

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Gagal jantung merupakan sindrom klinis kompleks yang ditandai dengan gangguan struktural atau fungsional yang menyebabkan ketidakmampuan ventrikel untuk mengisi atau mengejeksikan darah secara adekuat.¹ Gagal jantung akut (*acute heart failure*) dan gagal jantung kronik (*chronic heart failure*) mewakili dua fase berbeda dari sindrom gagal jantung yang mana pada gagal jantung akut terjadi timbulnya atau memburuknya secara mendadak gejala seperti sesak napas, edema paru, atau retensi cairan, yang sering membutuhkan rawat inap darurat dan memiliki prognosis buruk dalam jangka pendek. Sementara itu gagal jantung kronik berkembang lebih lambat sebagai akibat kerusakan struktural atau fungsional jantung dari waktu ke waktu misalnya karena hipertensi, penyakit katup, atau kardiomiopati dengan komposisi disfungsi pompa jantung dan aktivasi kompensasi neurohormonal jangka panjang yang menyebabkan penurunan curah jantung.²

Secara global, diperkirakan sekitar 60 juta orang hidup dengan gagal jantung, dengan angka prevalensi bervariasi antara 0,37% hingga 6%. Studi *Global Burden of Disease* (GBD) melaporkan peningkatan prevalensi gagal jantung sebesar 29,4% dari tahun 2010 hingga 2019. Faktor utama yang berkontribusi terhadap peningkatan ini adalah populasi yang menua serta meningkatnya angka kelangsungan hidup dari penyakit kardiovaskular.² Indonesia memiliki prevalensi gagal jantung yang relatif tinggi, dengan *age-standardized rate* (ASR) sekitar 900,90 kasus per 100.000 penduduk, menjadikannya salah satu negara dengan angka prevalensi gagal jantung tertinggi di Asia.^{3,4}

Gagal jantung merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas, terutama pada populasi lanjut usia, serta sering dikaitkan dengan komorbiditas seperti hipertensi, penyakit arteri koroner, dan diabetes.⁵ Mortalitas pada pasien gagal jantung diketahui berbanding terbalik dengan fungsi sistolik ventrikel kiri, di mana *Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri* (FEVKi) merupakan salah satu faktor prognostik terkuat dalam menentukan luaran klinis yang buruk. Klasifikasi gagal jantung didasarkan pada nilai FEVKi, yang terbagi menjadi *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF), *reduced ejection fraction* (HFrEF), serta *mildly reduced ejection fraction* (HFmrEF) sebagai kategori di antara keduanya.^{6,7} Pasien dengan FEVKi $\geq 45\%$ cenderung memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan mereka dengan disfungsi sistolik. Oleh karena itu, deteksi dini, stratifikasi risiko, serta manajemen yang tepat sangat penting dalam mengurangi angka rawat inap dan meningkatkan kualitas hidup pasien gagal jantung.⁸

Pelepasan non-osmotik *arginine vasopressin* (AVP), bersamaan dengan aktivasi sistem saraf simpatis dan *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS), mencerminkan respons maladaptif yang berperan sentral dalam patofisiologi gagal jantung.^{6,9} Derajat aktivasi neurohormonal berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit dan dapat memprediksi prognosis pasien.¹⁰ Aktivasi neurohormonal pada kondisi ini dapat diukur melalui kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin, yang telah banyak diteliti sebagai biomarker prognostik dalam gagal jantung.¹¹

Blood urea nitrogen (BUN) yang merupakan produk akhir metabolisme protein yang disintesis di hati dan sebagian besar diekskresikan melalui ginjal. Peningkatan kadar BUN terjadi akibat penurunan *renal clearance*, seperti pada gagal ginjal akut maupun kronis. Namun, kadar BUN juga dapat meningkat dalam kondisi non-renal seperti perdarahan saluran cerna bagian atas, dehidrasi, keadaan katabolik, dan konsumsi protein tinggi. Sebaliknya, kadar BUN menurun pada kondisi malnutrisi, diet rendah protein, atau penyakit hati berat.^{12,13} Beberapa studi menunjukkan bahwa peningkatan kadar BUN berhubungan dengan luaran klinis yang buruk pada pasien gagal jantung, terutama dalam konteks dekomposisi akut. BUN lebih sensitif dalam mencerminkan progresivitas gagal jantung dibandingkan kreatinin serum, karena mencerminkan perubahan perfusi ginjal yang lebih dinamis.¹⁴

Rasio *blood urea nitrogen* terhadap kreatinin (BUN/Cr) merupakan penanda aktivasi neurohormonal yang berperan dalam regulasi hemodinamik pada pasien gagal jantung. Meskipun data mengenai hubungannya dengan prognosis masih terbatas, beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan rasio BUN/Cr dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada pasien dengan *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) maupun *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF). Aktivasi sistem *renin-angiotensin-aldosterone* (RAAS) dan sistem saraf simpatis (SNS) pada pasien gagal jantung akut (AHF) meningkatkan reabsorpsi natrium dan air, serta menyebabkan reabsorpsi pasif BUN di tubulus ginjal. Selain itu, vasokonstriksi ginjal akibat aktivasi neurohormonal menurunkan *glomerular filtration rate* (GFR) dan ekskresi BUN, sehingga berkontribusi pada peningkatan rasio BUN/Cr.^{6,10}

Meta-analisis sebelumnya menunjukkan bahwa kadar BUN dan rasio BUN/Cr memiliki pengaruh terhadap prognosis gagal jantung akut. Hasil penelitian mengindikasikan adanya hubungan linear antara kadar BUN dan risiko kematian akibat gagal jantung.¹⁵ Temuan ini konsisten dengan berbagai studi yang menyatakan bahwa BUN merupakan prediktor independen terhadap mortalitas pada pasien gagal jantung. Selain itu, pemantauan kadar BUN sebagai respons terhadap perfusi ginjal dapat mencerminkan prognosis penyakit.^{16,17} Studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa peningkatan kadar BUN berkorelasi dengan penurunan *Frakasi Ejeksi Ventrikel Kiri* (FEVKi), yang berkontribusi terhadap progresivitas gagal jantung.¹⁸

Perubahan kadar BUN juga berkorelasi erat dengan progresivitas disfungsi ginjal pada pasien gagal jantung. Pemantauan kadar BUN dapat memberikan gambaran terhadap respons ginjal terhadap perfusi, sehingga membantu dalam menilai prognosis pasien. Studi menunjukkan bahwa peningkatan BUN berperan dalam aktivasi sistem saraf simpatis dan *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS), yang berkontribusi terhadap regulasi perfusi ginjal.¹⁹ Pada gagal jantung, aktivasi RAAS meningkatkan retensi natrium dan air serta meningkatkan reabsorpsi urea nitrogen di tubulus proksimal, sementara aktivasi simpatis mendorong reabsorpsi urea nitrogen di tubulus distal. Kedua mekanisme ini menyebabkan peningkatan kadar BUN secara sistemik.^{7,18}

Studi oleh Kirtane et al. (2005) menunjukkan bahwa nilai prognostik BUN yang tinggi bersifat independen terhadap kadar *serum creatinine* (sCr), *estimated creatinine clearance* (eCrCl), dan *estimated glomerular filtration rate* (eGFR), serta konsisten dengan temuan pada pasien gagal jantung kongestif. Hubungan antara kadar BUN dan mortalitas terlihat pada rentang 20 hingga 25 mg/dL, menunjukkan bahwa bahkan

peningkatan BUN yang minimal dapat menjadi penanda risiko klinis yang lebih buruk. Pada pasien dengan sindrom koroner tidak stabil dan fungsi ginjal yang normal atau hanya mengalami penurunan ringan, peningkatan BUN tetap menjadi prediktor independen terhadap peningkatan risiko mortalitas.^{11,20}

Studi oleh Djafar et al. (2022) menunjukkan adanya korelasi signifikan antara kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dan *Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri* (FEVKi). Dalam penelitian ini, median kadar BUN adalah 37 mg/dL (IQR 16), sedangkan rerata FEVKi sebesar $46,43\% \pm 10,43\%$. Analisis menunjukkan bahwa peningkatan kadar BUN berhubungan signifikan dengan penurunan FEVKi ($p=0,01$; $r=-0,241$). Temuan ini mengindikasikan bahwa kadar BUN yang lebih tinggi berkaitan dengan penurunan fungsi ejeksi ventrikel kiri, yang dapat berkontribusi terhadap progresivitas gagal jantung.^{12,21}

Studi oleh Qian et al. (2019) menunjukkan bahwa rasio BUN/Cr memiliki nilai prediktif dalam perkembangan AHF pada pasien dengan AMI, sehingga dapat digunakan untuk stratifikasi risiko pada kelompok pasien ini. Ketidakseimbangan hemodinamik akibat rendahnya *cardiac output* juga merangsang pelepasan *arginine vasopressin* (AVP), yang memfasilitasi reabsorpsi BUN di duktus kolektivus ginjal, sehingga semakin meningkatkan rasio BUN/Cr.¹⁰

Analisis regresi logistik multivariat dalam penelitian tersebut juga mengidentifikasi hipertensi, kadar kreatinin, dan kadar BUN sebagai prediktor independen terjadinya *acute kidney injury* (AKI). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan rasio BUN/Cr pada AHF dapat menjadi indikator prognosis yang penting, karena berhubungan erat dengan angka kematian yang lebih tinggi.²²

Meta-analisis oleh Zhou et al. (2024) yang melibatkan 14 studi menunjukkan bahwa peningkatan rasio BUN/Cr pada pasien gagal jantung berkorelasi dengan peningkatan risiko mortalitas akibat berbagai penyebab. Hasil penelitian tersebut mengonfirmasi bahwa rasio BUN/Cr memiliki nilai prediktif yang signifikan terhadap *all-cause mortality* pada pasien gagal jantung dan dapat digunakan sebagai indikator prognostik yang menjanjikan. Oleh karena itu, pemantauan rasio BUN/Cr pada pasien gagal jantung, khususnya pada kondisi akut, dapat membantu dalam stratifikasi risiko dan pengambilan keputusan klinis yang lebih tepat.^{6,11}

Studi oleh Moreira et al. (2024) menunjukkan bahwa peningkatan rasio BUN/Cr tetap menambah risiko pada pasien gagal jantung, bahkan pada mereka dengan kadar NT-proBNP yang rendah. Analisis *receiver operating characteristic* (ROC) menunjukkan bahwa BUN/Cr memiliki nilai *area under the curve* (AUC) sebesar 0,75 (CI 0,64–0,86; $p=0,0002$) dengan titik potong 43,8, yang memiliki sensitivitas 75% dan spesifisitas 70,7%. Sebagai biomarker yang sederhana dan murah, BUN/Cr terbukti memiliki nilai prediktif yang signifikan, kemungkinan besar akibat aktivasi neuroendokrin yang persisten pada pasien dengan volume intravaskular yang rendah.¹⁴

Masih diperlukan studi lebih lanjut untuk menilai potensi kadar BUN dan rasio BUN/Cr sebagai biomarker prognostik yang lebih akurat. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan gagal jantung berdasarkan ejeksi fraksi terhadap kadar BUN dan rasio BUN/Cr, guna memahami implikasi klinisnya dalam stratifikasi risiko dan manajemen pasien gagal jantung.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah:

1. Bagaimana perbandingan kadar BUN pada pasien gagal jantung akut dengan berdasarkan nilai ejeksi fraksi.
2. Bagaimana perbandingan nilai rasio BUN/Cr pada pasien gagal jantung akut dengan berdasarkan nilai ejeksi fraksi.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui kadar BUN dan rasio BUN/Cr sebagai biomarker prediktif pada pasien gagal jantung akut dengan berdasarkan nilai ejeksi fraksi.

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Menilai perbandingan kadar BUN pada pasien gagal jantung akut dengan berdasarkan nilai ejeksi fraksi.
2. Menilai perbandingan rasio BUN/Cr pada pasien gagal jantung akut dengan berdasarkan nilai ejeksi fraksi.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan nilai ejeksi fraksi terhadap kadar BUN dan rasio BUN/Cr pada gagal jantung akut sehingga dapat dijadikan acuan untuk penelitian berikutnya.

1.4.2 Manfaat Klinis

Dengan mengetahui hubungan nilai ejeksi fraksi terhadap kadar BUN dan rasio BUN/Cr, hasil penelitian ini dapat menjadi bahan referensi untuk indikator kondisi klinis serta tatalaksana yang lebih optimal pada pasien gagal jantung akut.

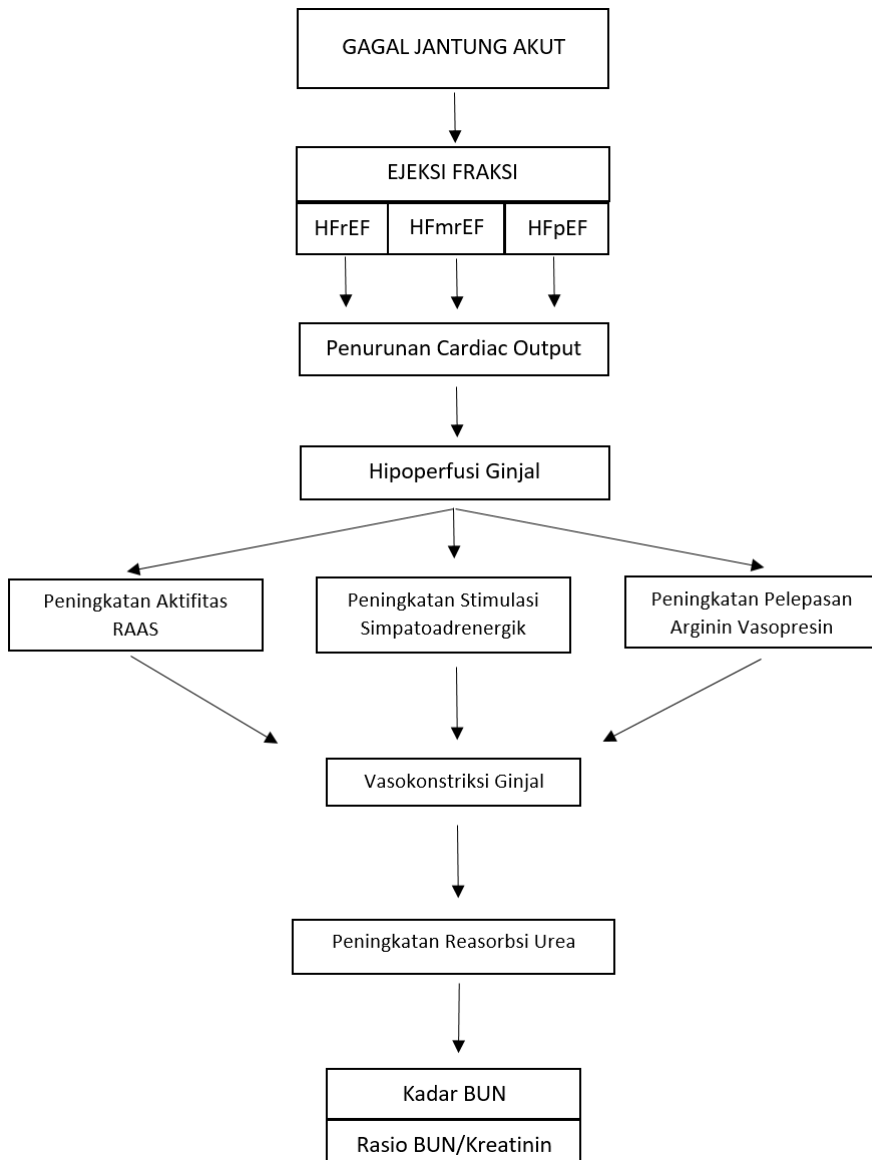
1.4.3 Manfaat Pelayanan / Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi yang bermanfaat bagi masyarakat, terutama bagi pasien gagal jantung dan praktisi kesehatan, dalam rangka menurunkan angka mortalitas dan morbiditas pada pasien gagal jantung sehingga dapat meningkatkan derajat kesehatan masyarakat di masa yang akan datang.

BAB II

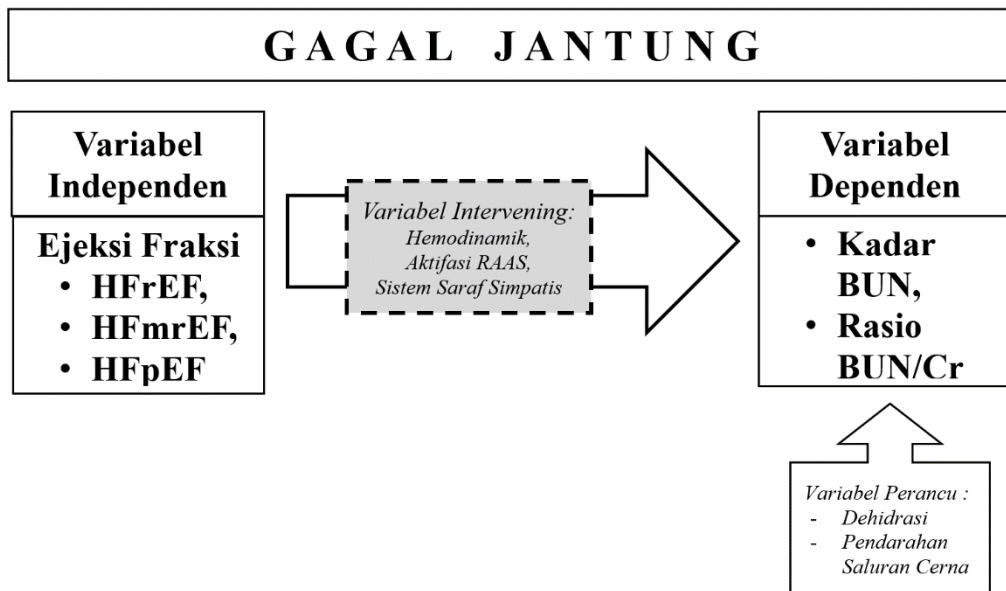
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

2.1. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka teori

2.2. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

2.3. Variabel Penelitian

Variabel bebas	:Ejeksi Fraksi (HFrEF, HFmrEF, HFpEF)
Variabel tergantung	: Kadar BUN, Rasio BUN/Cr
Variabel antara	: Hemodinamik, Aktifasi RAAS, Sistem Saraf Simpatis
Variabel perancu	: Dehidrasi, Pendarahan Saluran Cerna

2.4. Hipotesis Penelitian

- Gagal jantung akut dengan ejeksi fraksi yang rendah dapat digambarkan dari kadar BUN yang meningkat.
- Gagal jantung akut dengan ejeksi fraksi yang rendah dapat digambarkan dari rasio BUN/Cr yang meningkat.