

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gagal jantung merupakan sindrom kompleks yang ditandai dengan gejala (sesak nafas, bengkak pada mata kaki, dan fatigue) yang diikuti dengan tanda (peningkatan tekanan vena jugularis, ronki paru, dan edema perifer) disebabkan oleh abnormalitas struktur dan/ fungsi jantung sehingga menimbulkan penurunan isi sekuncup dan/ peningkatan tekanan intrakardiak saat istirahat atau selama aktivitas.¹

Gagal jantung dialami oleh 2-3% dari populasi umum. Prevalensi gagal jantung semakin meningkat sehingga meningkatkan risiko kematian, angka hospitalisasi, penurunan kualitas hidup, dan peningkatan biaya kesehatan. Sebanyak 50-60% dari seluruh penderita gagal jantung tergolong gagal jantung fraksi ejeksi normal (*heart failure with preserved ejection fraction/HFpEF*).²

Gagal jantung fraksi ejeksi normal adalah salah satu fenotip gagal jantung yang ditandai adanya gejala klinis gagal jantung dengan fraksi ejeksi $\geq 50\%$ dan disfungsi diastolik ventrikel kiri.³ Pedoman *European Society of Cardiology* (ESC) tahun 2016 menetapkan empat kriteria diagnostik HFpEF, yaitu adanya gejala dan tanda gagal jantung (menurut kriteria Framingham), fraksi ejeksi ventrikel kiri $\geq 50\%$, peningkatan kadar *natriuretic peptide* (*B type natriuretic peptide* (BNP) > 100 pg/mL atau *N-terminal pro-BNP* (NT-proBNP) > 300 pg/mL) serta ditemukan abnormalitas struktural (hipertrofi ventrikel kiri, pembesaran atrium kiri) dan/disfungsi diastolik.¹

Prevalensi HFpEF meningkat secara signifikan pada beberapa dekade ini sehingga meningkatkan angka morbiditas, mortalitas, dan biaya kesehatan dibandingkan gagal jantung fraksi ejeksi menurun (*heart failure with reduced ejection fraction/ HFrEF*). Pasien dengan HFpEF umumnya terjadi pada usia lanjut, predominan pada wanita dan ras kulit putih, serta memiliki faktor risiko hipertensi, diabetes melitus, dan fibrilasi atrium.⁴ Ather, *et al* (2012) pada penelitian *Ambulatory Cohort of Veterans* menunjukkan 30% laki-laki yang mengalami gagal jantung tergolong HFpEF.⁵

Pasien dengan HFpEF dibandingkan HFrEF cenderung lebih tua, ras kulit putih, dan memiliki prevalensi komorbiditas lebih tinggi seperti diabetes melitus, hipertensi, anemia, penyakit paru obstruksi kronik, obesitas, keganasan, dan gangguan psikiatri.⁵ Kejadian kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian, walaupun demikian penyebab kematian non kardiak umum terjadi pada HFpEF. Pasien HFpEF memiliki angka rehospitalisasi yang tinggi, mayoritas akibat penyebab non kardiak.⁶ Diagnosis HFpEF menjadi sulit karena pasien muncul dengan banyak komorbiditas dengan gejala menyerupai gagal jantung. Beberapa pasien dengan dugaan HFpEF tidak terbukti gagal jantung tetapi mengalami kondisi lain, seperti anemia, kelainan paru, atau depresi.⁷

Kriteria Framingham telah digunakan sebagai standar diagnosis klinis, walaupun demikian pasien sering asimtomatik hingga pada proses akhir proses patologis gagal jantung.⁸ Pedoman ESC tahun 2016 memberikan panduan dalam menegakkan diagnosis gagal jantung yaitu selain menggunakan kriteria klinis juga dibutuhkan pemeriksaan ekhokardiografi untuk memastikan gagal jantung

dan menentukan subtype fraksi ejeksi.¹

Disfungsi diastolik merupakan patogenesis utama terjadinya HFpEF. Standar baku diagnosis disfungsi diastolik adalah menggunakan kateterisasi jantung karena dapat menilai tekanan ventrikel secara langsung namun invasif dan berisiko sehingga menurunkan nilai klinis metode ini terutama pada pasien dengan komorbiditas dan pasien tidak stabil.⁹ *The American Society of Echocardiography* (ASE) dan *European Association of Echocardiography* (EAE) merekomendasikan ekhokardiografi untuk diagnosis disfungsi diastolik. Parameter yang dinilai adalah kecepatan aliran mitral (E, A, dan rasio E/A), kecepatan anular mitral (e'), rasio E/ e' , dan *left atrial maximum volume index* (LAVI). Pemeriksaan ekhokardiografi memiliki kelemahan, yaitu tergantung operator, kesalahan kalkulasi, kesulitan mendapatkan gambaran yang jelas, dan keterbatasan resolusi.⁹

Pemeriksaan *cardiac magnetic resonance* (CMR) dapat digunakan untuk mengukur fraksi volume ekstraseluler yang menunjukkan kondisi fibrosis interstitial miokardial. Fibrosis miokardial difus merupakan penyebab utama terjadinya disfungsi diastolik pada HFpEF. Pemeriksaan CMR memiliki kelemahan, yaitu kekurangan dalam transportabilitas dan biaya mahal, sehingga tidak digunakan sebagai lini pertama untuk mendeteksi disfungsi diastolik.^{10,11}

Keterbatasan pemeriksaan pencitraan membutuhkan penanda yang dapat digunakan untuk menilai fungsi jantung. Pedoman *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) tahun 2017 merekomendasikan pemeriksaan NT-proBNP untuk diagnosis dan prognosis

gagal jantung, walaupun demikian rekomendasi ini adalah untuk gagal jantung secara umum dan tidak spesifik untuk disfungsi diastolik atau HFpEF. N-terminal proBNP (NT-proBNP) umumnya digunakan untuk menilai gagal jantung karena terdapat hubungannya dengan stres dinding jantung. N-terminal proBNP telah terbukti secara cepat membedakan gagal jantung dengan penyebab lain dispnea.¹²

Penelitian Tschope, *et al* (2005) melaporkan bahwa NT-proBNP dilepaskan predominan akibat respon terhadap peregangan ventrikel sehingga sebagian besar pasien gagal jantung menunjukkan peningkatan kadar NT-proBNP. N-terminal proBNP dapat terdeteksi di plasma dan memiliki masa paruh yang lebih lama dibandingkan BNP.¹³

N-terminal proBNP merupakan biomarker yang sering digunakan untuk konfirmasi diagnosis gagal jantung pada pasien dispnea yang direkomendasikan saat ini. Peningkatan kadar NT-proBNP termasuk dalam salah satu kriteria diagnosis gagal jantung tanpa mempertimbangkan fraksi ejeksi.^{1,14} Mekanisme yang mendasari peningkatan NT-proBNP berbeda antara HFpEF dengan HFrEF. Pasien HFpEF mengalami peningkatan kadar NT-proBNP akibat tekanan pengisian ventrikel kiri pada fase diastolik dan stres dinding ventrikel kiri pada fase diastolik akhir meningkat namun kadarnya lebih rendah dibandingkan pasien HFrEF.¹⁴

N-terminal proBNP ditemukan kadar yang normal pada 55-70% pasien HFpEF.¹⁵ Kadar NT-proBNP yang normal pada HFpEF karena ketiadaan dilatasi ventrikel kiri pada HFpEF.² Penelitian Anand, *et al* (2011) menunjukkan sepertiga pasien HFpEF memiliki kadar NT-proBNP < 100 pg/mL.¹⁶ Pedoman

ESC mempertimbangkan kadar NT-proBNP > 125 pg/mL untuk diagnosis gagal jantung kronik dengan kadar yang lebih tinggi direkomendasikan untuk gagal jantung akut, yaitu > 300 pg/mL.¹

Pemeriksaan NT-proBNP kurang sensitif untuk membedakan antara pasien HFpEF dengan pasien dispnea tanpa gagal jantung karena kadar NT-proBNP banyak dipengaruhi oleh faktor kardiak dan non kardiak. Kadar NT-proBNP dapat meningkat pada keadaan fibrilasi atrium, miokarditis, sindrom koroner akut, emboli paru, disfungsi renal, dan sepsis. Hal ini menyebabkan nilai prediktif positif NT-proBNP turun dari 92% menjadi 82%.²

Konsentrasi NT-proBNP kebanyakan digunakan sebagai penanda gagal jantung dan kadarnya meningkat seiring dengan peregangan miokardial akibat *overload*. Penggunaan NT-proBNP terbatas karena kadarnya bervariasi dan tidak berhubungan dengan proses yang mendasari penyakit jantung. Pemeriksaan NT-proBNP belum terbukti bermanfaat untuk deteksi disfungsi diastolik atau membedakan tipe gagal jantung, oleh karena itu diperlukan penanda yang lebih spesifik terhadap disfungsi diastolik dan mekanisme patofisiologinya.⁷

Mekanisme yang berperan dalam terjadinya HFpEF adalah mekanisme hemodinamik (disfungsi diastolik/ hipertensi atrium kiri, disfungsi ventrikel kanan/ penyakit vaskular paru, dan ekspansi volume plasma) dan mekanisme molekuler (inflamsi mikrovaskular sistemik, abnormalitas struktur seluler (titin)/ sekstraseluler (fibrosis), dan abnormalitas fungsi kardiometabolik) akibat disfungsi endotel yang diperantarai komorbiditas.¹⁷

Inflamasi mikrovaskular dan fibrosis memainkan peran penting dalam perkembangan dan progresivitas HFpEF, namun patomekanisme ini tidak dapat dijelaskan melalui konsentrasi NT-proBNP sehingga diperlukan penanda yang dapat mendeteksi proses patologis yang berperan dalam patogenesis HFpEF.¹⁸

Disfungsi diastolik ventrikel kiri dianggap sebagai penyebab abnormalitas pada patofisiologi HFpEF sehingga identifikasi adanya kelainan tersebut merupakan salah satu dasar dari penegakan diagnosis pada tipe gagal jantung ini.⁷ Baku emas untuk menentukan disfungsi diastolik adalah pemeriksaan tekanan pengisian ventrikel kiri melalui kateterisasi jantung. Pemeriksaan ini bersifat invasif sehingga direkomendasikan pemeriksaan non invasif, seperti ekhokardiografi untuk menentukan disfungsi diastolik terutama pada pasien usia tua yang telah memiliki banyak komorbiditas.¹⁵

Gagal jantung fraksi ejeksi normal merupakan suatu sindroma heterogen yang memiliki bermacam-macam kontributor potensial yang berperan dalam proses patofisiologisnya. Fibrosis miokardial merupakan suatu komponen utama dalam proses patofisiologis tersebut yang merupakan manifestasi dari adanya peningkatan proses sintesis kolagen atau penurunan proses degradasi kolagen, proses inflamasi serta adanya stres oksidatif.¹⁵

Lopez, *et al* (2015) memaparkan 28 molekul yang berperan dalam proses fibrosis, yaitu *C-terminal propeptide of procollagen type I*, *N-terminal propeptide of procollagen type I*, *N-terminal propeptide of procollagen type III*, *C-terminal telopeptide of procollagen type I*, *matrix metalloproteinase-1*, *matrix*

*metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-3, matrix metalloproteinase-8, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, dan tissue inhibitor of metalloproteinase-4, microRNA-21, microRNA-29b, microRNA-122, microRNA-133a, microRNA-499-5p, TGF- β 1, growth differentiation factor-15, connective tissue growth factor, osteopontin, syndecan-1, syndecan-4, galectin-3, cardiotropin-1, sST2, myostatin, dan midregional ANP.*¹⁹

Di antara semua biomarker tersebut, galectin-3 potensial memberikan informasi yang mencerminkan efek integrasi antara fibrosis dan inflamasi. Galectin-3 merupakan biomarker stabil dan tidak berhubungan dengan usia, indeks massa tubuh, atau jenis kelamin, tidak menunjukkan variasi irama sirkadian dan biaya pemeriksaan murah.^{20,21}

Galectin-3 merupakan famili lektin yang berikatan dengan β galaktosida. Galectin-3 disekresi oleh makrofag yang teraktivasi dan dapat menyebabkan proliferasi miofibroblas yang menimbulkan proses fibrosis jantung. Galectin-3 terkait dengan terjadinya remodeling konsentris ventrikel kiri melalui proses fibrosis.^{22,23} Penelitian Edelmann, *et al* (2014) menunjukkan peningkatan galectin-3 plasma berhubungan dengan luaran yang buruk dan sebagai prediktor independen mortalitas pasien HFpEF.²⁴ Penelitian Liu, *et al* (2017) menunjukkan kadar galectin-3 serum berhubungan dengan derajat fibrosis miokardial dan memprediksi rehospitalisasi serta mortalitas HFpEF. Galectin-3 merupakan penanda yang baik untuk deteksi remodeling jantung awal pada pasien tanpa gagal jantung²⁵

Wu, *et al* (2015) menunjukkan kadar galectin-3 serum berhubungan dengan parameter fungsi diastolik pada ekhokardiografi yang sebanding dengan

beratnya fibrosis jantung, terutama pada HFpEF stadium lanjut. Peningkatan galectin-3 ditemukan signifikan bahkan hanya pada peningkatan ringan tekanan darah pada binatang coba atau peregangan jangka pendek. Hasil ini memperkuat hipotesis bahwa kardiomyosit dapat merespon terhadap stimulus peningkatan tekanan darah atau perubahan beban tekanan dengan mensekresikan galectin-3. Galectin-3 menunjukkan faktor independen disfungsi diastolik jantung. Hubungan antara fungsi diastolik jantung dan galectin-3 sangat kuat dibandingkan NT-proBNP.²⁶

de Boer, *et al* (2011) melakukan penelitian kohort terhadap pasien gagal jantung, menunjukkan bahwa kadar galectin-3 merupakan penanda independen luaran pasien gagal jantung. Galectin-3 berguna untuk deteksi dini, stratifikasi risiko, dan target terapi pada HFpEF.²⁷ Saat ini, pedoman ACC/AHA tahun 2017 telah memasukkan galectin-3 sebagai stratifikasi risiko pada pasien gagal jantung dengan rekomendasi IIb.¹²

Penjelasan mengenai galectin-3 serum, berbagai faktor inflamasi yang terlibat dalam pelepasan galectin-3 ke sirkulasi perifer, serta hubungannya dalam patofisiologi gagal jantung fraksi ejeksi normal banyak ditemukan.²⁸ Peningkatan kadar galectin-3 serum adalah akibat dari inflamasi sistemik yang meningkatkan aktivitas profibrotik yang saat ini merupakan bagian penting dalam patogenesis perkembangan gagal jantung fraksi ejeksi normal. Peningkatan kadar galectin-3 serum akan mendahului pelepasan NT-proBNP ke sirkulasi dalam perannya pada patogenesis HFpEF ini. Proses peningkatan galectin-3 serum ini akan terus terjadi selama faktor risiko yang mencetuskan inflamasi sistemik tidak terkendali. Keadaan ini harus diwaspadai sebagai bagian dari perkembangan gagal jantung

fraksi ejeksi normal pada pasien dengan faktor risiko^{29,30}

Berdasarkan latar belakang diatas, kami ingin meneliti “Perbedaan Kadar Galectin-3 Serum dan *N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide* (NT-proBNP) Serum pada Gagal Jantung Fraksi Ejeksi Normal dengan Tanpa Gagal Jantung serta Korelasi antara keduanya pada Gagal Jantung Fraksi Ejeksi Normal”.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perbedaan kadar galectin-3 serum dan NT-proBNP serum pada gagal jantung fraksi ejeksi normal dengan tanpa gagal jantung serta korelasi antara keduanya pada gagal jantung fraksi ejeksi normal?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum:

Mengetahui perbedaan kadar galectin-3 serum dan NT-proBNP serum pada gagal jantung fraksi ejeksi normal dengan tanpa gagal jantung serta korelasi antara keduanya pada gagal jantung fraksi ejeksi normal.

Tujuan Khusus:

1. Mengetahui rerata kadar galectin-3 serum pada gagal jantung fraksi ejeksi normal.
2. Mengetahui rerata kadar galectin-3 serum pada tanpa gagal jantung.
3. Mengetahui rerata kadar NT-proBNP serum pada gagal jantung fraksi ejeksi normal.
4. Mengetahui rerata kadar NT-proBNP serum pada pasien tanpa gagal

jantung.

5. Mengetahui perbedaan kadar galectin-3 serum pada gagal jantung fraksi ejeksi normal dengan tanpa gagal jantung.
6. Mengetahui perbedaan kadar NT-proBNP serum pada gagal jantung fraksi ejeksi normal dengan tanpa gagal jantung.
7. Mengetahui korelasi antara kadar galectin-3 serum dan NT-proBNP serum pada gagal jantung fraksi ejeksi normal.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dan pengembangan ilmu pengetahuan tentang perbedaan kadar galectin-3 serum dan NT- proBNP serum pada gagal jantung fraksi ejeksi normal dengan tanpa gagal jantung serta korelasi antara keduanya pada gagal jantung fraksi ejeksi normal.

2. Manfaat untuk praktisi

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat perihal kemungkinan penggunaan galectin-3 serum sebagai modalitas deteksi dini dan diagnosis gagal jantung fraksi ejeksi normal.

3. Manfaat untuk kepentingan masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pelayanan yang lebih rasional dan mendeteksi lebih dini gagal jantung fraksi ejeksi normal melalui penilaian galectin-3 serum.

