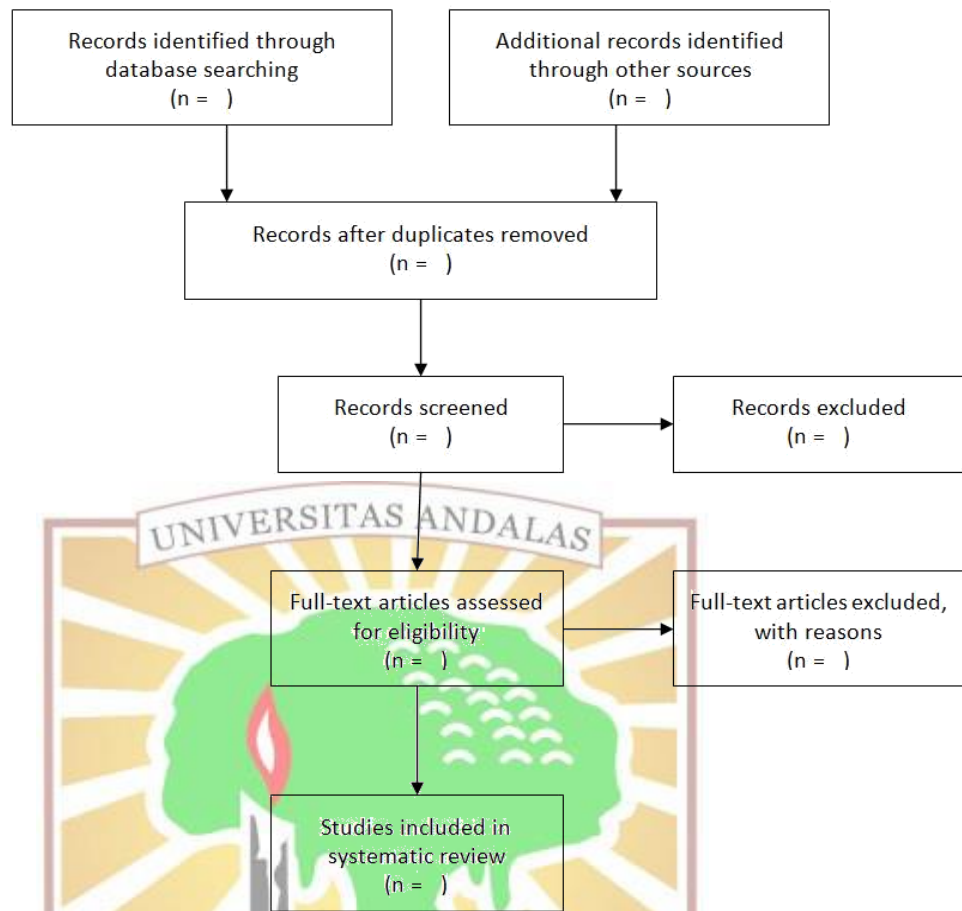
Disamping itu dalam melakukan penelusuran juga diberikan batasan-batasan. Untuk bahasa, dibatasi hanya untuk artikel yang berbahasa Inggris saja. Untuk artikel dibatasi hanya untuk artikel jurnal. Subjek penelitian dibatasi hanya untuk penelitian dengan subjek manusia. Waktu publikasi dibatasi dari 1 Januari 2015 sampai 30 Juni 2020. Artikel yang memiliki judul yang berpotensi relevan kemudian direview abstraknya, sedangkan artikel yang tidak relevan dieksklusi.

Data dari semua artikel yang memenuhi kriteria inklusi diseleksi berdasarkan protokol standar oleh dua orang *reviewer*, sementara jika ditemukan kontradiksi diselesaikan oleh *reviewer* ketiga. Data-data berikut dikumpulkan dari artikel penelitian : nama penulis, lokasi penelitian, desain penelitian, jumlah sampel, karakteristik, dan hasil temuan.

### **3.5. Seleksi Studi**

Setelah dilakukan pemilihan kata kunci, selanjutnya akan dilakukan pencarian artikel. Artikel dengan judul yang relevan dipilih dan kemudian dilakukan seleksi abstrak. Artikel yang lolos seleksi abstrak akan dilanjutkan dengan seleksi teks lengkap. Artikel akan dieksklusi bila *subject outcome* tidak relevan, bukan *case control* atau studi kohort, dan informasi yang terdapat pada hasil penelitian tidak lengkap untuk dilakukan ekstraksi data. Hasil akhir seleksi studi akan disalin ke *prisma flowchart* (gambar 2.4)





Gambar 3.1. PRISMA Flow Diagram<sup>26</sup>

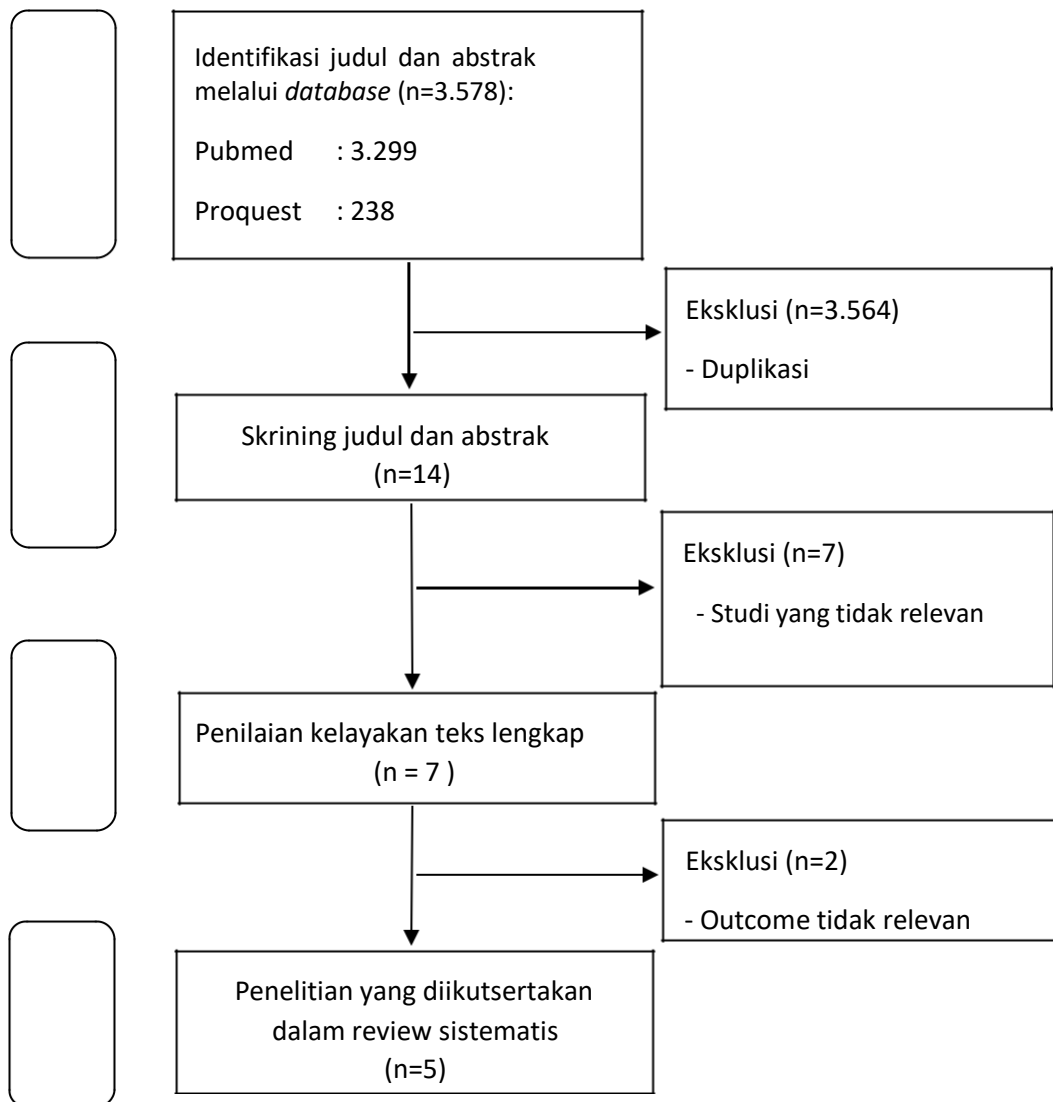
### 3.6. Penilaian Kualitas Studi

Penilaian kualitas studi dilakukan dengan menggunakan skala penilaian Newcastle – Ottawa (NOS). Sebuah penelitian memiliki kualitas baik jika diperoleh skor 7-9 poin, memiliki kualitas sedang jika diperoleh skor 4-6, dan memiliki kualitas buruk jika diperoleh skor 0-3.

## BAB IV HASIL PENELITIAN

### 4.1. Karakteristik Studi

Pencarian artikel pada tahap awal mendapatkan 3.578 artikel. Setelah dilakukan skrining awal berdasarkan judul yang relevan didapatkan sisa 14 artikel. Proses seleksi dilanjutkan pada tahap akhir diperoleh 5 artikel yang diikutsertakan pada review sistematis ini. Proses pencarian artikel dapat dilihat pada gambar 4.1



Gambar 4.1. Prisma Flow Diagram Proses Pencarian Artikel

Tabel 4.1. Hasil Penelusuran Literatur

No	Peneliti	Metode	Karakteristik	Hasil Studi	Penilaian Studi
1	ter Mateen JM dkk <sup>9</sup> , 2019	Analitik retrospektif	n : 2.179 Pria : 1594(73,1%) Umur : 68,6 ± 11,4 TDS : 126,3 ± 21,2 TDD : 76,4 ± 13,7	Peningkatan kadar bio-ADM di dalam plasma berhubungan dengan tanda dan symptom dari kongesti	***** Baik
2	Kremer dkk <sup>2</sup> , 2018	Analitik retrospektif	n : 1.562 Pria : 1.033(66,1%) Umur : 70,8 TDS : 124,7 TDD : 73,7	Bio-ADM merupakan <i>biomarker</i> yang potensial dalam menilai status kongesti saat masuk RS, selama rawatan dan setelah pulang	***** Baik
3	Phandi P dkk <sup>36</sup> , 2019	Analitik retrospektif	n :1230 Pria : 807(65,6%) Umur : 70,6 ± 11,1 TDS : N/A TDD : N/A	Kadar bio-ADM yang tinggi saat <i>discharge</i> berhubungan dengan dosis diuretik yang lebih tinggi dan merefleksikan residual kongesti  Kadar bio-ADM dan dosis diuretik yang lebih tinggi saat <i>discharge</i> meningkatkan risiko rehospitalisasi lebih cepat	***** Baik
4	Arrigo M dkk <sup>10</sup> , 2019	Analitik retrospektif	n : 927 Pria : 707(76%) Umur : 61 (55-67) TDS : 140 (120-160) TDD : 80 (70-90)	Kadar Bio-ADM berhubungan dengan derajat beratnya kongesti dan gagal jantung akut pada pasien SKA	***** Baik
5	Molvin J dkk <sup>11</sup> , 2019	Analitik retrospektif	n : 530 Pria : 319(60,1%) Umur : 76,4 ± 10,7 TDS : 142,3 ± 30,8 TDD : 77 ± 14,9	Bio-ADM merupakan <i>biomarker</i> yang tepat untuk mendeteksi secara dini tingkat keparahan kongesti	***** Baik

Tabel 4.1 menunjukkan studi hasil penelusuran review sistematis. Terdapat lima studi yang meneliti tentang kadar bio-ADM dan kongesti pada gagal jantung akut. Metode yang digunakan pada kelima studi ini adalah retrospektif analitik.

#### 4.2. Kadar Bio-Adrenomedullin

Kadar bio-Adrenomedullin pada pasien gagal jantung akut dapat dilihat pada tabel 4.2

Tabel 4.2. Kadar Bio-ADM Pada Gagal Jantung Akut

No	Peneliti	Kadar Bio-ADM	Waktu Pemeriksaan Sampel Darah
1	ter Mateen JM dkk, 2019	Tertile 1 : 19,2 (15,1-22,5) Tertile 2 : 33,3 (29,1-38,1) Tertile 3 : 67,2(53,2-100,6)	Saat Masuk
2	Kremer dkk, 2018	Tertile 1 : 20,70 (15,05-25,9) Tertile 2 : 44,10 (37,25-54) Tertile 3 : 105,25 (82,73-159,1)	Saat Masuk
3	Phandi P dkk, 2019	Tertile 1 : 17,6 (12,7-21,5) Tertile 2 : 33,7 (29-40,3) Tertile 3 : 80,5 (60,5-124,3)	Hari ke-7/ Saat discharge
4	Arrigo M dkk, 2019	33,8 ± 2,7	Saat Masuk
5	Molvin J dkk, 2019	34,6 (18,7-59,3)	Saat Masuk

Tabel 4.2 dapat dilihat kelima studi melakukan pemeriksaan kadar bio-Adrenomedullin dan memperlihatkan hasil yang sama yaitu terjadi peningkatan kadar bio-Adrenomedullin pada pasien gagal jantung akut. Studi yang dilakukan oleh ter Mateen, Kremer, dan Phandi, kadar bio-ADM dibagi menjadi tiga kelompok yaitu tertile 1 (kelompok dengan kadar bio-ADM yg lebih rendah , tertile 2 (kelompok dengan kadar bio-ADM menengah), dan tertile 3 (kelompok dengan kadar bio-ADM yang lebih tinggi). Kelima studi menunjukkan peningkatan kadar bio-ADM pada pasien gagal jantung akut.

#### 4.3. Hubungan Kadar Bio-Adrenomedullin dengan Kongesti

Hubungan kadar bio-Adrenomedullin dengan kongesti dapat dilihat pada tabel 4.3 berikut.



Tabel 4.3. Hubungan Kadar Bio-ADM Dengan Kongesti

No	Peneliti	Hubungan Kadar Bio-ADM Dengan Derajat Kongesti
1	ter Mateen JM dkk, 2019	<p>Diantara 20 marker, Bio-Adrenomedullin memiliki hubungan yang paling kuat dengan skor kongesti secara klinis</p> <p>Bio-Adm memiliki hubungan yang kuat dengan kejadian edema ( <math>r = 0,43</math> ) dan lebih kuat dibandingkan hubungan antara NT-proBNP dengan edema ( <math>r = 0,33</math> )</p>
2	Kremer dkk, 2018	<p>Pasien dengan kadar Bio-ADM yang lebih tinggi (tertile 3) memiliki tanda-tanda kongesti yang lebih berat (memiliki tingkat keparahan edema yang lebih berat, ortopnea dan peningkatan JVP)</p> <p>Pasien dengan tanpa residual kongesti atau dengan residual kongesti yang ringan pada hari ke 7, kadar bio-ADM ikut berkurang/menurun pada hari ke-7. Sedangkan pasien yang memiliki nilai bio-ADM yang lebih tinggi saat masuk hari 1 dan memiliki residual kongesti yang signifikan pada hari ke-7, kadar bio-ADM ini tetap tinggi hingga hari ke-7. Sebaliknya, kadar BNP menurun pada semua kelompok pasien setelah masuk hari 1, terlepas dari residual kongesti pada hari ke-7</p>
3	Phandi P dkk, 2019	<p>Bio-ADM merupakan prediktor terkuat dari residual kongesti (skor kongesti &gt;3 saat discharge) (odds ratio 4.35, 95% confidence interval (CI) 3.37–5.62; <math>P &lt; 0.001</math>)</p> <p>Edema ( <math>r = 0,218</math>, <math>P &lt; 0,001</math> ) merupakan prediktor terkuat terhadap kadar Bio-ADM saat keluar RS</p>
4	Arrigo M dkk, 2019	<p>Pasien dengan edema paru alveolar ( <math>n = 20</math> ) dan edema paru interstitial ( <math>n = 72</math> ) yang dinilai dari rontgen torak saat masuk RS, memiliki konsentrasi bio-ADM plasma yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa atau dengan kongesti paru ringan ( <math>n = 835</math> ): <math>54,3 \pm 10,6</math> vs <math>27,6 \pm 2,1</math> vs <math>22,5 \pm 0,7</math> ng / L, keseluruhan <math>P &lt; 0,001</math></p>
5	Molvin J dkk, 2019	<p>Peningkatan kadar Bio-Adrenomedullin memiliki hubungan yang signifikan dengan edema perifer ( <math>p &lt; 0,01</math> )</p> <p>Analisis Bio-Adrenomedullin dengan kongesti derajat berat (skor kongesti 4) menunjukkan hubungan yang signifikan antara peningkatan Bio-ADM dengan risiko memiliki skor kongesti tertinggi</p>

Tabel 4.3 dapat dilihat kelima studi melakukan analisis hubungan antara kadar bio-ADM dengan kongesti. Kelima studi menunjukkan hasil yang sama

yaitu terdapat hubungan yang bermakna antara kadar bio-adrenomedullin dengan kongesti.



## BAB V

### PEMBAHASAN

#### 5.1. Karakteristik Studi

Review sistematis ini melakukan telaah literatur terhadap penelitian mengenai bio-ADM dan kongesti pada gagal jantung akut. Kelima studi yang diikutkan dalam telaah literatur ini merupakan penelitian terbaru yang *published* pada tahun 2018 dan 2019. Kelima studi ini memiliki kesamaan metode penelitian yaitu analitik retrospektif. Kelima Studi ini merupakan studi besar dengan tiga studi memiliki sampel lebih dari seribu orang dan dua studi lainnya memiliki sampel lebih dari lima ratus orang. Semua studi memiliki jenis kelamin pria lebih banyak dengan usia rata-rata lebih dari 60 tahun. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan mayoritas pasien gagal jantung akut berusia 70-75 tahun<sup>40</sup>.

Kelima studi ini telah dilakukan penilaian kualitas dengan menggunakan *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*. Tiga studi memiliki skor 8 dan dua studi lainnya memiliki skor 7. Berdasarkan skor NOS, kelima studi tersebut memiliki kriteria baik (*high quality study*).

#### 5.2. Kadar Bio-Adrenomedullin

Kelima studi yang dimasukkan pada review sistematis ini menemukan peningkatan kadar bio-ADM pada gagal jantung akut. Nilai median tertinggi didapatkan pada penelitian Kremer yaitu 44,1 pg/ml sedangkan nilai median terendah terdapat pada penelitian ter Mteen dengan nilai 33,3 pg/ml. Peningkatan kadar bio-ADM pada kelima studi ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa pada manusia yang sehat, bio-ADM bersirkulasi di dalam plasma dengan konsentrasi rendah berkisar 13 pg/ml dan meningkat 3-4 kali pada gagal jantung.

Jougasaki pada tahun 1995, pertama kali melaporkan bahwa kadar adrenomedullin meningkat pada gagal jantung<sup>3,38</sup>. Pengamatan bahwa kadar adrenomedullin menurun setelah pasien diberi pengobatan dengan diuretik memunculkan dugaan bahwa ekspansi volume cairan di dalam sirkulasi mungkin berhubungan dengan peningkatan adrenomedullin plasma. Setelah itu banyak penelitian dilakukan oleh para ahli yang menunjukkan peningkatan kadar

adrenomedullin pada pasien gagal jantung. Selain itu beberapa penelitian menemukan hubungan yang kuat antara kadar adrenomedullin yang lebih tinggi dengan hasil luaran yang buruk.

Penelitian oleh Wesley dkk yang melakukan pemeriksaan kadar bio-ADM pada 246 pasien yang datang ke unit gawat darurat dengan kecurigaan gagal jantung akut, juga didapatkan peningkatan kadar bio-ADM dengan median 53,2 pg/ml. Pada penelitian ini ditemukan bahwa pasien yang mengalami kejadian kardiovaskular memiliki kadar plasma bio-ADM lebih tinggi dengan median 80,5 pg/ml dibandingkan dengan yang tidak mengalami kejadian kardiovaskular dengan median 54,4 pg/ml. Setelah dilakukan validasi dengan biomarker lainnya, plasma bio-ADM tetap menjadi prediktor kuat terhadap kejadian kardiovaskular. Hubungan peningkatan kadar bio-ADM dengan kejadian kardiovaskular juga diteliti oleh Tolpanen, yang mendapatkan pasien dengan kadar bio-ADM > 55 pg/ml memiliki tingkat kematian dalam 90 hari yang lebih tinggi dua kali lipat. Kemampuan bio-ADM sebagai prediktor ini erat hubungannya dengan derajat kongesti yang mempengaruhi severitas dan prognosis gagal jantung akut<sup>5</sup>.

### **5.3. Hubungan Kadar Bio-Adrenomedullin dengan Kongesti**

Kelima studi pada review sistematis ini juga menemukan hubungan yang kuat antara bio-adrenomedullin dengan kongesti. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa peningkatan kadar bio-Adrenomedullin merefleksikan volume overload yang berlebihan<sup>3,31</sup>. Bio-Adrenomedullin merupakan hormon peptida yang telah terbukti memainkan peranan penting dalam mempertahankan fungsi barrier endotel. Gangguan sistem pengaturan ini mengakibatkan kebocoran vaskular, serta edema sistemik dan paru. Bio-Adrenomedullin pada pembuluh darah bekerja di intravaskuler dan juga di interstitium; pada intravaskuler bekerja di sel endotel dengan meningkatkan integritas vaskular dan menurunkan permeabilitas, sedangkan pada interstisial menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah melalui pengaruhnya terhadap sel otot polos pembuluh darah<sup>3,30</sup>. Sintesis Bio-ADM dirangsang oleh kelebihan volume, dan sebaliknya peningkatan Bio-ADM plasma mencerminkan *overload* cairan yang berlebihan. Peningkatan kadar bio-ADM pada gagal jantung akut merupakan respon dalam mengatasi kelebihan



volume cairan, sebagai upaya untuk membatasi kelebihan cairan di jaringan dengan menstabilkan fungsi barrier endotel<sup>3,31</sup>.

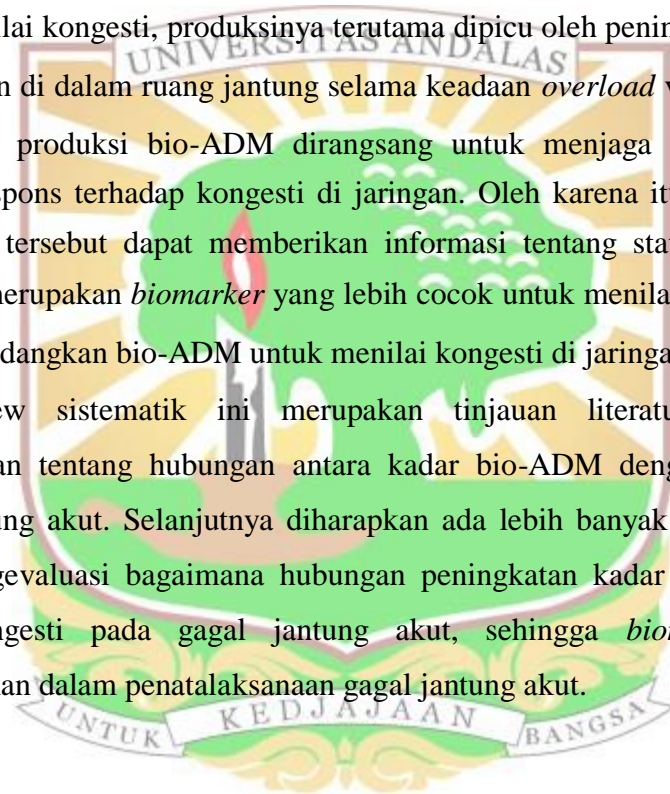
Studi yang dilakukan oleh Kremer dkk menunjukkan bahwa pada pasien dengan gagal jantung akut, kadar bio-ADM pada awal masuk RS memiliki hubungan kuat dengan tanda dan gejala kongesti. Menariknya, tingkat bio-ADM yang masih tinggi setelah 7 hari pengobatan dekongesti berhubungan dengan residual kongesti yang signifikan, sedangkan pada NT-proBNP hal ini tidak ditemukan. Penemuan ini mengisyaratkan bahwa bio-ADM dapat menjadi penanda kongesti yang memberikan informasi tambahan dibanding NT-proBNP dan mungkin bisa juga digunakan untuk memandu terapi dekongesti<sup>2</sup>. Sementara itu studi yang dilakukan ter Mateen dkk juga melakukan perbandingan hubungan bio-ADM dan NT-proBNP dengan kejadian edema. Hasilnya Bio-ADM memiliki hubungan dengan kejadian edema dengan kekuatan hubungan sedang ( $r=0,43$ ) dan lebih kuat dibandingkan hubungan antara NT-proBNP dengan edema ( $r = 0,33$ ). Hal ini sejalan dengan hasil penelitian kremer yang menunjukkan bahwa bio-ADM memang berhubungan kuat dengan kongesti, dimana kadar bio-ADM akan masih tinggi bila derajat edema masih berat. Ter Mateen juga membandingkan bio-ADM dengan 20 marker lainnya, dengan hasil Bio-ADM memiliki hubungan yang paling kuat dengan skor kongesti secara klinis.

Studi oleh Phandi dkk menemukan bahwa kombinasi kadar bio-ADM dan dosis diuretik yang lebih tinggi sebelum *discharge* berhubungan dengan risiko rehospitalisasi empat kali lebih tinggi. Kadar bio-ADM dapat membantu klinisi mendeteksi pasien yang tidak memadai *decongested*, dan jika pasien sudah menerima loop diuretik dosis optimal atau resisten terhadap terapi diuretik, penilaian ulang pengobatan mungkin diperlukan. Pada pasien ini, klinisi kemudian dapat mempertimbangkan untuk memperpanjang masa rawatan di rumah sakit dan memilih strategi pengobatan alternatif, seperti meningkatkan dosis loop diuretik loop iv, mengubah ke loop diuretik yang lain (misalnya torsemide), atau kombinasi loop diuretik dengan diuretik lainnya seperti tiazid atau antagonis aldosteron<sup>36,39</sup>.

Studi terbaru mengenai gagal jantung akut menunjukkan dekongesti yang tidak adekuat pada saat pasien dipulangkan masih merupakan masalah umum

pada pasien gagal jantung akut, dan berhubungan dengan risiko yang lebih tinggi terhadap rehospitalisasi dan mortalitas<sup>32,33,34</sup>. Selain itu, penilaian residual kongesti saat *pre discharge* masih belum optimal. Meskipun pengukuran tekanan atrium kanan dan tekanan baji kapiler paru menggunakan kateterisasi jantung dianggap sebagai standar baku, teknik ini merupakan tindakan yang invasif dan tidak digunakan secara rutin<sup>18</sup>. Penilaian non-invasif seperti JVP, edema, dan ronchi memiliki variabilitas yang cukup tinggi antar pemeriksa<sup>35</sup>. Dengan demikian, *biomarker* dirasakan penting untuk menilai kongesti karena lebih objektif dan mudah diukur. Meskipun natriuretik peptida biasanya digunakan untuk menilai kongesti, produksinya terutama dipicu oleh peningkatan peregangan dan tekanan di dalam ruang jantung selama keadaan *overload* volume cairan<sup>36,37</sup>. Sebaliknya produksi bio-ADM dirangsang untuk menjaga integritas vaskular sebagai respons terhadap kongesti di jaringan. Oleh karena itu, meskipun kedua *biomarker* tersebut dapat memberikan informasi tentang status kongesti, BNP mungkin merupakan *biomarker* yang lebih cocok untuk menilai kongesti di dalam sirkulasi sedangkan bio-ADM untuk menilai kongesti di jaringan<sup>36</sup>.

Review sistematis ini merupakan tinjauan literatur pertama yang memaparkan tentang hubungan antara kadar bio-ADM dengan kongesti pada gagal jantung akut. Selanjutnya diharapkan ada lebih banyak penelitian lainnya yang mengevaluasi bagaimana hubungan peningkatan kadar bio-ADM dengan status kongesti pada gagal jantung akut, sehingga *biomarker* ini dapat dimanfaatkan dalam penatalaksanaan gagal jantung akut.



## **BAB VI**

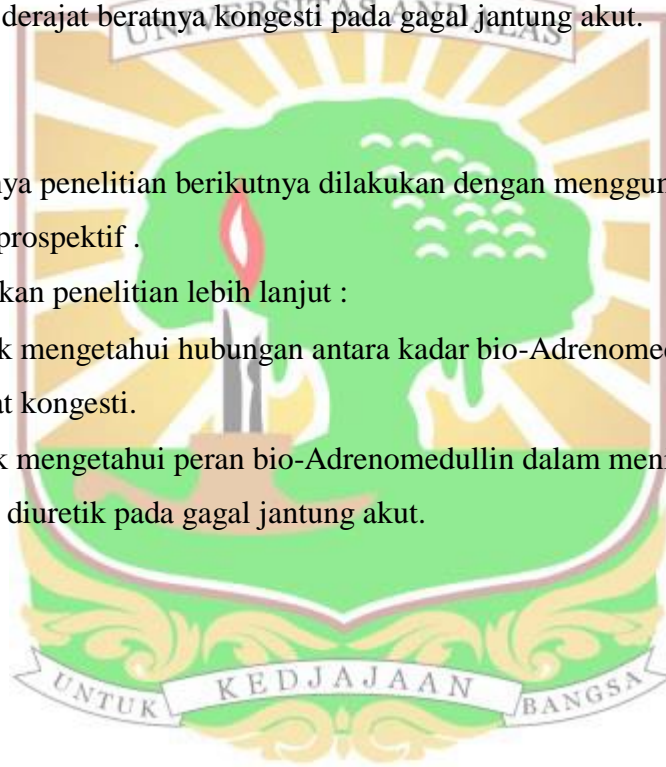
### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **6.1. Kesimpulan**

1. Penelusuran literatur pada tahap awal didapatkan 3.578 artikel. Setelah dilakukan beberapa tahap seleksi pada akhirnya didapatkan 5 studi yang semuanya menggunakan metode analitik retrospektif, dengan kualitas studi semuanya baik.
2. Kadar Bio-Adrenomedullin meningkat pada gagal jantung akut.
3. Terdapat hubungan bermakna antara peningkatan kadar Bio-Adrenomedullin dengan derajat beratnya kongesti pada gagal jantung akut.

#### **6.2. Saran**

1. Sebaiknya penelitian berikutnya dilakukan dengan menggunakan metode analitik prospektif .
2. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut :
  - a. Untuk mengetahui hubungan antara kadar bio-Adrenomedullin dengan derajat kongesti.
  - b. Untuk mengetahui peran bio-Adrenomedullin dalam menilai keberhasilan terapi diuretik pada gagal jantung akut.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Hummel A, Empen K, Door M, Felix SB. De Novo Acute Heart Failure and Acutely Decompensated Chronic Heart Failure. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112:298-310
2. Kremmer D, ter Maaten JM, Voors AA. Bio-adrenomedullin as a potential quick, reliable, and objective marker of congestion in heart failure. *European Journal of Heart Failure.* 2018 : 1-3
3. Voors AA, Kremmer Daan, Geven C, ter Maaten JM, Struck J, et al. Adrenomedullin in Heart Failure : pathophysiology and therapeutic application. *European Journal of Heart Failure.* 2019;21:163-71
4. Nishikimi T, Nakagawa Y. Adrenomedullin as a biomarker of heart failure. *Heart Failure Clin* 2017. 2007;08:1-6
5. Self WH, Storrow AB, Hartmann O, Barrett TW, Fermann GJ, et al. Plasma Bioactive adrenomedullin as a prognostic biomarker in acute heart failure. *American Journal of Emergency Medicine.* 2016;34:257-62
6. Tolppanen H, Rivas-Lasarte M, Lassus J, Sans-Rosello J, Hartmann O, et al. Adrenomedullin: a marker of impaired hemodynamics, organ dysfunction, and poor prognosis in cardiogenic shock. *Annals of Intensive Care.* 2017;7:1-10
7. Temmesfeld-Wollbrück B, Hocke AC, Suttorp N, Hippenstiel S. Adrenomedullin and endothelial barrier function. *Thromb Haemost.* 2007;98:944-51
8. Surapisitchat J, Beavo JA. Regulation of Endothelial Barrier Function by Cyclic Nucleotides: The Role of Phosphodiesterases. *Handb Exp Pharmacol.* 2011 ; (204): 193–210
9. Ter Maaten JM, Kremmer Daan, Demissei BG, Struck J, Bergmann A, et al. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new onset and worsening heart failure. *European Journal of Heart Failure.* 2019;21:732-43
10. Arrigo M, Parenica J, Ganovska E, Pavlusova M, Mebazaa A. Plasma Bioadrenomedullin is a marker of acute heart failure severity in patients with acute coronary syndrome. *IJC Heart and vasculature.* 2019;22:174-76
11. Molvin J, Jujic A, Navarin S, Melander O, Zoggoli G, et al. Bioactive adrenomedullin, Proenkephalin A and clinical outcomes in an acute heart failure setting. *Open Heart.* 2019;6:1-9
12. Ponikowsky P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland GF, Coats AJS, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal.* 2016;37:2171-83
13. Farmakis D, Parissis John, Papingiotis G, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, classification, and pathophysiology. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care.* 2018;2:1-32
14. Gheorghiade M, Filippatos GS, Felker GM. Diagnosis and Management of Acute Heart Failure Syndromes. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editor. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 8<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012:517-42



15. Felker GM, Teerlink JR. Diagnosis and Management of Acute Heart Failure. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editor. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11<sup>st</sup> Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2019:462-89
16. Arrigo M, Parissis JT, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding Acute Heart Failure: Pathophysiology and Diagnosis. *European Heart Journal Supplements*.2016;8:G11-18
17. Gheorghiade M, David D, Thomas TO, Brandimarte F, Fonarow GC, Abraham WT. Congestion Is an Important Diagnostic and Therapeutic Target in Heart Failure. *Reviews In cardiovascular Medicine*.2006;7:S11-24
18. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG, et al. Assessing and Grading Congestion in Acute Heart Failure. *European Journal of Heart Failure* (2010);12:423–433
19. Sanchez-Marteles M, Gracia JR, Lopez IG. Pathophysiology of Acute Heart Failure: A world to know. *Rev Clin Esp*.2015:1-9
20. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghiade M. Fluid Overload in Acute Heart Failure-Re-distribution and Other Mechanisms Beyond Fluid Accumulation. *European Journal of Heart Failure*.2008;10:165–69
21. Gheorghiade M, Filippatos G, Leonardo DL, Burnett J. Congestion in Acute Heart Failure Syndromes: An Essential Target of Evaluation and Treatment. *The American Journal of Medicine*.2006;119:S3–10
22. Picano E, Gargani L, Gheorghiade M. Why, when, and how to assess pulmonary congestion in heart failure: pathophysiological, clinical, and methodological implications. *Heart Fail Rev*.2009:1-11
23. Schnittler H, Taha M, Schnittler MO, Taha AA, Lindemann N, Seebach J. Actin Filament Dynamics and Endothelial Cell Junctions: the Ying and Yang Between Stabilization and Motion. *Cell Tissue Res*.2014;355:529–43
24. Siswanto. Systematic Review Sebagai Metode Penelitian untuk mensintesis Hasil-hasil Penelitian (sebuah Pengantar). *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*.2010;13:326-33
25. Fitria N. *Tinjauan Sistematis Literatur Di Bidang Kesehatan*. Padang: Andalas University Press. 2020:1-42
26. Weber J, Sachse J, Bergmann S, Sparwaber A, Struck J, Bergmann A. Sandwich Immunoassay for Bioactive Plasma Adrenomedullin. *JALM*.2017:1-12
27. Garcia-Ponce A, Paredes SC, Ochoa KFC, Schnoor M. Regulation of endothelial and epithelial barrier functions by peptide hormones of the adrenomedullin family. *Tissue Barriers*.2016;4:1-19
28. Geven C, Bergmann A, Kox M, Pickers P. Vascular Effects of Adrenomedullin and The Anti-Adrenomedullin Antibody Adrecizumab in Sepsis.2018;50:132-140
29. Moher De, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Plos Medicine*.2009;6:1-6

30. Koyama T, Koyama T, Ochoa-Callejero L, Sakurai T, Kamiyoshi A, Ichikawa-Shindo Y, Inuma N, et al. Vascular endothelial adrenomedullin-RAMP2 system is essential for vascular integrity and organ homeostasis. *Circulation*. 2013;127:842–53
31. Hirano S, Imamura T, Matsuo T, Ishiyama Y, Kato J, Kitamura K, Koiwaya Y, et al. Differential responses of circulating and tissue adrenomedullin and gene expression to volume overload. *J Card Fail* 2000;6:120–129
32. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *European Heart Journal*. 2013;34:835–43
33. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Relief and recurrence of congestion during and after hospitalization for acute heart failure: insights from Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail*. 2015;8:741–48
34. Rubio-Gracia J, Demissei BG, terMaaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Givertz MM, Bloomfield DM, Dittrich H, Damman K, Pérez-Calvo JI, Voors AA. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2018;258:185–91
35. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WH, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21:137–55
36. Phandi P, ter Maaten JM, Emmens JE, Struck J, Bergmann A, Cleland JG. Clinical value of pre-discharge bio-adrenomedullin as a marker of residual congestion and high risk of heart failure hospital readmission. *European Journal of Heart Failure*. 2019:1-9
37. Omar HR, Guglin M. A single BNP measurement in acute heart failure does not reflect the degree of congestion. *Journal of Critical Care* 2016;33:262–65
38. Jougasaki M, Wei CM, McKinley LJ, Burnett JC Jr. Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:286–89
39. Pham D, Grodin JL. Dilemmas in the dosing of heart failure drugs: titrating diuretics in chronic heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:108–112
40. Joseph SM, Cedars AM, Ewald GA, Geltman EM, Mann DL. Acute Decompensated Heart Failure : Contemporary Medical management. *Texas Heart Institute Journal*. 2009;36:510-520