

## **KAKEKSIA KARDIAK: IMPLIKASI KLINIS DAN TATALAKSANA**

Sidhi Laksono<sup>1,2</sup>, Budhi Setianto<sup>3</sup>, Reynaldo Halomoan Siregar<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Head of cardiac catheterization laboratory, Department of cardiology and vascular medicine, RSUD Pasar Rebo, East Jakarta

<sup>2</sup>Faculty of medicine, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka, Tangerang

<sup>3</sup>Department of cardiology and vascular medicine of National Cardiovascular Center of Harapan Kita, Faculty of medicine of Universitas Indonesia. Email: heybud@rocketmail.com

<sup>4</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Katolik Indonesia Atmajaya, Jakarta Utara, Indonesia

Alamat koresponden: Sidhi Laksono. Address: FK UHAMKA Jl. Raden Patah No.01, RT.002/RW.006, Parung Serab, Kec. Ciledug, Kota Tangerang, Banten 13460. Email: sidhilaksono@uhamka.ac.id

### **ABSTRAK**

Pasien dengan penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung kronis dapat mengalami kakeksia kardiak. Hal ini terjadi karena berbagai mekanisme yang terkait dengan proses patologis pada jantung. Kejadian kakeksia kardiak juga menjadi penanda buruknya prognosis pada pasien. Keadaan ini ditandai dengan penurunan berat badan pada pasien serta penurunan massa otot. Inflamasi sistemik berperan dalam perkembangan kakeksia kardiak dan strategi pencegahan dan tatalaksana yang tepat akan menurunkan insidensi kejadian ini. Tatalaksana yang diberikan dapat berupa farmakologis & non-farmakologis untuk menurunkan tingkat mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan kakeksia kardiak.

**Kata Kunci:** gagal jantung kronik, kakeksia kardiak, strategi tatalaksana.

### **PENDAHULUAN**

Kakeksia kardiak merupakan salah satu komplikasi yang dapat dialami oleh pasien dengan penyakit kardiovaskular seperti gagal jantung kronis. Kejadian kakeksia kardiak dikaitkan dengan prognosis yang kurang baik pada pasien terlepas dari fungsi sistolik serta kapasitas fungsional. Kakeksia kardiak dialami oleh sebanyak 8-42% pasien pada beberapa studi tentang gagal jantung dan tingkat mortalitas tahunan pada pasien dengan kakeksia kardiak dapat mencapai 20-30%.<sup>1,2</sup> Kakeksia kardiak ditandai dengan adanya penurunan berat badan pada pasien. Perkembangan kakeksia kardiak dihubungkan dengan proses remodeling pada jantung. Gangguan pada fungsi dan struktur jantung akan memicu terjadinya remodeling

melalui aktivasi proses inflamasi.<sup>3</sup> Keadaan inflamasi kronis hadir dan berkaitan dengan malnutrisi pada pasien karena adanya gangguan absorpsi nutrisi sehingga mengganggu status nutrisi pasien. Kakeksia kardiak menjadi hal yang penting untuk diperhatikan karena dapat mengurangi tingkat kesintasan pasien terlepas dari usia, derajat keparahan gagal jantung, ejection fraction, dan kemampuan fisik.<sup>4</sup> Pemahaman akan kondisi ini akan membantu klinisi dalam memberikan terapi yang tepat.

## **DEFINISI**

Secara umum, kakeksia merupakan penurunan berat badan  $> 5\%$  tanpa edema dan tidak disengaja dalam kurun waktu 12 bulan terakhir (atau indeks massa tubuh  $< 20 \text{ kg/m}^2$ ) pada seseorang dengan penyakit kronik dan terdapat setidaknya 3 kriteria klinis atau laboratorium seperti adanya penurunan kekuatan otot, kelelahan, anoreksia, indeks massa lemak yang rendah, dan adanya peningkatan penanda inflamasi (interleukin-6, C-reactive protein), anemia, dan serum albumin yang rendah.<sup>5</sup> Pada sistem kardiovaskular, proses patologis yang berkaitan dengan terjadinya inflamasi dapat menyebabkan terjadinya kakeksia. Sedikit berbeda dalam hal durasi dengan definisi kakeksia secara umum, Pocock et al. mendefinisikan kakeksia kardiak sebagai penurunan berat badan  $> 5\%$  tanpa adanya edema dan tidak disengaja selama periode  $\geq 6$  bulan.<sup>6</sup> Kakeksia kardiak tidak hanya mempengaruhi massa bebas lemak, namun juga mempengaruhi massa tulang dan massa lemak.<sup>7</sup>

## **KAKEKSIA KARDIAK dan OBESITAS**

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko untuk seseorang menderita gagal jantung. Namun, obesitas juga menjadi aspek yang memiliki efek protektif pada pasien gagal jantung kronik (paradoks obesitas). Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa obesitas dan *overweight* berhubungan dengan tingkat mortalitas yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien subjek yang *underweight* pada kasus gagal jantung kronik. Hal ini juga sesuai dengan studi pada pasien dengan infark miokard dan studi pada subjek yang menjalani revaskularisasi. Tingkat mortalitas yang lebih tinggi pada kelompok pasien *underweight* diperkirakan karena asupan protein yang rendah, malnutrisi, dan kakeksia.<sup>8-10</sup> Paradoks obesitas ini dapat terjadi karena cadangan energi pada memberikan efek protektif terhadap proses katabolik pada gagal jantung dan reseptor tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) pada sel adiposit menjadi penyangga untuk efek di akhir.<sup>11</sup>

## **MEKANISME KAKEKSIA KARDIAK<sup>12</sup>**

Proses terjadinya kakeksia kardiak merupakan sebuah proses yang kompleks. Beberapa mekanisme terkait dengan perkembangan terjadinya keadaan ini

### **Peningkatan kebutuhan energi**

Pasien dengan gagal jantung kronik memiliki kebutuhan energi yang tinggi terkait adanya inflamasi, takikardia, aktivasi simpatetik, dan peningkatan usaha napas. Gagal jantung kronik merupakan sebuah proses katabolik dan ketidakseimbangan dengan proses anabolic berperan dalam mekanisme ini.

### **Penurunan absorpsi nutrisi**

Gangguan penyerapan nutrisi disebabkan karena adanya peningkatan kolagen dan penebalan dinding usus sehingga memperpanjang jarak antara dinding kapiler dengan membrane enterosit sehingga mengganggu perfusi dan absorpsi. Selain itu, hal-hal tersebut dapat menyebabkan translokasi endotoksin dari usus melalui mukosa ke sistemik sehingga dapat menyebabkan inflamasi sistemik.<sup>13,14</sup>

### **Penurunan asupan energi**

Penurunan asupan ini berkaitan dengan sistem neurohormonal yang berkaitan dengan faktor neurohormonal. Ghrelin adalah salah satu faktor yang berperan dalam proses asupan makanan. Pada keadaan kakeksia, terdapat perubahan pada hormon yang mengatur napsu makan. Ghrelin yang meningkat akan meningkatkan napsu makan, namun terdapat peningkatan dari hormon yang mengatur rasa kenyang seperti insulin sehingga terjadi ketidakseimbangan hormonal.<sup>15</sup> Pada pasien gagal jantung kronik, peningkatan kadar ghrelin yang diikuti dengan penurunan asupan makanan dapat menyebabkan resistensi ghrelin. Hal ini juga berkontribusi dengan terjadinya kakeksia.<sup>16</sup>

### **Aktivasi inflamasi**

Translokasi endotoksin yang menyebabkan inflamasi sistemik akan meningkatkan aktivasi sitokin proinflamasi. TNF- $\alpha$  dan IL-1 merupakan faktor yang terlibat dalam terjadinya kakeksia karena menyebabkan anoreksia, peningkatan metabolisme, meningkatkan laju penurunan massa tubuh tanpa lemak, dan menurunkan regenerasi sel otot.<sup>12,17</sup>

## **IMPLIKASI KLINIS**

Kakeksia kardiak akan menyebabkan pasien mengalami beberapa gangguan pada tubuh terkait penurunan berat badan dan adanya inflamasi. Pada kondisi ini, pasien akan mengalami pengurangan jaringan pada tulang, lemak, dan massa yang bebas lemak (*lean tissue*). Ketidakseimbangan sintesis dan degradasi massa otot skeletal juga akan menyebabkan atrofi

otot sehingga terjadi penurunan kekuatan pada pasien dan mengganggu aktivitas.<sup>18,19</sup> Gangguan pada sistem imun juga dapat terjadi pada keadaan kakeksia. Hal ini dapat berkaitan dengan peningkatan risiko infeksi pada pasien dengan gagal jantung. Protein dan energy yang tidak terdistribusi dengan cukup juga akan mengganggu kemampuan tubuh dalam menjaga fungsi pertahanan.<sup>20</sup> Penurunan berat badan sendiri tanpa disertai inflamasi berhubungan dengan penurunan fungsi organ seperti organ kardiovaskular, gastrointestinal, anemia, perubahan fungsi respirasi, penurunan laju penyembuhan pada jaringan. Gangguan sistem pernapasan dikaitkan dengan peningkatan katabolisme sehingga kekuatan otot respiratorius akan berkurang. Anemia defisiensi besi merupakan salah satu jenis anemia yang sering muncul pada pasien gagal jantung dengan prevalensi mencapai 44% tergantung derajat keparahan kasus. Defisiensi besi dapat menyebabkan dilatasi ventrikel kiri, memicu terjadinya perubahan mitokondrial dan struktural pada jantung, mengganggu fungsi jantung, menyebabkan trombositosis, dan stimulasi sistem saraf simpatis.<sup>21-23</sup>

## **PREVENSI dan TATALAKSANA**

Penatalaksanaan pada kakeksia kardiak bersifat multifaktorial karena disebabkan oleh beberapa mekanisme. Strategi tatalaksana bertujuan untuk memenuhi kebutuhan nutrisi pasien, mengurangi translokasi bakteri usus, menambah napsu makan, dan mengobati anemia defisiensi besi. Tatalaksana yang diberikan pada pasien meliputi aspek farmakologis dan non-farmakologis.

### **Pemberian nutrisi**

Pemenuhan nutrisi pada pasien dengan kakeksia kardiak terutama diberikan untuk pasien tanpa obesitas. Pemberian diberikan dalam jumlah kecil hingga mencapai target berat badan dalam rentang normal hingga sedikit dibawah batas atas. Pemberian nutrisi berlebihan dapat meningkatkan katekolamin dan kadar insulin dalam plasma dan menyebabkan stress fisiologis.<sup>24</sup> Pola hidup dan diet yang memicu inflamasi seperti gula, lemak jenuh, lemak trans (margarin), alkohol, dan rokok harus dihindari. Sedangkan, diet yang bersifat anti-inflamasi seperti suplemen minyak ikan, ikan, zaitun, buah, sayuran, suplemen antioksidan (vitamin C dan E), makanan tinggi protein, dan olahraga teratur dapat dianjurkan pada pasien.<sup>25,26</sup> Asupan energi untuk pasien dapat diberikan sebanyak 30-40 kalori/kgBB/hari termasuk kebutuhan protein sebanyak 1.5-2 gram/kgBB/hari.<sup>27</sup>

## **Olahraga**

Olahraga merupakan salah satu terapi non-farmakologis untuk mencegah penurunan massa otot dan remodeling kardiak. Melalui olahraga, akan terjadi penurunan stress oksidatif, penurunan ekspresi sitokin proinflamasi pada otot skeletal, peningkatan kapasitas fungsional, serta perbaikan fungsi ventrikel pada kegiatan aerobik.<sup>28,29</sup>

## **Terapi Farmakologis**

Pemberian terapi farmakologis bervariasi dan disesuaikan dengan mekanisme terjadinya kakeksia. Pemberian stimulant untuk napsu makan dapat diberikan pada kondisi kakeksia namun penggunaannya pada kardiak kakeksia masih dibutuhkan studi lebih lanjut. Inhibitor miostatin, bortezomide, inhibitor lipopolisakarida, dan penghambat melanokortin berperan dalam meningkatkan dan menjaga massa otot pada kardiak kakeksia. Terapi menggunakan diuretik dapat berperan dalam mengurangi peningkatan kadar endotoksin pada pasien gagal jantung dengan edema perifer. Untuk mengurangi terjadinya translokasi bakteri, dapat diberikan agen yang meningkatkan motilitas usus seperti metoklopramid. Inhibitor pengkonversi angiotensin dan penghambat reseptor angiotensin dapat mencegah degradasi otot karena angiotensin II berkaitan dengan peningkatan stress oksidatif dan pemecahan protein.<sup>25,30</sup>

## **KESIMPULAN**

Kakeksia kardiak merupakan salah satu keadaan yang menjadi penanda prognosis yang kurang baik pada penyakit gagal jantung. Perkembangan terjadinya kakeksia kardiak dipengaruhi oleh banyak faktor. Pemahaman terhadap mekanisme terjadinya kakeksia kardiak sangat penting agar dapat dilakukan pencegahan serta terapi yang adekuat. Pencegahan dan tatalaksana pada kakeksia kardiak dapat diberikan secara farmakologis dan non-farmakologis. Perubahan pola hidup dan pemberian nutrisi yang adekuat menjadi salah satu hal dasar dalam tatalaksana kakeksia kardiak. Perlu studi lebih lanjut untuk mengetahui peran terapi farmakologis pada pasien kakeksia kardiak.

## DAFTAR PUSTAKA

1. von Haehling S, Anker SD. Treatment of cachexia: an overview of recent developments. *Int J Cardiol.* 2015;184:736–742.
2. Von HS, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachex Sarcopenia Muscle.* 2010;1:1-5.
3. Riehle C, Bauersachs J. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *Herz.* 2019;44(2):96-106.
4. Rossignol P, Masson S, Barlera S, Girerd N, Castelnovo A, Zannad F, et al. Gissi-hf and val-heft investigators loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the gissi-hf and val-heft trials. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(4):424–433.
5. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008;27(6):793–799.
6. Pocock SJ, McMurray JJ, Dobson J, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, et al. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (charm) programme. *Eur Heart J.* 2008;29:2641–2650
7. Anker SD, Steinborn W, Strassburg S. Cardiac cachexia. *Ann Med.* 2004;36(7):518-529.
8. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;156:13–22.
9. Ness A, Gunnell D, Hughes J, Elwood PC, Smith GD, Burr ML. Height, body mass index, and survival in men with coronary disease: follow up of the diet and reinfarction trial (dart). *J Epidemiol Community Health.* 2002: 218-9. 28.
10. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, Mullen JC, Pretorius V, Kalantar-Zadeh K. Effect of obesity on shortand long-term mortality post coronary revascularization: a metaanalysis. *Obesity.* 2008;16(2):442-450.
11. Loncar G, Fülster S, Haehling von S, Popovic V. Metabolism and the heart: An overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;162(2):77-85.
12. Freeman LM. The pathophysiology of cardiac cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009;3(4):276-281.

13. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2008; 125:240–245.
14. Sundaram V, Fang JC. Gastrointestinal and liver issues in heart failure. *Circulation.* 2016;133:1696-1703.
15. Laviano A, Inui A, Marks DL, Meguid MM, Pichard C, Rossi F, et al. Neural control of the anorexia–cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295:E1000–E1008.
16. Lund LH, Williams JJ, Freda P, LaManca JJ, LeJemtel TH, Mancini DM. Ghrelin resistance occurs in severe heart failure and resolves after heart transplantation. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:789–794.
17. Moresi V, Pristera A, Scicchitano BM, Molinaro M, Teodori L, Sassoon D, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition of skeletal muscle regeneration is mediated by a caspase-dependent stem cell response. *Stem Cells.* 2008;26:997–1008.
18. Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LA, Carvalho RF, Oliveira SA, Lima AR, et al. Chronic heart failure-induced skeletal muscle atrophy, necrosis, and myogenic regulatory factors changes. *Med Sci Monit.* 2010;16(12):BR374–BR383.
19. Damatto RL, Martinez PF, Lima AR, Cezar MD, Campos DH, Oliveira SA, et al. Heart failure-induced skeletal myopathy in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):698–703
20. Rahman A, Jafry S, Jeejeebhoy K, Nagpal AD, Pisani B, Agarwala R. Malnutrition and cachexia in heart failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;40(4):475-486.
21. Habedank D, Meyer FJ, Hetzer R, Anker SD, Ewert R. Relation of respiratory muscle strength, cachexia and survival in severe heart failure. *J Cachex Sarcopenia Muscle.* 2013;4:277–285.
22. Okoshi MP, Romeiro FG, Martinez PF, Oliveira SA, Polegato BF, Okoshi K. Cardiac cachexia and muscle wasting: definition, physiopathology, and clinical consequences. *Res Rep Clin Cardiol.* 2014;5:319-326.
23. Arora NP, Ghali JK. Anemia and iron deficiency in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2014;10:281–294.
24. Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, Okoshi K. Cardiac cachexia: perspectives for prevention and treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(1):74-80.
25. Krim SR, Campbell P, Lavie CJ, Ventura H. Micronutrients in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2013 Mar;10(1):46–53.

26. Rozentryt P, von Haehling S, Lainscak M, Nowak JU, Kalantar-Zadeh K, Polonski L, et al. The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study. *J Cachex Sarcopenia Muscle*. 2010;1(1):35–42.
27. Pinho CP, da Silveira AC. Nutritional aspects in heart failure. *J Nutr Health Sci*. 2014;1(3):305.
28. Negrao CE, Middlekauff HR, Gomes-Santos IL, Antunes-Correa LM. Effects of exercise training on neurovascular control and skeletal myopathy in systolic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(8):H792–H802.
29. Alves CR, da Cunha TF, da Paixão NA, Brum PC. Aerobic exercise training as therapy for cardiac and cancer cachexia. *Life Sci*. 2015;125:9–14.
30. Azhar G, Wei JY. New approaches to treating cardiac cachexia in the older patient. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2013;7(6):480-484.