

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gagal jantung merupakan suatu sindroma klinis yang cukup kompleks yang disebabkan oleh adanya gangguan struktural atau gangguan fungsional terhadap proses pengisian ventrikel atau terhadap proses pemompaan darah. Kondisi patologis berupa gangguan struktural atau fungsional pada jantung tersebut akan menyebabkan kegagalan dalam mengirimkan oksigen dalam jumlah yang sesuai dengan yang dibutuhkan oleh metabolisme jaringan. Manifestasi utama dari gagal jantung adalah timbulnya sesak napas dan kelelahan yang menyebabkan keterbatasan toleransi dalam aktivitas fisik serta menimbulkan retensi cairan yang dapat menyebabkan kongestif pulmonal maupun kongestif splanknik serta dapat menyebabkan timbulnya edema perifer. (Mc Murray *et al.*, 2012; Yancy *et al.*, 2013; Mann DL, 2015)

Gagal jantung dapat diklasifikasikan berdasarkan beberapa terminologi. Salah satunya adalah terminologi gagal jantung berdasarkan pengukuran fraksi ejeksi (*Ejection fraction/ EF*) ventrikel kiri. Klasifikasi gagal jantung berdasarkan pengukuran EF ventrikel kiri terbagi menjadi dua kelompok besar yaitu kelompok gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun (*Heart failure with reduced EF/ HFrEF*) dan kelompok gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal atau mendekati normal (*Heart failure with preserved EF/ HFpEF*). (Lanuzzi JL and Mann DL, 2015; Yancy *et al.*, 2013)

Data terbaru menunjukkan bahwa lebih dari 50 % pasien gagal jantung ternyata merupakan kelompok pasien HFpEF. Proporsi relatif pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal dibanding pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun (HFrEF) selama dekade terakhir ini terus mengalami peningkatan, sehingga perlu mendapat perhatian khusus. (Mc Murray *et al.*, 2012; de Boer *et al.*, 2013)

HFpEF 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, adanya proses inflamasi serta adanya stres oksidatif. (Zile MR and Brutsaert DL. 2002; de Boer *et al.*, 2013)

Penegakan diagnosis serta penatalaksanaan HFpEF saat ini masih menjadi tantangan tersendiri dimana pada saat ini belum ada terapi farmakologis untuk HFpEF yang terbukti mampu menurunkan morbiditas maupun mortalitasnya. Penegakan diagnosis HFpEF pun kadang-kadang menjadi sulit karena gejala dan tanda yang timbul pada HFpEF hampir serupa dengan penyakit lain seperti pada penyakit paru, anemia dan lain-lain. (de Boer *et al.*, 2013)

Penegakan diagnosis HFpEF pada saat ini masih mengandalkan pemeriksaan ekhokardiografi untuk mengetahui ada tidaknya disfungsi diastolik. Pemeriksaan penanda biologis (*biomarker*) yaitu NT-proBNP (*N-terminal pro brain natriuretic peptide*) dan pemeriksaan tambahan pada ekhokardiografi seperti pengukuran indeks dimensi atrium kiri, pengukuran parameter relaksasi miokard dan lain-lain kadang-kadang perlu dilakukan apabila nilai parameter disfungsi diastolik menunjukkan angka yang meragukan. Penanda biologis spesifik untuk HFpEF saat ini masih belum banyak diidentifikasi, sehingga diperlukan penelitian-penelitian *biomarker* yang berpotensi meningkatkan spesifitas penegakan diagnosis HFpEF, salah satunya adalah pemeriksaan galektin-3 pada plasma atau serum. (Mc Murray *et al.*, 2012; Zile MR and Brutsaert DL. 2002; de Boer *et al.*, 2013)

Galektin-3 merupakan suatu penanda adanya fibrosis miokardial dan dapat memperantarai terjadinya proses inflamasi vaskular yang dipicu oleh aldosterone serta proses fibrosis. Penelitian sebelumnya yang dilakukan pada tikus menunjukkan bahwa adanya ekspresi galektin-3 yang berlebihan menyebabkan terjadinya fibrosis kardiak. Galektin-3 merupakan suatu lektin yang tergabung dalam famili lektin pengikat β -galaktosida (*β -galactoside-binding lectins*). Galektin-3 disekresi oleh makrofag yang teraktivasi dan dapat menyebabkan proliferasi miofibroblas yang menimbulkan proses fibrosis kardiak. *Henderson et al* dalam penelitiannya juga membuktikan bahwa makrofag mengandung galektin-3 yang berlimpah yang berlokasi di sitoplasma dan nukleusnya, dan pada percobaan

tersebut makrofag-makrofag tadi mampu mengekskresikan galektin-3 dalam jumlah yang cukup ke supernatan pada kultur sel yang menunjukkan suatu lokasi yang setara dengan ruang ekstraseluler. (de Boer *et al.*, 2013; Mohammed LA *et al.*, 2014)

Penelitian yang lain menunjukkan bahwa infiltrasi makrofag dalam jumlah yang cukup signifikan ditemukan dalam jaringan jantung yang mengalami hipertrofi seperti halnya pada miokarditis aktif, dan galektin-3 ditemukan dalam jaringan jantung yang hipertrofi tersebut. Penelitian-penelitian diatas serta data-data dari beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa galektin-3 memiliki potensi untuk menjadi biomarker maupun memiliki nilai prognostik pada pasien HFpEF sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut kaitan antara kadar galektin-3 serum dengan proses disfungsi diastolik yang menjadi dasar kelainan patologis utama pada HFpEF yang parameternya dapat ditunjukkan lewat modalitas ekhokardiografi. (de Boer *et al.*, 2013; Mohammed LA *et al.*, 2014)

Modalitas pencitraan memiliki peran yang cukup penting dalam penegakan diagnosis dan pemanduan dalam penatalaksanaan gagal jantung. Diantara beberapa modalitas pencitraan yang tersedia saat ini maka ekhokardiografi merupakan metode yang terpilih untuk digunakan pada pasien-pasien dengan kecurigaan gagal jantung oleh karena alasan akurasi, ketersediaan termasuk kemampuan portabilitasnya, alasan keamanan dan juga alasan biaya apabila dibandingkan dengan modalitas pencitraan yang lain. (Yu L and de Boer RA, 2012; Seferovic JP *et al.*, 2014)

Disfungsi diastolik LV dianggap sebagai penyebab abnormalitas pada patofisiologi HFpEF sehingga identifikasi adanya kelainan tersebut merupakan dasar dari penegakan diagnosis pada tipe gagal jantung ini. Tidak ada parameter ekhokardiografi tunggal yang cukup akurat serta dapat diulang-ulang dengan tepat yang dapat digunakan untuk mengakkan diagnosis disfungsi diastolik LV. Oleh karena itu diperlukan suatu pemeriksaan ekhokardiografi yang komprehensif yang meliputi semua komponen pemeriksaan dua dimensional dan data pemeriksaan *Doppler* yang relevan. (Mc Murray *et al.*, 2012)

Pemeriksaan *tissue Doppler imaging* (TDI) pada annulus mitral menunjukkan kecepatan aliran pada awal diastolik (e') yang menggambarkan kondisi relaksasi miokardial. Rasio E/e' berkorelasi dengan tekanan pengisian ventrikel kiri, sehingga bukti adanya disfungsi diastolik LV dari ekhokardiografi dapat ditunjukkan dari penurunan nilai e' atau peningkatan rasio E/e' atau suatu kombinasi dari parameter-parameter tersebut. Ditemukannya abnormalitas pada minimal dua kali pengukuran pada waktu yang berbeda atau didapatkan adanya atrial fibrilasi, meningkatkan kemungkinan tegaknya diagnosis disfungsi diastolik LV. (Nagueh SF *et al.*, 2009)

Penelitian galektin-3 pada HFpEF tidak sebanyak seperti yang dilakukan pada HFrEF. Salah satu penelitian dengan sampel besar yang menghubungkan antara galektin-3 dengan HFpEF adalah studi *COACH (Coordinating Study Evaluating Outcomes Of Advising And Counseling In Heart Failure)*. Suatu substudi dari *PRIDE study (the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department)* menunjukkan adanya korelasi antara kadar galektin-3 dengan parameter disfungsi diastolik pada ekhokardiografi termasuk rasio E/e' , namun populasi penelitian ini dilakukan pada pasien gagal jantung akut tanpa memperhatikan jenis gagal jantung HFpEF atau HFrEF. (de Boer *et al.*, 2013; Knight B *et al.*, 2013) Penelitian-penelitian yang menghubungkan antara galektin-3 dengan rasio E/e' suatu parameter fungsi diastolik pada pemeriksaan ekhokardiografi pada populasi khusus HFpEF baik di dalam maupun di luar negeri saat ini belum didapatkan, sehingga penelitian untuk mengetahui hubungan antara kedua variabel tersebut perlu untuk dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar galektin-3 serum dengan parameter ekhokardiografi fungsi diastolik ventrikel kiri (rasio E/e') pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan adanya korelasi antara kadar galektin-3 serum dengan parameter ekhokardiografi fungsi diastolik ventrikel kiri (rasio E/e') pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar galektin-3 serum pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal.
2. Mengetahui adanya potensi galektin-3 serum untuk menjadi biomarker terhadap adanya disfungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Meningkatkan pengetahuan tentang peran galektin-3 sebagai penanda biologis/ biomarker pada gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal.
2. Meningkatkan pengetahuan tentang rasio E/e' sebagai salah satu parameter fungsi diastolik ventrikel kiri pada pemeriksaan ekhokardiografi transtorakal.
3. Meningkatkan pengetahuan tentang gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal sehingga dapat memberikan penegakan diagnosis dan penatalaksanaan yang lebih sesuai dan lebih tepat.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Membantu menegakkan diagnosis gagal jantung fraksi ejeksi normal lewat pemeriksaan penunjang laboratorium dengan pemeriksaan galektin-3 serum.
2. Memberikan informasi tentang peran galektin-3 pada gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal yang dapat digunakan sebagai landasan bagi penelitian selanjutnya.