

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. *Congestive Heart Failure*

a. Definisi

Definisi *congestive heart failure* adalah kondisi patologis dimana jantung tidak mampu untuk memompa darah pada jumlah yang sepadan dengan kebutuhan metabolisme jaringan, sehingga dara menumpuk abnormal pada suatu bagian tubuh (Dorland, 2009).

b. Klasifikasi

Klasifikasi berdasarkan keparahannya menurut *American Heart Association* (AHA):

Stage A : pasien memiliki resiko tinggi menderita CHF, tetapi tidak ditemukan kelainan struktural ataupun gejala-gejala CHF

Stage B : ditemukan kelainan struktural, tetapi tidak ada gejala CHF

Stage C : ditemukan kelainan struktural disertai gejala-gejala CHF

Stage D : pasien memiliki CHF yang sulit disembuhkan, sehingga membutuhkan intervensi khusus

c. Etiologi

1. *Underlying causes*: berbagai hal yang menyebabkan peningkatan beban hemodinamik, mengganggu kerja *myocard*, atau insufisiensi *coroner*. Beberapa contohnya:

- a. Hipertensi (Lee & Gona, 2009)
- b. Penyakit katup jantung (Lee & Gona, 2009)
- c. DM (Lee & Chan, 2010)
- d. *Cardiomyopathy* (Sliwa, et al., 2010)
- e. Anemia (Groenveld, Januzzi, & Damman, 2008)
- f. Hipertensi pulmonal (Marco Guazzi, 2011)
- g. Penyakit jantung *coroner* (Shlipak, Chertow, & Whooley, 2007)

2. *Precipitating causes*: berbagai hal yang membuat keadaan *compensasio cordis* stabil berkembang menjadi CHF. Beberapa contohnya:

- a. Anemia berat (Groenveld, Januzzi, & Damman, 2008)
- b. *Thyrotoxicosis* (Dahl, Danzi, & Klein, 2008)

- c. *Myxedema* (Zaya, Phan, & Schwarz, 2012)
- d. Polisitemia vera (Arisanti., Yuliwansyah, & Hanif, 2015)
- e. *Cor pulmonale* (Haddad, Doyle, & Murphy, 2008)

d. Patogenesis

1) Disfungsi Sistolik

Peningkatan beban jantung menyebabkan *myocyte* pada jaringan *myocard* mengalami berbagai perubahan di tingkat gen, yaitu:

1. Penurunan fungsi *sarcoplasmic reticulum* Ca^{2+} *adenosine triphosphatase* (SERCA2A). Hal ini mengakibatkan penurunan *uptake* kalsium ke *sarcoplasmic reticulum* (SR)
2. Hiperfosforilasi dari reseptor ryanodine. Hal ini menyebabkan kalsium bocor, keluar dari SR
3. Peningkatan *myocytolysis*
4. Gangguan pada hubungan antara sarkomer dengan matriks ekstraseluler

Semua hal tersebut menyebabkan kemampuan *myocyte* untuk berkontraksi melemah, sehingga fungsi sistolik ventrikel kiri terganggu (Mann & Bristow, 2005).

2) **Disfungsi Diastolik**

Relaksasi *myocard* merupakan proses yang membutuhkan ATP. ATP pada jantung diatur oleh SERCA2A. Padahal, sebelumnya telah dijelaskan bahwa perubahan di tingkat gen menyebabkan penurunan fungsi SERCA2A. Akibatnya konsentrasi ATP berkurang. Kondisi ini menyebabkan relaksasi *myocard* menjadi terhambat dan akhirnya fungsi diastolik terganggu (Kawase & Ly, 2008).

Selain itu disfungsi diastolik juga terjadi akibat *myocard* yang bertambah kaku. Kekakuan ini disebabkan oleh hipertrofi jantung dan peningkatan jumlah kolagen di jaringan *myocard*. Ventrikel yang kaku menyebabkan fungsi diastolik menjadi terganggu (Mann & Bristow, 2005).

3) ***Left Ventricular Remodeling***

Ventricular remodeling merujuk pada suatu perubahan massa, volume, bentuk, atau komposisi dari *myocard* ventrikel kiri disebabkan lesi pada jantung dan/atau kondisi hemodinamik yang abnormal. *LV remodeling* terjadi akibat peningkatan beban kerja jantung yang berlangsung dalam suatu kurun waktu tertentu. Sebagai kompensasi dari peningkatan beban kerja jantung ini, *myocard* akan menebal. Bila penebalan *myocard* tidak cukup untuk mengkompensasi beban kerja jantung, maka pada akhirnya ventrikel kiri akan berdilatasi,

menyebabkan *myocard* yang awalnya tebal menjadi merenggang. Hal ini menyebabkan kontraksi *myocard* melemah, menciptakan suatu kondisi yang disebut *afterload mismatch* dan akhirnya menurunkan volume sekuncup (Harrison, 2012).

e. Manifestasi Klinis

1. *Fatigue* disebabkan rendahnya *cardiac output* (Lam, Lyass, & Kraigher-Krainer, 2011)
2. Napas cepat dan dangkal disebabkan kongesti paru dengan akumulasi cairan di interstisial (Lindenfeld & Albert, 2010)
3. *Orthopnea*, yaitu *dyspnea* yang terjadi pada saat pasien berbaring. *Orthopnea* disebabkan oleh perpindahan cairan dari sirkulasi *splanchnic* dan ekstremitas bawah menuju ke sirkulasi sentral ketika pasien berbaring. Peningkatan cairan di sirkulasi sentral akan meningkatkan tekanan kapiler paru dan akhirnya kongesti bertambah parah. Keluhan *orthopnea* dapat berkurang bila pasien duduk (Lindenfeld & Albert, 2010)
4. Batuk pada malam hari dengan mekanisme yang sama dengan *orthopnea*
5. *Paroxysmal Nocturnal Dyspnea* (PND), yaitu serangan akut berupa sesak napas dan batuk yang sampai membangunkan pasien dari tidur malamnya. PND kemungkinan terjadi akibat peningkatan tekanan pada arteri bronkus, sehingga resistensi

bronkus meningkat dan udara sulit lewat. Perubahan posisi menjadi duduk tidak mengurangi sesak napas dan batuk (Lindenfeld & Albert, 2010)

6. Tekanan sistolik bisa normal bisa tinggi pada *congestive heart failure* stadium awal, namun akan menurun pada stadium akhir karena disfungsi ventrikel kiri
7. *Sinus tachycardia* disebabkan peningkatan aktivitas *adrenergic* (Peacock & Fonarow, 2008)
8. Vasokonstriksi perifer (ditandai oleh akral dingin dan sianosis) disebabkan peningkatan aktivitas *adrenergic* (Harrison, 2012)
9. *Abdominojugular reflux*, yaitu peningkatan tekanan vena jugularis setelah abdomen kuadran kanan atas ditekan selama 1 menit (Harrison, 2012)
10. *Crackles* pada auskultasi paru disebabkan adanya cairan pada alveolus (Dumitru, 2016)
11. Efusi pleura disebabkan peningkatan tekanan hidrostatis pada kapiler pleura (Dumitru, 2016)
12. Kardiomegali diikuti pergeseran *ictus cordis* (Dumitru, 2016)
13. *Gallop S3* pada *apex* karena ventrikel kiri berdilatasi, sehingga penutupan katup aorta lebih lambat daripada penutupan katup pulmonal
14. Murmur dari regurgitasi mitral dan tricuspid (Dumitru, 2016)

15. Kongesti hepar yang ditandai dengan *hepatomegaly*. Kongesti terjadi akibat peningkatan tekanan hidrostatik di *vena cava inferior* (Lam, Lyass, & Kraigher-Krainer, 2011)
16. Edema perifer akibat peningkatan tekanan hidrostatik di *vena cava inferior* (Lam, Lyass, & Kraigher-Krainer, 2011)

f. Kriteria Diagnosis Framingham

Menurut kriteria Framingham, diagnosis CHF dapat ditegakkan bila ditemukan 2 kriteria mayor atau 1 kriteria mayor dengan 2 kriteria minor.

Kriteria mayor:

1. *Paroxysmal nocturnal dyspnea* atau *orthopnea*
2. Distensi vena leher
3. *Rales* pada auscultasi paru
4. *Radiographic cardiomegaly*
5. Edema paru akut
6. *S3 gallop*
7. Peningkatan tekanan vena jugularis
8. *Hepatojugular reflux*

Kriteria minor:

1. Edema kedua kaki
2. *Dyspnea*

3. Hepatomegali
4. Efusi pleura
5. Takikardi

g. Prognosis

Secara umum, mortalitas pasien *congestive heart failure* adalah 10,4% dalam 30 hari, 22% dalam 1 tahun, dan 42,3% dalam 5 tahun (Roger, Go, & Lloyd-Jones, 2011).

2. Chronic Kidney Disease (CKD)

a. Definisi

Chronic Kidney Disease (CKD) merupakan istilah yang digunakan untuk menyatakan penurunan fungsi ginjal secara keseluruhan, mulai dari tingkat keparahan ringan sampai kegagalan total (Dorland, 2009).

b. Kriteria Diagnosis

Berikut adalah kriteria diagnosis CKD berdasarkan KDIGO (2013):

1. Kerusakan ginjal > 3 bulan, berupa kelainan structural atau fungsional, dengan atau tanpa penurunan LFG, dengan manifestasi:
 - a. Kelainan patologis.

- b. Terdapat tanda kelainan ginjal.
- 2. LFG < 60 ml/menit/1,73 m² selama 3 bulan dengan atau tanpa bukti kerusakan ginjal.

c. Staging

Tabel 1. Staging chronic kidney disease berdasarkan kriteria KDIGO 2013

Berdasarkan Derajat Penyakit	Berdasarkan Etiologi
1. Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat (≥ 90)	1. Penyakit ginjal diabetes
2. LFG menurun ringan (60-89)	2. Penyakit ginjal non diabetes
3. LFG menurun sedang (30-59)	3. Penyakit pada transplantasi
4. LFG menurun berat (15-29)	
5. Gagal ginjal (<15 atau dialysis)	

d. Etiologi

Berbagai etiologi dari CKD (Harrison, 2012):

- 1. Nefropati diabetikum
- 2. Hipertensi primer
- 3. Berbagai jenis penyakit glomerulus
- 4. Berbagai jenis penyakit tubulointerstisial
- 5. Berbagai jenis obstruksi saluran kemih
- 6. Berbagai jenis kelainan kongenital pada ginjal

e. Patofisiologi

Ginjal normal terdiri dari sekitar 1 juta nefron yang masing-masing berkontribusi dalam nilai total laju filtrasi glomerulus (LFG). Pada terjadi kerusakan pada beberapa nefron, ginjal akan berusaha mengkompensasi dengan cara meningkatkan filtrasi pada nefron-nefron yang tersisa, mengakibatkan nefron yang tersisa tersebut mengalami hipertrofi. Kompensasi ini dilakukan agar LFG tetap berada pada nilai normalnya. Ketika jumlah nefron yang rusak sudah terlalu banyak, maka LFG akan turun. Ketika LFG berkurang sampai 50% dari nilai normalnya, konsentrasi urea dan kreatinin pada plasma akan mulai meningkat meskipun mungkin masih di batas normalnya (Price & Wilson, 2002).

1) Hiperkalemia

Walaupun ginjal telah mengalami penurunan fungsi, kemampuannya untuk menjaga ekskresi kalium agar mendekati nilai normal masih bisa dilakukan selama sekresi aldosteron tetap terjaga. Aldosteron akan meningkatkan ekskresi kalium melalui saluran pencernaan, dan tetap menjaga ekskresi kalium di saluran kemih. Hiperkalemia biasanya terjadi ketika nilai LFG berada di bawah 20 ml/menit/1,73 m². Pada tahap ini, kemampuan ginjal untuk mengekskresikan kalium sudah sangat berkurang, sehingga konsentrasi kalium di dalam darah menjadi tinggi (Einhorn, et al., 2009).

2) Asidosis Metabolik

Pada kondisi CKD, ginjal tidak dapat memproduksi amonia di *tubulus proximal*. Padahal amonia berfungsi untuk mengikat asam endogen (H^+) dan akhirnya dikeluarkan melalui urin. Tanpa adanya amonia, H^+ tidak dapat diekskresikan. Tingginya konsentrasi H^+ dalam darah menyebabkan asidosis metabolik (Goraya, et al., 2013).

Asidosis metabolik menyebabkan kerusakan pada keseimbangan protein, menyebabkan terjadinya:

1. Keseimbangan nitrogen negatif
2. Peningkatan degradasi protein
3. Peningkatan oksidasi asam amino esensial
4. Penurunan sintesis albumin

3) Gangguan Keseimbangan Natrium dan Air

Ketika nilai LFG berada di bawah $10 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$, kemampuan ginjal untuk mengekskresikan air, baik yang terikat dengan natrium maupun yang bebas, menurun, sehingga jumlah air di dalam tubuh menjadi terlalu banyak. Apabila dibiarkan, kondisi ini dapat berkembang menjadi edema perifer, edema paru, dan hipertensi (Price & Wilson, 2002).

4) Anemia

Penurunan kemampuan ginjal untuk mensintesis *erythropoietin* endogen menyebabkan produksi eritrosit berkurang, sehingga terjadi anemia *normocytic normochromic*. Seiring dengan bertambahnya kerusakan ginjal, anemia juga akan bertambah parah (Fukuma, Yamaguchi, & Hashimoto, 2012).

5) Hiperfosfatemia dan Hipokalsemia

Pada saat memasuki gagal ginjal tahap 4-5, ginjal tidak mampu mengekskresikan fosfat, sehingga konsentrasi fosfat di dalam darah meningkat hingga melebihi batas normal (hiperfosfatemia). Konsentrasi fosfat yang tinggi di dalam darah menyebabkan kemampuan renal untuk mengubah vitamin D menjadi *calcitriol* menurun, sehingga konsentrasi *calcitriol* di dalam darah menjadi rendah. Tanpa *calcitriol*, absorpsi kalsium dari saluran pencernaan akan menurun, sehingga terjadi hipokalsemia (Hruska, et al., 2008).

f. Tanda dan Gejala

Pasien gagal ginjal pada tahap 1-3 umumnya tidak bergejala. Tanda dan gejala akan muncul pada saat memasuki tahap 4-5. Tanda dan gejala tersebut diantaranya (Arora, 2015):

1. Uremia dan berbagai manifestasi klinisnya, seperti mual, muntah, *malaise*, *pruritus*
2. Asidosis metabolik diikuti gangguan metabolisme protein, ditandai oleh pengecilan massa otot dan otot mudah lelah
3. Edema perifer
4. Edema paru dan hipertensi
5. Anemia

g. Prognosis

Mortalitas pasien CKD 56% lebih tinggi daripada pasien yang tidak menderita CKD. Pada pasien CKD tahap 4-5, mortalitas menjadi 76% lebih besar daripada pasien yang tidak menderita CKD. Mortalitas tertinggi terjadi pada 6 bulan pertama menjalani *dialysis*. *Five year survival rate* di USA pada pasien CKD yang menjalani dialisa rutin adalah 35% untuk yang tidak diabetes dan 25% untuk pasien yang diabetes (USRDS, 2012).

3. *Erythropoietin* Endogen

Erythropoietin merupakan suatu glikoprotein dengan berat 34 kDa yang terdiri dari 166 unit asam amino. Pada orang dewasa, mayoritas *erythropoietin* disintesis oleh sel interstisial di kapiler

peritubular pada korteks ginjal dan sebagian di hepar. Setelah disintesis di ginjal, *erythropoietin* akan masuk ke aliran darah, menuju ke sumsum tulang, dan akhirnya berinteraksi dengan reseptor *erythropoietin* (EpoR) di permukaan *progenitor* sel darah merah (Westenbrink, et al., 2010). *Progenitor* sel darah merah ada dua, yaitu:

1. *Burst-forming unit erythroid* (BFU-E) menyebabkan proliferasi dan diferensiasi tahap awal
2. *Colony-forming unit erythroid* (CFU-E) menyebabkan proliferasi dan diferensiasi tahap lanjut

Waktu paruh *erythropoietin* endogen di dalam darah hanya sekitar 5 jam karena *erythropoietin* sangat mudah mengalami glikolisis. Sifatnya yang tidak tahan terhadap glikolisis inilah yang nantinya akan dimanipulasi pada saat produksi *erythropoiesis-stimulating agent* (Lundby & Achman-Andersen, 2008).

Pada kondisi normal, konsentrasi *erythropoietin* endogen di dalam darah cenderung rendah, sekitar 10 mU/ml. Pada kondisi hipoksia, sintesis *erythropoietin* endogen akan meningkat hingga konsentrasinya mencapai 10.000 mU/ml (Harrison, 2012).

4. *Erythropoiesis-Stimulating Agent* (ESA)

ESA adalah kelompok obat yang bekerja menyerupai *erythropoietin* endogen. Setelah masuk ke aliran darah, ESA akan

berikatan dengan *erythropoietin receptor* yang terletak di permukaan sel *progenitor eritroid* pada sumsum tulang. Ikatan ini akan memacu proliferasi sel *progenitor eritroid* menjadi eritrosit, sehingga jumlah eritrosit meningkat (Lundby & Achman-Andersen, 2008).

a. Epoetin Alfa

Epoetin alfa adalah *erythropoietin* yang diproduksi dengan cara kultur pada sel mamalia menggunakan teknik DNA rekombinan.

Dosis: 50-100 unit/kg secara IV 3 kali seminggu. Ketika konsentrasi hemoglobin telah mencapai > 10 g/dl, dosis harus dikurangi atau bahkan dihentikan pemberiannya karena pemberian epoetin alfa pada pasien dengan konsentrasi hemoglobin > 10 g/dl akan meningkatkan resiko kematian (Bradbury, Wang, & Critchlow, 2008).

Penggunaan klinis:

1. Anemia pada penyakit ginjal kronis stage 3-5.
2. Anemia akibat *chemotherapy* pada pasien kanker.

Efek samping:

1. *Pyrexia*
2. Mual-muntah
3. Hipertensi dan penyakit kardiovaskular lainnya
4. Batuk

5. *Pruritus*
6. *Arthralgia*

Interaksi obat:

1. Dengan lenalidomide akan meningkatkan resiko *thrombosis*
2. Dengan cyclosporine akan meningkatkan resiko hipertensi
3. Dengan ACE inhibitor akan mengganggu hematopoiesis, sehingga sintesis *erythropoietin* endogen berkurang

b. Darbepoetin Alfa

Erythropoiesis-stimulating agent dengan tambahan *sialic acid* untuk meningkatkan stabilitas, sehingga waktu paruhnya lebih lama daripada epoetin alfa (Pfeffer, et al., 2009).

Dosis: 0,75 mcg/kg tiap 2 minggu secara IV. Ketika konsentrasi hemoglobin telah mencapai > 10 g/dl, dosis harus dikurangi atau bahkan dihentikan pemberiannya karena menurut (Bradbury, Wang, & Critchlow, 2008), pemberian darbepoetin alfa pada pasien dengan konsentrasi hemoglobin > 10 g/dl akan meningkatkan resiko kematian.

Penggunaan klinis:

1. Anemia pada penyakit ginjal kronis stage 3-5.

2. Anemia akibat *chemotherapy* pada pasien kanker.

Efek samping:

1. *Fatigue*
2. Diare
3. Edema tungkai
4. Demam
5. *Arthralgia*

Interaksi obat:

1. Dengan lenalidomide akan meningkatkan resiko *thrombosis*
2. Dengan cyclosporine akan meningkatkan resiko hipertensi
3. Dengan ACE inhibitor akan mengganggu hematopoiesis, sehingga sintesis *erythropoietin* endogen berkurang

5. Efek ESA terhadap Sistem Kardiovaskular

Penggunaan ESA dalam jangka waktu lama memiliki berbagai efek terhadap sistem kardiovaskular, yaitu:

1. Efek toksik secara langsung dari ESA yang merusak endotel (Veldhuisen, 2010)
2. Peningkatan *erythropoiesis* menyebabkan jumlah eritrosit meningkat, sehingga viskositas darah meningkat, dan akhirnya beban jantung bertambah (Jeong, 2010)

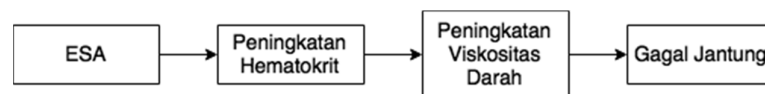
3. Peningkatan fungsi platelet, sehingga beresiko terbentuk *thrombus* di arteri koroner (Beverborg, Waal, & Klip, 2015)

a. Mekanisme Patogenesis CHF Akibat Terapi ESA

Ada 2 mekanisme patogenesis terapi ESA dapat menyebabkan CHF, yaitu peningkatan viskositas darah dan disfungsi endotel.

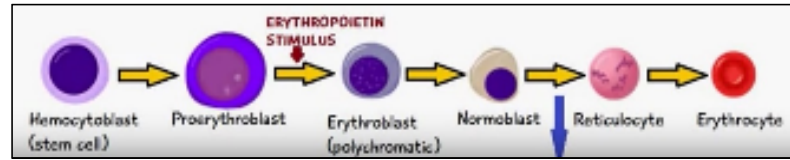
1) Peningkatan Viskositas Darah

Gambar 1. Mekanisme ESA Menyebabkan CHF Melalui Jalur Peningkatan Viskositas Darah



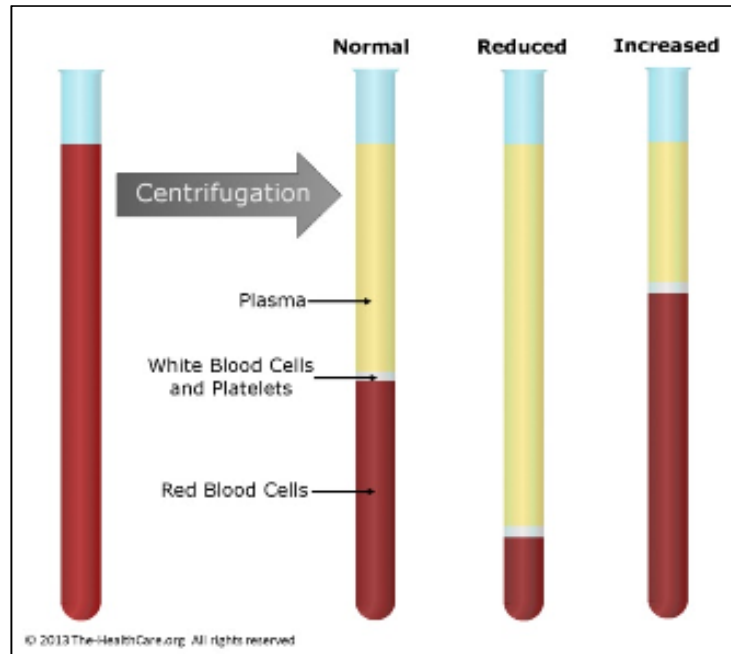
Setelah masuk ke aliran darah, ESA akan berikatan dengan *erythropoietin receptor (EpoR)* yang terletak pada permukaan *proerythroblast* di sumsum tulang (Lundby & Achman-Andersen, 2008). Ikatan ini akan merangsang proliferasi dan diferensiasi *proerythroblast* menjadi *erythroblast* yang nantinya akan terus berkembang sampai menjadi eritrosit. Eritrosit kemudian akan masuk ke aliran darah dan kondisi anemia dapat terkoreksi.

Gambar 2. Tahap-Tahap Diferensiasi Eritrosit dan Peran *Erythropoietin*



Di sisi lain, peningkatan jumlah eritrosit akan menyebabkan perubahan pada nilai hematokrit. Hematokrit adalah jumlah eritrosit dalam darah yang dituliskan dalam satuan persen (Dorland, 2009). Misalnya nilai hematokrit 40%, artinya dalam 100 mL darah, terdapat eritrosit sebanyak 40 mL dan plasma darah sebanyak 60 mL (leukosit dan trombosit diabaikan karena jumlahnya sangat sedikit). Dengan kata lain, nilai hematokrit ditentukan oleh 2 hal, yaitu jumlah eritrosit dan volume plasma. Nilai hematokrit berbanding lurus dengan jumlah eritrosit, sehingga semakin banyak jumlah eritrosit, maka semakin tinggi nilai hematokritnya, dengan catatan tidak ada perubahan pada volume plasma (Purves, 2004).

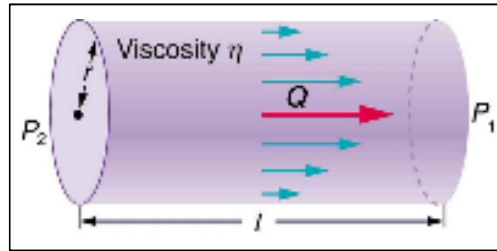
Gambar 3. Gambaran Skematik Berbagai Nilai Hematokrit



Kenaikan jumlah eritrosit di dalam darah, yang digambarkan dengan kenaikan nilai hematokrit, akan menyebabkan viskositas darah ikut naik (Kenyeres & Kesmarky, 2008). Viskositas darah adalah tingkat resistensi darah untuk mengalir (Baskurt & Meiselman, 2003). Hubungan antara nilai viskositas dengan tahanan untuk mengalir dijelaskan oleh hukum Poisuille. Hukum ini menyatakan bahwa semakin tinggi nilai viskositas, maka semakin besar gaya gesek antara suatu zat dengan dinding salurannya. Artinya, semakin tinggi nilai viskositas darah, maka semakin besar gaya gesek antara eritrosit dengan dinding vasa. Gaya gesek inilah yang memunculkan resistensi darah untuk

mengalir, sehingga semakin tinggi viskositasnya, semakin sulit darah untuk dialirkan.

Gambar 4. Skema Hukum Poisuille yang Menggambarkan Berbagai Faktor yang Mempengaruhi Kecepatan Aliran Suatu Zat di dalam Saluran



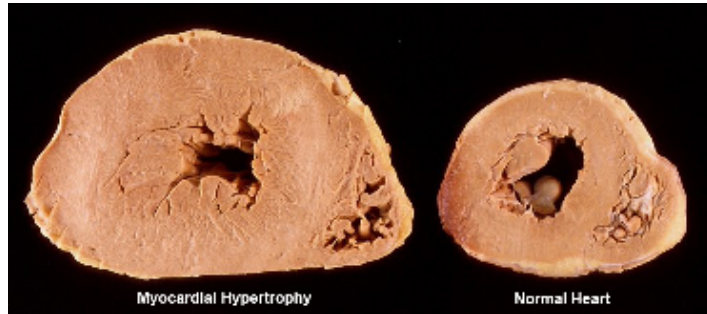
Peningkatan viskositas berdampak pada jantung yang harus mengeluarkan tenaga lebih besar untuk memompa darah (Jeong, 2010). Hal ini serupa dengan yang terjadi pada hipertensi, dimana ventrikel kiri harus berkontraksi lebih kuat agar darah di dalamnya dapat mengalir ke aorta.

Peningkatan beban kerja jantung akan memunculkan 3 respon adaptasi, yaitu:

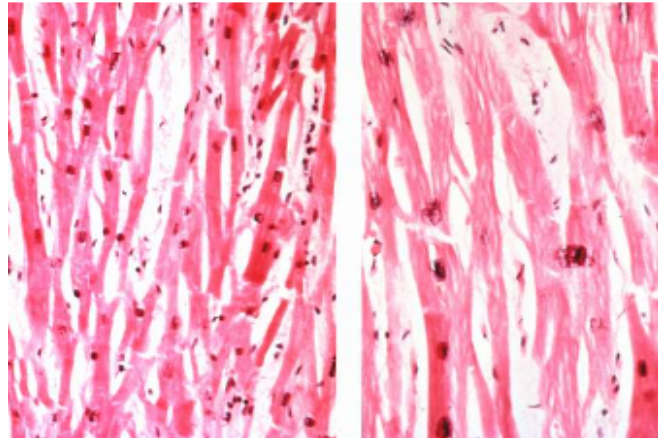
- *Myocyte remodelling* diikuti *myocardium hypertrophy*.

Kedua hal ini membuat dinding ventrikel lebih tebal, sehingga kontraksi bisa lebih kuat (Harrison, 2012)

Gambar 5. Dinding Ventrikel yang Menebal

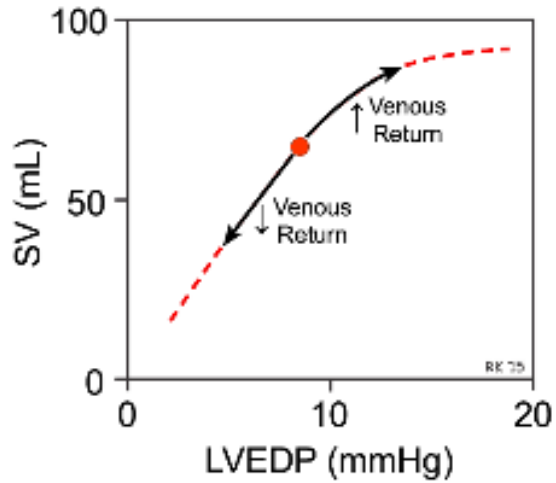


Gambar 6. Gambaran Histologis Adanya *Myocyte Remodeling*



- Aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron yang akan meningkatkan volume darah yang masuk ke dalam ventrikel. Menurut mekanisme Frank-Sterling, semakin tinggi tekanan darah yang berada di dalam ventrikel ketika diastolik, semakin banyak darah yang akan dipompa keluar (Harrison, 2012). Artinya, dengan meningkatnya volume darah, kemampuan jantung untuk memompa darah juga meningkat

Gambar 7. *Frank-Sterling Mechanism*



Keterangan: *Stroke Volume (SV)*; *Left Ventricular End Diastolic Pressure (LVEDP)*

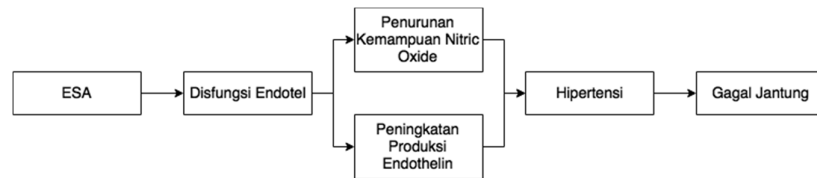
- Aktivasi sistem saraf simpatis dan *adrenaline* yang akan meningkatkan kekuatan kontraksi otot jantung (Harrison, 2012)

Tiga respon adaptasi di atas membuat jantung masih dapat memenuhi tugasnya untuk memompa darah sesuai dengan kebutuhan organ-organ tubuh. Fase ini disebut gagal jantung terkompensasi. Bila peningkatan viskositas berlangsung kronis, maka respon adaptasi tersebut pada akhirnya tidak akan mampu lagi untuk mengkompensasi, sehingga pada akhirnya jantung tidak dapat memompa cukup darah untuk memenuhi kebutuhan organ-organ tubuh. Fase ini disebut *decompensatio cordis*. Bila pada fase ini ditemukan manifestasi klinis yang memenuhi kriteria

Framingham, maka diagnosa *congestive heart failure* dapat ditegakkan.

2) Disfungsi Endotel

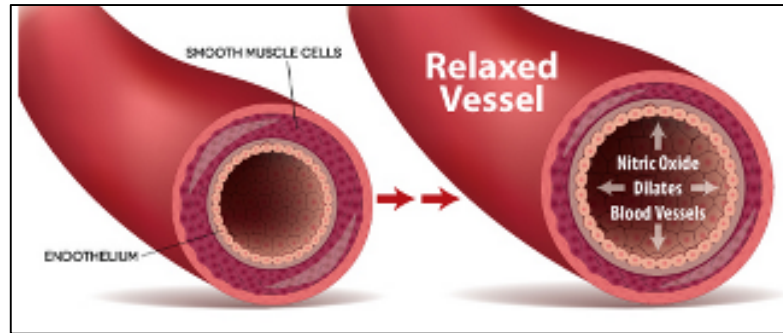
Gambar 8. Mekanisme ESA dapat Menyebabkan CHF Melalui Jalur Disfungsi Endotel



Salah satu fungsi endotel adalah sebagai produsen zat vasokonstriktor dan vasodilator, seperti:

- *Nitric oxide* untuk dilatasi
- *Endothelin*, *thromboxane A2*, dan angiotensin II untuk konstiksi

Gambar 9. Proses Dilatasi Vasa Akibat Pengaruh *Nitric Oxide*

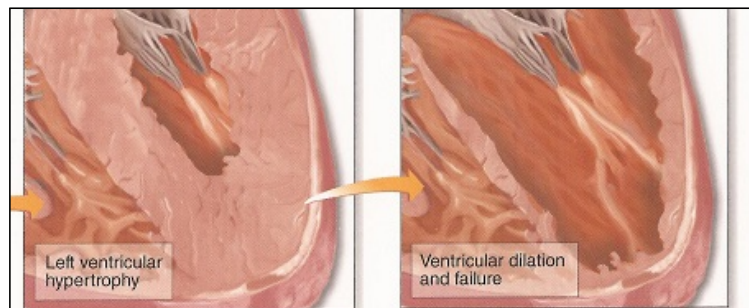


Menurut Veldhuisen (2010), pemberian ESA dalam waktu lebih dari 3 bulan pada pasien gagal ginjal terminal akan menyebabkan penurunan kemampuan *nitric oxide* dan peningkatan produksi *endothelin*.

Peningkatan *endothelin* dan penurunan kemampuan *nitric oxide* menyebabkan vasokonstriksi menjadi lebih dominan. Vasokonstriksi menyebabkan tahanan *vascular perifer* meningkat, sehingga terjadi hipertensi (Palatini, Julius, & Julius, 2009). Hipertensi membuat otot jantung bekerja lebih keras agar dapat memompa darah dari ventrikel ke aorta. Bila berlangsung kronis, dinding ventrikel akan mengalami hipertrofi sebagai kompensasi. Pada fase ini, jantung masih dapat memompa darah sesuai dengan kebutuhan organ-organ tubuh. Suatu saat, ventrikel tidak akan sanggup lagi untuk berkontraksi melawan tekanan darah di aorta, sehingga darah terkumpul menumpuk di dalam ventrikel. Pada gambar 18, terlihat dinding ventrikel yang awalnya mengalami hipertrofi, akhirnya mengalami dilatasi karena terjadi penumpukan darah. Pada fase ini, jantung tidak dapat memompa darah sesuai

dengan kebutuhan organ-organ tubuh atau jantung telah mengalami kegagalan fungsi (Harrison, 2012). Bila pada fase ini ditemukan manifestasi klinis yang memenuhi kriteria Framingham, maka diagnosa *congestive heart failure* dapat ditegakkan.

Gambar 10. Ventrikel pada Fase *Compensated Heart Failure* yang Berkembang Menjadi *Decompensated Heart Failure*

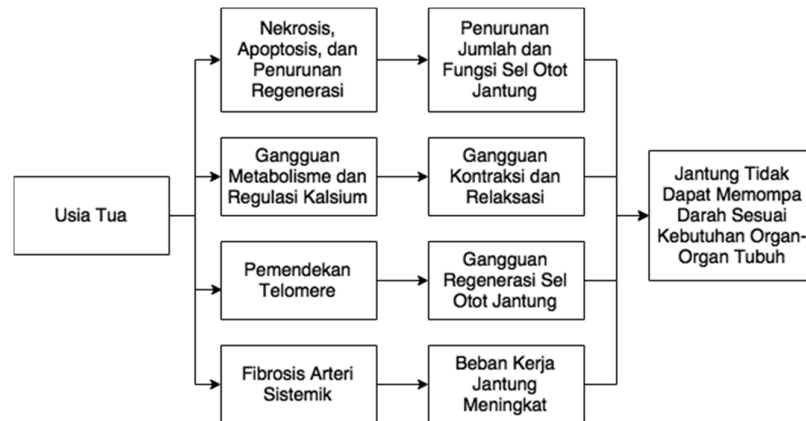


6. Berbagai Kondisi Klinis yang Berhubungan dengan CHF pada Pasien Gagal Ginjal Terminal

Kejadian CHF bukan hanya disebabkan oleh pemberian ESA, melainkan juga disebabkan oleh berbagai kondisi klinis lain yang sangat berhubungan dengan kejadian CHF, antara lain usia, anemia, hemodialisa, dan DM tipe II.

a. Usia

Gambar 11. Peta Konsep Mekanisme Terjadinya CHF pada Usia Tua



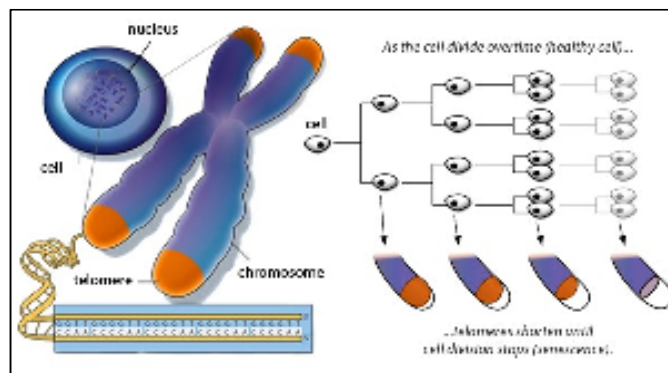
Mekanisme patogenesis usia tua dapat menyebabkan CHF adalah sebagai berikut:

- Penurunan jumlah dan fungsi sel otot jantung pada usia tua. Nekrosis dan apoptosis sel otot jantung lebih banyak ditemukan pada usia tua, bahkan pada lansia yang sehat. Selain itu, kemampuan regenerasi *cardiac progenitor cells* juga berkurang, sehingga sel-sel otot jantung yang rusak banyak yang tidak dapat dibentuk ulang (Wong, Harst, & Boer, 2010)
- Metabolisme dan regulasi kalsium pada usia tua tidak sebaik saat usia muda. Kalsium sangat penting dalam proses penggunaan ATP untuk kontraksi dan relaksasi. Bila metabolisme dan regulasinya terganggu, jantung tidak

akan bisa bekerja seperti kondisi normalnya (Lakata, 2003)

- Di tingkat gen, terjadi pemendekan *telomere* (Wong, Harst, & Boer, 2010). *Telomere* merupakan suatu enzim yang terletak pada bagian ujung kromosom. Bersama dengan gen p53, *telomere* memperbaiki adanya gen-gen yang cacat sebelum terjadi pembelahan sel. Normalnya, *telomere* hanya cukup untuk 60-70x pembelahan. Tanpa adanya enzim ini, gen yang cacat tidak bisa diperbaiki, sehingga pembelahan sel otot jantung berhenti (*senescence*) dan/atau apoptosis menjadi lebih banyak terjadi (Kumar, 2013)

Gambar 12. Gambar Skematik Kromosom serta Telomer

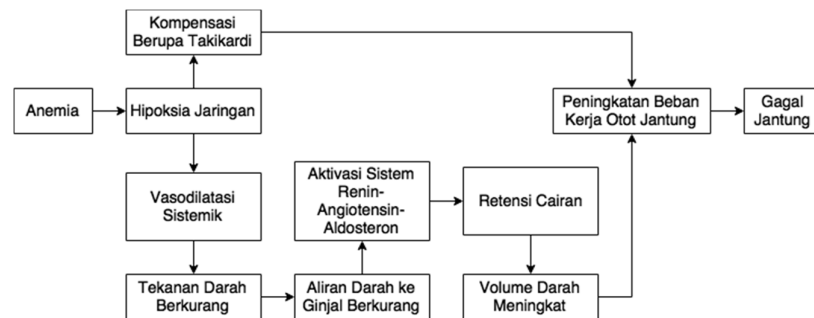


- Usia mempengaruhi seluruh sistem vasa, yaitu dengan menyebabkan dinding arteri mengalami fibrosis, menebal,

dan menjadi lebih kaku, sehingga memperberat kerja jantung (Chen & Frangogiannis, 2010)

b. Anemia

Gambar 13. Mekanisme Anemia Menyebabkan CHF



Anemia merupakan salah satu penyebab terjadinya CHF (Nephrol, 2004).

Mekanisme anemia menyebabkan CHF:

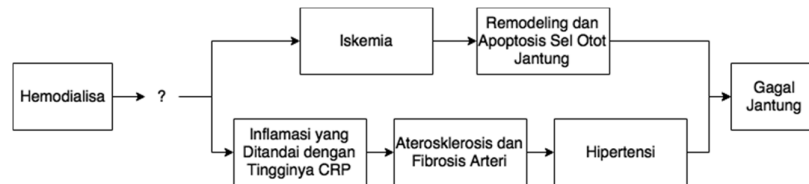
- Kurangnya oksigenasi jaringan menyebabkan kompensasi berupa takikardi dan peningkatan *stroke volume*. Kedua hal ini memperberat kerja otot jantung (Nephrol, 2004)
- Hipoksia jaringan menyebabkan vasodilatasi sistemik, sehingga tekanan darah berkurang. Akibatnya, aliran darah yang masuk ke ginjal berkurang. Ginjal kemudian akan mengkompensasi dengan cara meretensi cairan melalui sistem renin-angiotensin-aldosteron, sehingga volume

darah meningkat. Peningkatan volume darah akan memperberat kerja otot jantung (Babitt & Lin, 2012)

Kedua mekanisme di atas bila terjadi secara kronis akan memacu terjadinya *remodeling* dan apoptosis sel otot jantung, sehingga akhirnya nanti jantung tidak dapat memompa darah sesuai dengan kebutuhan organ-organ tubuh.

c. Hemodialisa

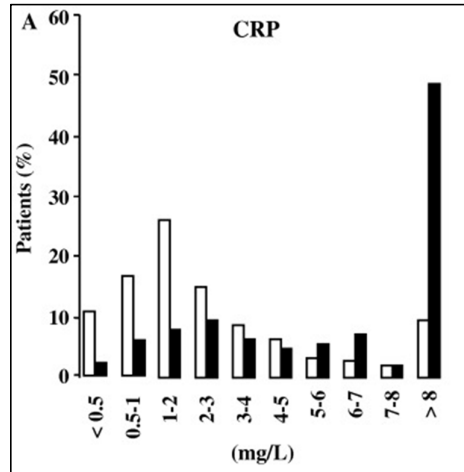
Gambar 14. Mekanisme Hemodialisa Menyebabkan CHF



Mekanisme hemodialisa menyebabkan CHF:

- McIntyre (2009) mendapatkan tingginya kadar troponin di dalam darah pasien yang menjalani hemodialisa. Troponin ini dipastikan berasal dari sel otot jantung. Artinya, otot jantung pasien yang menjalani hemodialisa mengalami iskemia. Iskemia yang berlangsung kronis dapat menyebabkan remodeling dan apoptosis sel-sel otot jantung dan akhirnya menyebabkan CHF. Mekanisme hemodialisa dapat menyebabkan iskemia sel otot jantung belum diketahui

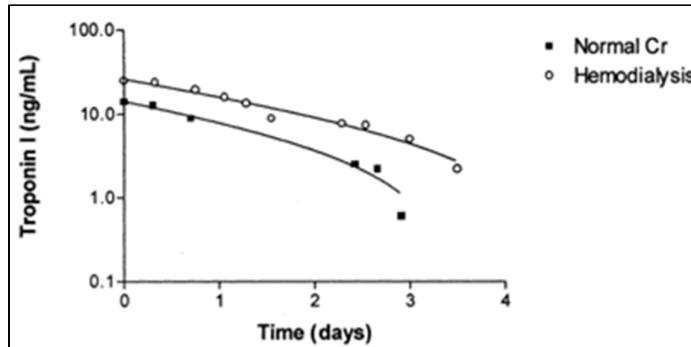
Gambar 15. Gambaran Nilai CRP Pasien yang disusun oleh Chan, Chertow, dan Daugirdas (2014)



Keterangan: pasien yang menjalani hemodialisa (hitam)
dan orang normal (putih)

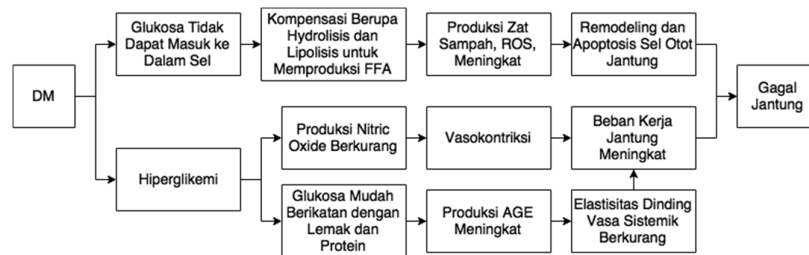
- Hemodialisa menyebabkan inflamasi sistemik yang dibuktikan dengan naiknya kadar *C-reactive protein* (CRP). CRP merupakan salah satu sitokin inflamasi yang bila secara rutin ada di dalam vasa darah akan menyebabkan aterosklerosis dan fibrosis arteri. Kedua hal ini menyebabkan hipertensi yang merupakan salah satu etiologi CHF (Chan, Chertow, & Daugirdas, 2014)

Gambar 16. Grafik Gambaran Kadar Troponin I Pasien yang Menjalani Hemodialisa dibandingkan Orang Normal (McIntyre, 2009)



d. Diabetes Mellitus Tipe II

Gambar 17. Mekanisme DM Menyebabkan CHF



Mekanisme diabetes menyebabkan CHF:

- Tanpa adanya insulin, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel otot jantung. Sel otot jantung akan mengkompensasi dengan meningkatkan lipolisis dan hidrolisis. Lipolisis dan hidrolisis menyebabkan *free fatty acids* (FFA) meningkat. FFA inilah yang nantinya digunakan sebagai bahan bakar metabolisme sel otot jantung. Namun metabolisme FFA menonsumsi banyak oksigen, sehingga produk sampah

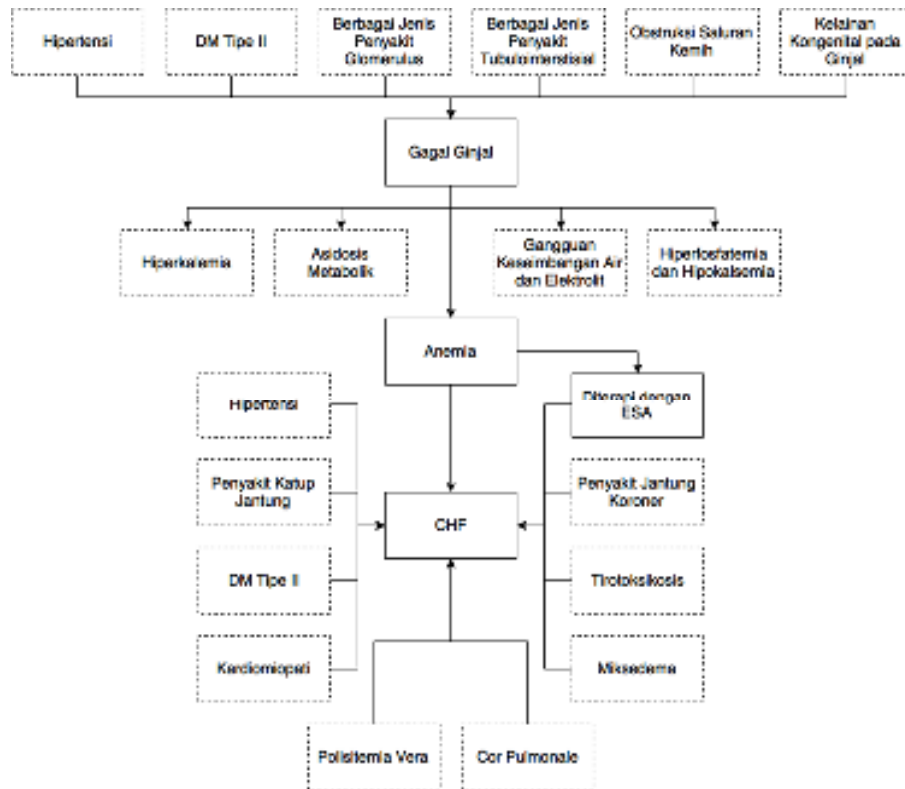
metabolismenya juga banyak. Produk sampah ini disebut *reactive oxidative species (ROS)*, seperti *superoxide*, *hydrogen peroxide*, dan *hydroxyl radical*. ROS merupakan zat toksik yang menyebabkan terjadinya modifikasi struktur protein dan asam nukleat di dalam sel, sehingga *remodeling* dan apoptosis sel otot jantung lebih banyak terjadi (Kasznicki, Komalski, & Sliwinska, 2012)

- Hiperglikemia kronis menyebabkan produksi *nitric oxide* berkurang, sehingga vasokonstriksi lebih dominan. Hal ini menyebabkan kerja jantung bertambah berat (Kasznicki, Komalski, & Sliwinska, 2012)
- Hiperglikemia menyebabkan lemak dan protein glukosa mudah terglikasi. Lemak dan protein yang terglikasi disebut *advanced glycation end-products (AGE)*. Normalnya, AGE memang ada di dalam tubuh, tetapi dapat diekskresikan, sehingga jumlahnya tidak berlebihan. AGE yang terlalu banyak menyebabkan elastisitas dinding vasa berkurang (Vasdev, Gill, & Singal, 2007). Akibatnya, tahanan vasa perifer meningkat yang juga meningkatkan tekanan darah. Hal ini menyebabkan beban kerja jantung juga meningkat

B. Kerangka Teori

Kerangka teori dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

Gambar 18. Kerangka Teori Penelitian



C. Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini adalah:

Gambar 19. Kerangka Konsep Penelitian



D. Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara kejadian CHF dengan riwayat terapi ESA pada pasien gagal ginjal terminal.
2. Penderita gagal ginjal terminal yang mendapatkan terapi ESA lebih beresiko mengalami CHF.