



## A review: Diagnosis dan tatalaksana anemia pada penyakit jantung

Benly Levi Andreas Sibarani<sup>1</sup>, Yandi Kurniawan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universitas Bengkulu

<sup>2</sup> RSUD dr. M. Yunus Kota Bengkulu

email: [benlylevi07@gmail.com](mailto:benlylevi07@gmail.com)

---

**Info Artikel :**

Diterima :

25 November 2024

Disetujui :

16 Desember 2024

Dipublikasikan :

25 Februari 2025

---

**ABSTRAK**

Anemia merupakan keadaan yang ditandai dengan kurangnya kadar hemoglobin dalam darah dan sering ditemukan pada berbagai penyakit salah satunya sebagai komorbid dari penyakit jantung. Anemia dan penyakit jantung saling berhubungan baik secara langsung maupun tidak langsung. Tujuan: Tinjauan kepustakaan ini bertujuan untuk membahas etiologi, patofisiologi, konsekuensi anemia terhadap gagal jantung, serta koreksi anemia pada penderita gagal jantung. Metode yang digunakan dalam artikel ini yaitu mensintesis beberapa teori, penelitian dan artikel terkait dengan tujuan dari tinjauan kepustakaan yang membahas anemia pada penyakit jantung secara komprehensif. Hasil : Dari tinjauan ini didapatkan bahwa penyakit jantung dan anemia saling berkaitan dalam patomekanisme penyakit keduanya, wawancara medis, manifestasi klinis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang spesifik seperti kadar transferrin, ferritin dan serum iron merupakan pemeriksaan spesifik yang dapat digunakan dalam menegakkan anemia pada penyakit jantung. Penatalaksanaan seperti pemberian transfusi darah, preparat eritropoietin, suplementasi besi atau diuretik memerlukan pertimbangan yang baik dan disesuaikan dengan keadaan khusus masing-masing penderita. Prognosis akan semakin buruk jika memiliki komorbid lain seperti gagal ginjal kronis. Kesimpulannya anemia pada penyakit jantung saling berhubungan yang memerlukan pemeriksaan secara komprehensif, penatalaksanaan berupa koreksi Hb dan penyakit yang mendasari serta evaluasi sangat diperlukan pada kondisi ini.

**Kata kunci: Anemia, Hepsidin, Hemoglobin, Gagal Jantung, Penyakit Jantung Coroner**

---

**ABSTRACT**

*Anemia is a condition characterized by a lack of hemoglobin levels in the blood and is often found in various diseases, one of which is a comorbid of heart disease. Anemia and heart disease are interrelated both directly and indirectly. Objective: This literature review aims to discuss the etiology, pathophysiology, consequences of anemia on heart failure, and correction of anemia in patients with heart failure. The method used in this article is to synthesize several theories, studies and articles related to the purpose of the literature review that discusses anemia in heart disease comprehensively. Results: From this review, it is found that heart disease and anemia are interrelated in the pathomechanism of both diseases, medical interviews, clinical manifestations, physical examinations and specific supporting examinations such as transferrin, ferritin and serum iron levels are specific examinations that can be used in establishing anemia in heart disease. Management such as giving blood transfusions, erythropoietin preparations, iron supplementation or diuretics requires good consideration and is tailored to the specific circumstances of each patient. Prognosis will be worse if you have other comorbidities such as chronic renal failure. In conclusion anemia in heart disease is interrelated which requires comprehensive examination, management in the form of Hb correction and underlying disease and evaluation is needed in this condition.*

**Keywords : Anaemia, Hepsidin, Hemoglobin, Heart Failure, Coronary Heart Disease**



©2022 Penulis. Diterbitkan oleh Arka Institute. Ini adalah artikel akses terbuka di bawah lisensi Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 International License. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

## PENDAHULUAN

Anemia adalah suatu kondisi di mana konsentrasi hemoglobin (Hb) dalam eritrosit lebih rendah dari normal dan tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan fisiologis pada individu yang telah mempengaruhi sekitar sepertiga populasi dunia (Chaparro & Suchdev, 2019). Menurut World Health Organization (WHO), anemia didefinisikan sebagai kadar hemoglobin yang rendah (<13,0 g/dL pada pria dan <12,0 g/dL wanita). Kriteria WHO digunakan dalam skala besar untuk mendefinisikan anemia, namun usia dan ras dipertimbangkan (Sîrbu et al., 2018).

Anemia sering terjadi pada pasien dengan penyakit jantung. Anemia hadir pada sekitar sepertiga pasien dengan gagal jantung kongestif (CHF) dan 10% -20% pasien dengan penyakit jantung koroner (PJK). Penyebab anemia pada penyakit jantung belum sepenuhnya dipahami. Beberapa factor yang mungkin berkontribusi, termasuk defisiensi besi, penyakit ginjal kronis komorbid, produksi eritropoietin, hemodilusi, kehilangan darah gastrointestinal yang diinduksi aspirin, penggunaan penghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron, peradangan yang dimediasi sitokin seperti pada anemia penyakit kronis, dan malabsorpsi usus dengan defisiensi nutrisi (Qaseem et al., 2013).

Anemia merupakan salah satu faktor komorbid penting yang sering ditemukan pada pasien dengan gagal jantung. Prevalensi anemia pada gagal jantung bervariasi dari 12-55 % (Hendrata & Lefrandt, 2013). Etiologi anemia pada pasien dengan gagal jantung adalah multifaktorial. Pasien dengan bersamaan penyakit ginjal kronis (PGK) atau diabetes mellitus, usia yang lebih tua, dan penyakit yang lebih lanjut berada pada risiko anemia tertinggi. Gagal jantung dapat menyebabkan anemia melalui mekanisme patofisiologi yang berbeda, dan kedua kondisi tersebut memiliki beberapa faktor risiko. Pasien dengan gagal jantung sering mengalami defisiensi hematinik, terutama defisiensi besi, yang terjadi pada sekitar setengah dari pasien (Grote Beverborg et al., 2018).

Adanya inflamasi kronis pada gagal jantung merupakan penyebab penting dari defisiensi besi (fungsional) dan resistensi eritropoietin. Tingkat eritropoietin yang tidak memadai, sebaliknya, sering terlihat pada pasien dengan CKD bersamaan karena produksi eritropoietin terjadi di ginjal. Selain itu, sumsum tulang tidak responsif terhadap eritropoietin karena cacat sumsum tulang intrinsik semakin meningkatkan kerentanan terhadap anemia (Grote Beverborg et al., 2018).

Anemia pada gagal jantung menyebabkan makin berkurangnya toleransi terhadap beban kerja, memperburuk kelas fungsional gagal jantung berdasarkan New York Heart Association (NYHA), serta menyebabkan meningkatnya hospitalisasi dan kematian akibat gagal jantung. Risiko kematian pada penderita gagal jantung dilaporkan meningkat 2-3% pada setiap penurunan hematokrit 1%. Hal ini menjadikan anemia potensial untuk dijadikan target pengobatan, bersama-sama dengan pengobatan terhadap gagal jantungnya sendiri (Hendrata & Lefrandt, 2013).

Kekurangan zat besi terjadi pada 30% pasien anemia dengan CHF, sehingga sebagian besar anemia yang diamati adalah normositik, sering diklasifikasikan sebagai anemia penyakit kronis (Sîrbu et al., 2018). Anemia dapat memperburuk fungsi jantung dan berhubungan dengan hasil yang buruk, termasuk peningkatan risiko rawat inap dan kematian, penurunan kapasitas latihan, dan kualitas hidup. Perawatan untuk anemia pada pasien dengan penyakit jantung termasuk erythropoiesis-stimulating agents (ESA), transfusi sel darah merah (RBC), dan penggantian zat besi dan lainnya (Qaseem et al., 2013).

Mozos (2015) dalam penelitiannya yang meninjau hubungan patofisiologis utama antara kelainan sel darah merah dan penyakit kardiovaskular, menunjukkan bahwa anemia meningkatkan risiko kondisi proaterosklerosis dan penyakit jantung, sementara hipoksia dan akumulasi zat besi menyebabkan efek kardiovaskular signifikan pada penyakit sel sabit dan talasemia. Skor risiko kardiovaskular yang mencakup jumlah sel darah merah dan RDW menjadi penting untuk prognosis, dan hitung darah lengkap terbukti sebagai alat yang murah dan efektif.

Hendrata & Lefrandt (2013) melakukan studi tinjauan kepustakaan tentang anemia pada gagal jantung, memperoleh uraian beberapa faktor yang menimbulkan anemia pada gagal jantung serta diagnose dan tatalaksana terkait. Namun, studi ini belum meninjau target hemoglobin, dosis dan regimen suplementasi besi dan preparate eritropoietik yang optimum, serta rekomendasi penatalaksanaan secara komprehensif untuk penatalaksanaan yang optimal dari anemia pada gagal jantung (Hendrata & Lefrandt, 2013).

Berdasarkan uraian diatas maka penelitian ini dilakukan untuk memperoleh tinjauan kepustakaan yang membahas etiologi, patofisiologi, konsekuensi anemia tidak hanya pada gagal jantung melainkan juga peranannya terhadap penyakit jantung koroner, selain itu koreksi anemia pada

penderita gagal jantung dan penyakit jantung coroner melalui kumpulan beberapa temuan penelitian, rekomendasi pedoman klinis serta teori terkait secara komprehensif.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi tinjauan kepustakaan yang membahas topik dalam ruang lingkup ilmiah kesehatan dan kedokteran mengenai anemia pada penyakit jantung. Tinjauan pustaka atau disebut juga *literature review* merupakan sebuah aktivitas untuk meninjau atau mengkaji kembali berbagai literatur yang telah dipublikasikan oleh akademisi atau peneliti lain sebelumnya terkait topik yang akan kita teliti (Mahanum, 2021). Cresswell (2018) mengemukakan bahwa tinjauan literatur adalah ringkasan tertulis artikel dari jurnal, buku, dan dokumen lain yang menggambarkan teori dan informasi masa lalu dan masa kini, dan mengatur literatur ke dalam topik dan dokumen yang diperlukan untuk proposal penelitian (Cresswell, 2018).

Tinjauan literatur ini dilakukan dengan mengumpulkan beberapa artikel ilmiah, teori, dan rekomendasi pedoman atau *guideline* terkait yang akan di uraikan untuk mensintesis epidemiologi, faktor-faktor risiko terkait patomekanisme, diagnosis, tatalaksana serta komplikasi dan prognosis terkait anemia pada penyakit jantung. Sehingga hasil sintesa beberapa hal tersebut dapat disajikan dalam artikel ini.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Epidemiologi

Prevalensi anemia pada gagal jantung bervariasi dari 12-55 %. Luasnya variasi prevalensi anemia ini disebabkan oleh ketidakseragaman definisi yang dipakai sebagai dasar untuk menegakkan diagnosis anemia pada berbagai studi yang dilakukan (Hendrata & Lefrandt, 2013). Prevalensi anemia dilaporkan 37,2% dalam studi meta-analisis dari total 153.180 pasien dengan gagal jantung di 34 penelitian selama periode tujuh tahun. Hal ini konsisten dengan temuan dari studi prospektif anemia pada populasi gagal jantung, yang mengidentifikasi prevalensi 34% dalam kohort 1076 pasien rawat jalan dengan gagal jantung kronis dengan menggunakan definisi WHO untuk menentukan anemia (Agarwal & Shah, 2013).

### Etiologi dan Faktor Risiko

Penyebab anemia pada penyakit adalah multifaktorial. Terdapat berbagai faktor yang berkontribusi terhadap resiko terjadinya anemia pada penderita penyakit jantung (Hendrata & Lefrandt, 2013).

#### a. Penyakit ginjal kronis

Penyakit ginjal kronis (seperti yang didefinisikan oleh laju filtrasi glomerulus,  $<60$  mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> atau adanya penanda lain kerusakan ginjal, seperti kelainan struktural atau fungsional dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus) dan anemia termasuk di antara kondisi komorbid yang paling sering pada pasien dengan CHF. Tidak mengherankan, penelitian telah mencatat bahwa anemia lebih umum pada pasien dengan CHF dan CKD dibandingkan pada pasien dengan CHF saja, baik di rawat jalan dan rawat inap. Penurunan konsentrasi hemoglobin telah berulang kali terbukti paralel erat dengan perkiraan laju filtrasi glomerulus pada daftar gagal jantung kongestif yang besar, dan memberikan bukti tidak langsung yang kuat bahwa ginjal memainkan peran utama dalam patogenesis anemia pada pasien gagal jantung (Agarwal & Shah, 2013).

Gagal ginjal ditemukan pada sekitar 50% penderita gagal jantung. Pada penderita gagal ginjal dengan laju filtrasi glomerulus  $< 35-40$  ml/menit akan terjadi anemia sebagai konsekuensi gangguan sintesis eritropoietin yang terutama berlangsung di sel endotel peritubular ginjal. Patofisiologi yang mendasari belum jelas, diduga akibat terjadinya fibrosis tubulointerstisial ginjal, adanya kerusakan tubuli, serta obliterasi pembuluh darah. Eritropoietin merupakan komponen utama dalam sistem homeostasis, dan dapat mencegah apoptosis sel progenitor eritrosit, serta menstimulasi proses proliferasi, maturasi, dan diferensiasi eritrosit. Gangguan terhadap produksi eritropoietin oleh ginjal atau berkurangnya respons sumsum tulang terhadap eritropoietin menyebabkan terjadinya anemia (Sîrbu et al., 2018).

**Clinical Characteristics Associated With Increased Risk of Anemia**

---

Increasing age
Female gender
Chronic kidney disease (increased serum creatinine or decreased GFR)
Decreased body mass index
Use of ACE inhibitors
Increased jugular venous pressure
Lower-extremity edema

---

**Gambar 1. Faktor-faktor yang berhubungan dengan anemia (Sîrbu et al., 2018)**

b. Penggunaan ACE Inhibitor

Sistem renin-angiotensin memainkan peranan penting terhadap regulasi volum plasma dan eritrosit. Peningkatan pengkodean angiotensin II pada ginjal mengubah tekanan oksigen peritubuler yang merupakan faktor regulasi penting terhadap sekresi eritropoietin. Penurunan tekanan oksigen peritubuler pada korteks adrenal menyebabkan peningkatan aktifitas *hypoxia inducible factor-1* (HIF-1) dan ekspresi gen eritropoietin. Angiotensin II meningkatkan sekresi eritropoietin dengan menurunkan aliran darah ginjal dan meningkatkan reabsorpsi sodium di tubuli proksimal. Angiotensin II juga mempunyai efek stimulasi langsung terhadap prekursor eritrosit di sumsum tulang. Penghambatan sistem renin angiotensin dengan obat-obatan ACE inhibitor ataupun ARB berhubungan dengan penurunan produksi eritrosit sehingga menyebabkan anemia (Hendratta, Cecilia & Lefrandt, Reginald., 2013).

c. Penggunaan Beta blocker

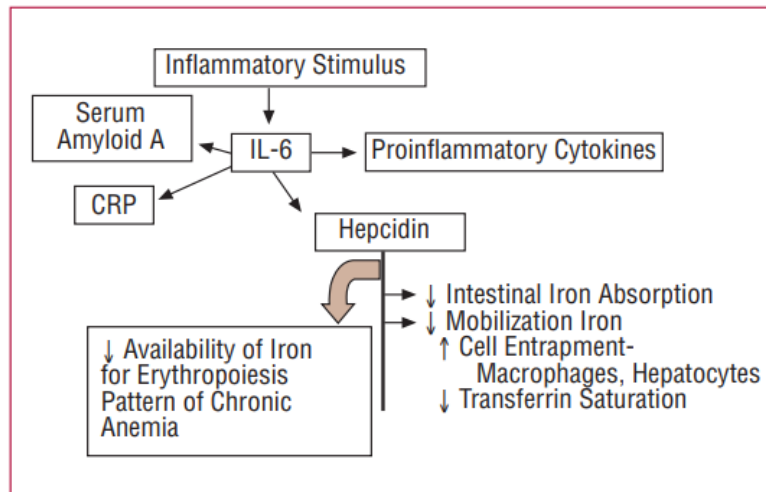
Beta-blocker mewakili pengobatan standar untuk pasien dengan gagal jantung. Dibandingkan dengan metoprolol, carvedilol membuat penurunan kecil tapi signifikan dalam kadar hemoglobin. *Erythropoietin-secreting cells* menunjukkan suplai saraf sistem simpatis yang ekstensif, sedangkan sel-sel progenitor eritroid (*erythroid progenitor cells*) memiliki reseptor permukaan beta 1, beta 2, dan alfa adrenergik. Dengan hanya memblokir reseptor beta 2, sintesis eritropoietin dan proliferasi sel progenitor eritroid/EPC berkurang. Sementara carvedilol memblokir ketiga jenis reseptor, metoprolol hanya bekerja pada tipe beta 1 dan karena itu tidak menyebabkan anemia (Sîrbu et al., 2018).

d. Hemodilusi

Anemia juga dapat mewakili konsekuensi dari kadar plasma yang tinggi yang disebabkan oleh retensi air dan natrium. Sebuah penelitian pada pasien dengan gagal jantung lanjut, yang dipertimbangkan untuk transplantasi dan secara klinis euvolemik, telah menunjukkan bahwa kejadian anemia yang disebabkan oleh hemodilusi adalah 46% dari semua kasus (Agarwal & Shah, 2013).

**Patomekanisme**

Inflamasi memegang peranan penting dalam mekanisme terjadinya anemia pada gagal jantung. Sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , interleukin-1 dan interleukin-6 meningkat pada gagal jantung, dan menyebabkan gangguan pada berbagai aspek eritropoiesis seperti mengurangi sekresi eritropoietin serta menurunkan aktifitas eritropoietin pada prekursor eritrosit dalam sumsum tulang. Sitokin proinflamasi juga meningkatkan kadar hepcidin, suatu peptida yang dihasilkan oleh hepatosit (Hendratta, Cecilia & Lefrandt, Reginald, 2013).



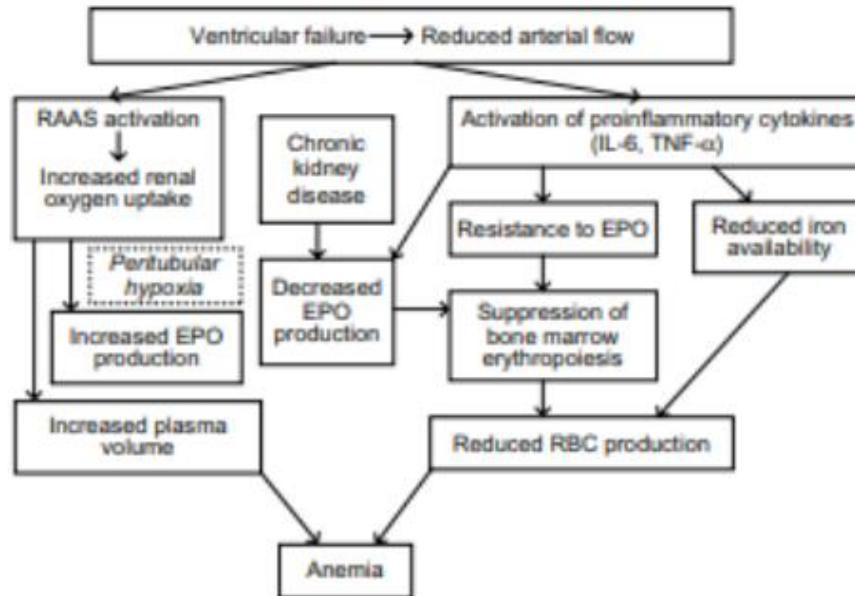
Gambar 2. Mekanisme inflamasi penyebab anemia (Qaseem et al., 2013)

Hepcidin menyebabkan gangguan absorpsi besi di duodenum, meningkatkan ambilan besi ke dalam makrofag serta menghambat pelepasan besi dari makrofag. Hal ini menyebabkan besi terperangkap dalam makrofag sehingga mengurangi bioavailabilitas cadangan besi untuk sintesis hemoglobin. Gagal ginjal ditemukan pada sekitar 50% penderita gagal jantung. Pada penderita gagal ginjal dengan laju filtrasi glomerulus < 35-40 ml/menit akan terjadi anemia sebagai konsekuensi gangguan sintesis eritropoietin yang terutama berlangsung di sel endotel peritubular ginjal (Hendratta, Cecilia & Lefrandt, Reginald, 2013).

Patofisiologi yang mendasari belum jelas, diduga akibat terjadinya fibrosis tubulointerstisial ginjal, adanya kerusakan tubuli, serta obliterasi pembuluh darah. Eritropoietin merupakan komponen utama dalam sistem homeostasis, dan dapat mencegah apoptosis sel progenitor eritrosit, serta menstimulasi proses proliferasi, maturasi, dan diferensiasi eritrosit. Gangguan terhadap produksi eritropoietin oleh ginjal atau berkurangnya respons sumsum tulang terhadap eritropoietin menyebabkan terjadinya anemia. Pada penderita gagal jantung terdapat resiko terjadinya defisiensi besi akibat terganggunya absorpsi besi di usus halus. Mekanisme yang mendasari keadaan ini adalah adanya iskemi pada mukosa usus, penebalan dinding usus akibat edema, serta peranan mediator proinflamasi yang menghambat absorpsi besi (Hendratta, Cecilia & Lefrandt, Reginald, 2013).

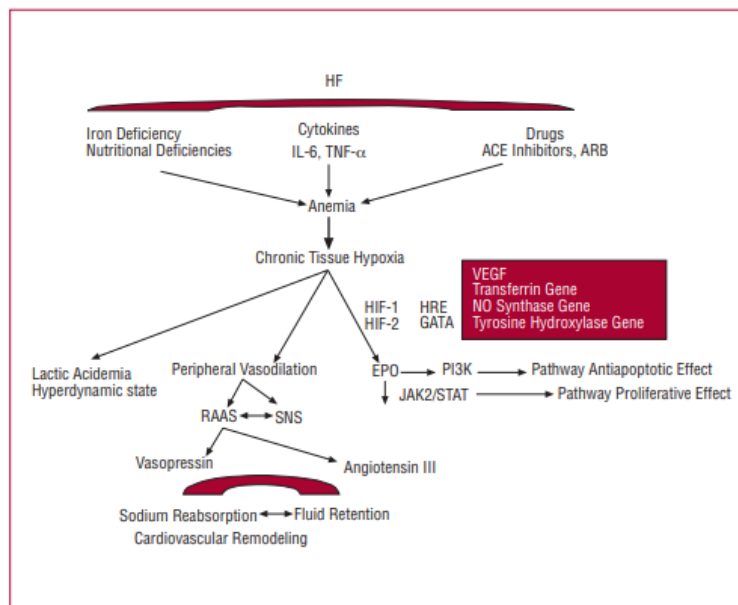
Sistem renin-angiotensin memainkan peranan penting terhadap regulasi volume plasma dan eritrosit. Peningkatan pengkodean angiotensin II pada ginjal merubah tekanan oksigen peritubuler yang merupakan faktor regulasi penting terhadap sekresi eritropoietin. Penurunan tekanan oksigen peritubuler pada korteks adrenal menyebabkan peningkatan aktifitas hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) dan ekspresi gen eritropoietin.

Angiotensin II meningkatkan sekresi eritropoietin dengan menurunkan aliran darah ginjal dan meningkatkan reabsorpsi sodium di tubuli proksimal. Angiotensin II juga mempunyai efek stimulasi langsung terhadap prekursor eritrosit di sumsum tulang. Penghambatan sistem renin angiotensin dengan obat-obatan ACE inhibitor ataupun ARB berhubungan dengan penurunan produksi eritrosit sehingga menyebabkan anemia. Anemia pada gagal jantung sering berhubungan dengan gejala dan tanda kongesti, sehingga peningkatan volum plasma mungkin berkontribusi terhadap terjadinya anemia pada gagal jantung melalui proses hemodilusi. Pada suatu penelitian terhadap 37 penderita anemia dengan gagal jantung kongestif yang tidak disertai edema, didapatkan 46% penderita mempunyai nilai hematokrit yang rendah dengan jumlah eritrosit yang normal, sehingga anemia pada pasien-pasien ini diakibatkan oleh peningkatan volum plasma yang berakibat hemodilusi (Hendratta, Cecilia & Lefrandt, Reginald, 2013).



Gambar 3. Mekanisme RAAS pada anemia (Agarwal & Shah, 2013)

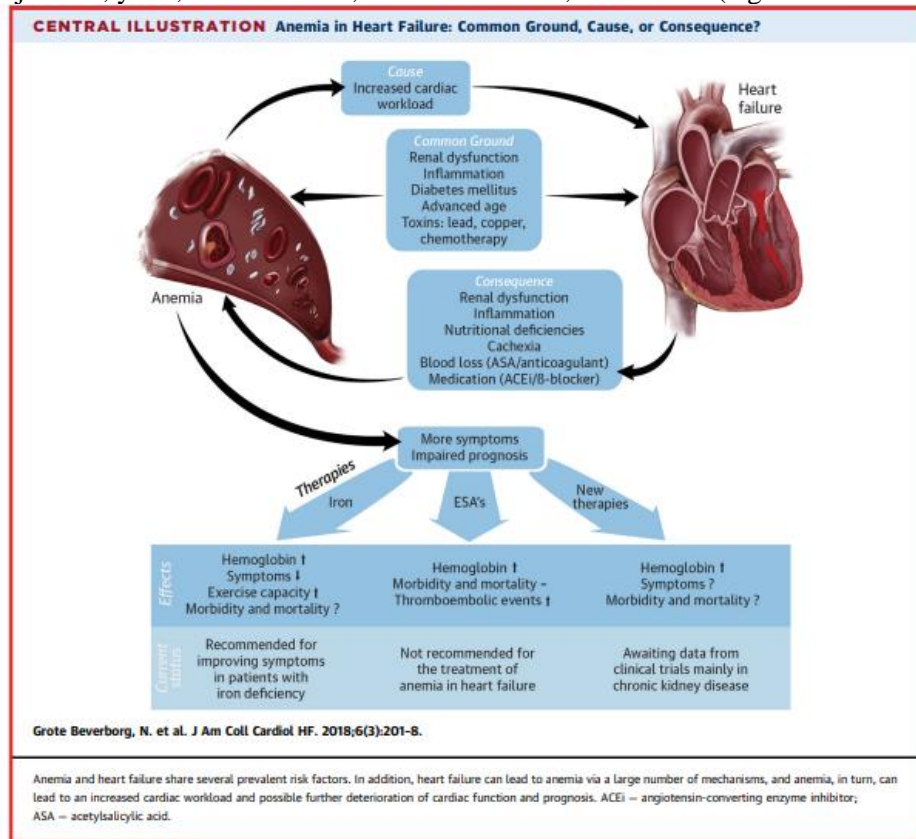
Pengobatan dengan penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE) dan penghambat reseptor angiotensin menghambat eritropoiesis, sebagaimana dibuktikan dengan penurunan konsentrasi hemoglobin hingga 0,3 g/dL. Hal ini terutama disebabkan oleh antagonisme penurunan hipoksia ginjal yang diobati dengan angiotensin II yang pada gilirannya memicu produksi eritropoietin. Khususnya, angiotensin II juga merangsang produksi sel eritropoietik secara langsung oleh sumsum tulang.<sup>21</sup> Selain itu, domain katalitik terminal amino dari ACE menurunkan penghambat hematopoiesis, N-asetil-seril-aspartil-lisil-prolin (AcSDKP). Peningkatan kadar Ac-SDKP mengakibatkan penghambatan hematopoiesis dan menyebabkan penurunan konsentrasi hemoglobin pada pasien gagal jantung dengan terapi ACE inhibitor. Namun, data eksperimental dalam berbagai model tikus knockout yang melibatkan komponen enzim pengubah angiotensin yang berbeda gagal mendukung teori ini. Gambar diatas mengilustrasikan hubungan antar kompleks dari semua mekanisme ini dalam pengaturan CHF (Agarwal & Shah, 2013).



Gambar 4. Efek anemia pada gagal jantung (Caramelo et al., 2007)



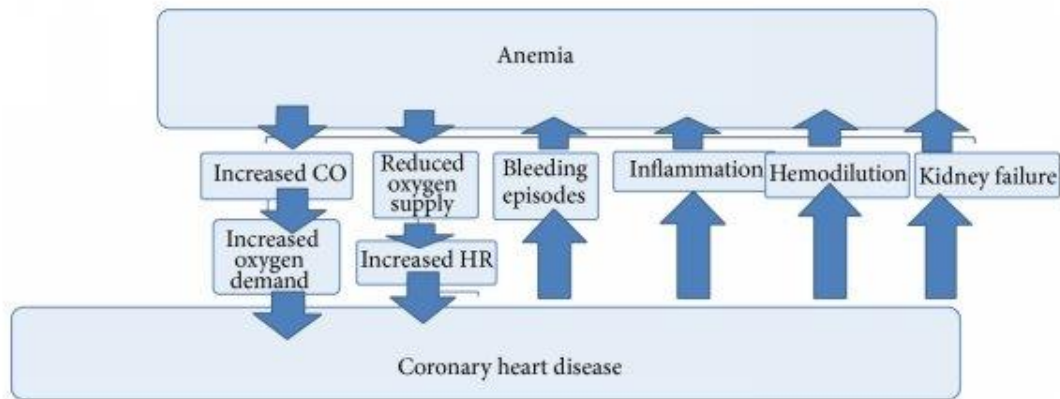
Anemia pada populasi yang menua dapat diperumit lebih lanjut oleh faktor lain, termasuk penurunan produksi sel induk, produksi faktor pertumbuhan hematopoietik yang rendah, dan perubahan sensitivitas terhadap sitokin hematopoietik. Selain itu, tingkat sitokin proinflamasi yang lebih tinggi, seperti interleukin-1, TNF- $\alpha$ , dan interleukin-6, tercatat dalam berbagai penyakit yang unik pada populasi lanjut usia, yaitu, aterosklerosis, diabetes mellitus, dan kanker (Agarwal & Shah, 2013).



**Gambar 5. Hubungan dan konsekuensi anemia dengan gagal jantung (Grote Beverborg et al., 2018)**

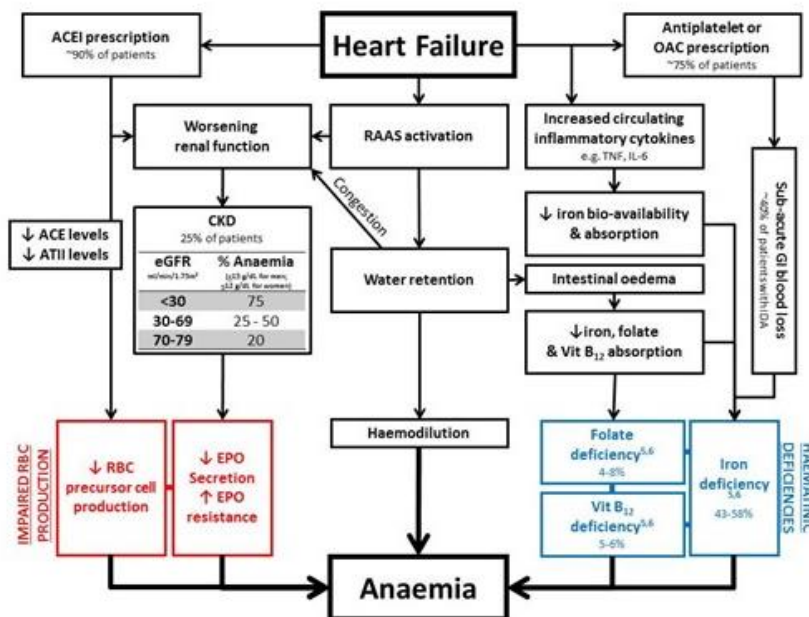
Anemia dan gagal jantung memiliki beberapa faktor risiko yang umum. Selain itu, gagal jantung dapat menyebabkan anemia melalui sejumlah besar mekanisme, dan anemia, pada gilirannya, dapat menyebabkan peningkatan beban kerja jantung dan kemungkinan kerusakan lebih lanjut dari fungsi jantung dan prognosisnya (Grote Beverborg et al., 2018).

Hubungan langsung antara gagal jantung kongestif (CHF) dan anemia defisiensi besi (IDA) belum ditemukan, terutama dengan tidak adanya kondisi komorbiditas, seperti kegagalan ventrikel kanan yang parah dengan edema gastrointestinal yang mengakibatkan penyerapan zat besi yang buruk atau CKD lanjut yang terkait dengan gastritis uremik. Aktivasi sitokin dan peradangan yang terkait dengan gagal jantung mungkin merupakan penyebab lain anemia karena pemanfaatan zat besi yang buruk (Agarwal & Shah, 2013).



Gambar 6. Hubungan anemia dengan PJK (von Haehling et al., 2019)

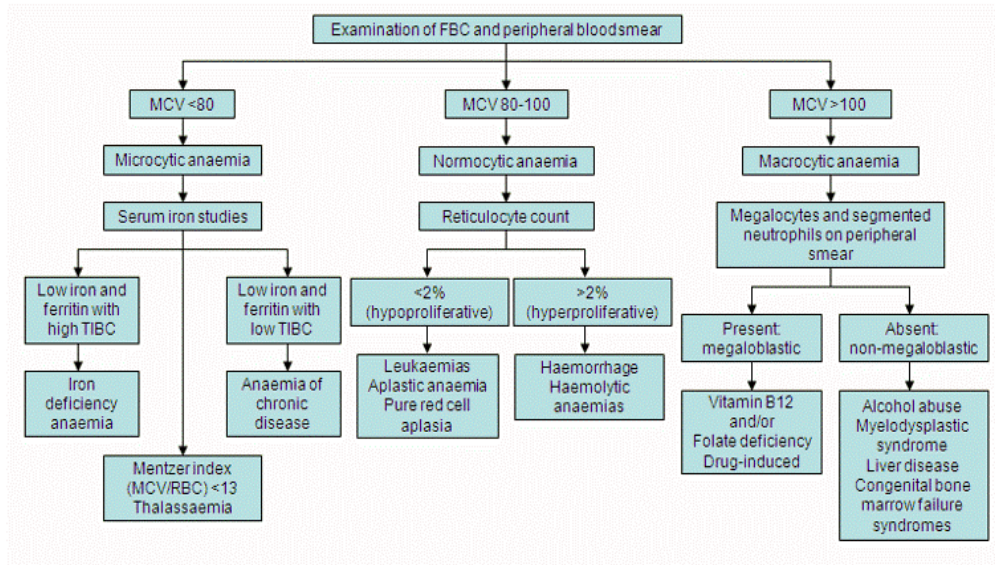
Eritropoietin, hormon proeritrositik yang sangat terglisosilasi (40% dari total berat molekul) dengan waktu paruh sekitar 5 jam, merupakan komponen penting dari sistem hematopoietik dalam regulasi produksi sel darah merah, dan selanjutnya mempengaruhi pengiriman oksigen jaringan. Fibroblas peritubular khusus yang terletak di korteks dan medula luar bertanggung jawab untuk sebagian besar produksi eritropoietin ginjal (90%), sedangkan sisanya disintesis di hati. Hipoksia ginjal adalah stimulus utama untuk produksi eritropoietin, yang mengakibatkan peningkatan eksponensial dalam jumlah sel yang memproduksi eritropoietin. Tidak mengherankan, hal ini respon tumpul pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Aliran darah ginjal relatif terpelihara dengan baik pada pasien gagal jantung sampai stadium lanjut, terutama pada pasien yang menggunakan penghambat enzim pengubah angiotensin. Hipoksia ginjal dalam pengaturan ini lebih mungkin karena adanya pirau arteriovenosa lokal dalam sirkulasi intrarenal, menghasilkan pengurangan substansial dalam tekanan oksigen dan stimulasi produksi eritropoietin. Produksi eritropoietin yang rusak ditunjukkan pada lebih dari 90% pasien dengan gagal jantung dan bukti laboratorium anemia penyakit kronis. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, penelitian yang lebih baru telah gagal untuk menunjukkan korelasi yang signifikan antara produksi eritropoietin dan aliran plasma ginjal yang efektif di pengaturan gagal jantung. Korelasi yang lemah tetapi signifikan antara produksi eritropoietin dan perkiraan laju filtrasi glomerulus menunjukkan bahwa disfungsi ginjal berperan dalam produksi eritropoietin yang tumpul pada pasien anemia dengan gagal jantung (Agarwal & Shah, 2013).



Gambar 7. Penyebab anemia pada pasien CHF (Tim Goodnough et al., 2017)



**Diagnosis**



**Gambar 8. Pendekatan Diagnosis Anemia**

Anemia dengan cadangan besi rendah berdasarkan transferin rendah saturasi dan kadar feritin yang relatif lebih tinggi mengidentifikasi dua penyebab paling umum anemia pada pasien dengan gagal jantung, yaitu anemia penyakit kronis (AOCD) dan anemia defisiensi besi (IDA). AOCD diidentifikasi dengan penurunan konsentrasi besi serum, transferin, dan kapasitas pengikatan besi total bersama dengan feritin normal atau meningkat. Namun, data yang terbatas ada untuk memandu pengobatan pasien anemia di lingkungan inflamasi (misalnya, hemodialisis, gagal jantung) dengan kadar feritin tinggi dan saturasi transferin rendah. Anemia. Selain itu, proporsi ini berlipat ganda pada populasi lansia di atas usia 85 tahun. Anemia pada lansia dikaitkan dengan berbagai hasil yang buruk, termasuk penurunan progresif dalam kapasitas fungsional, peningkatan kemampuan rentan untuk jatuh, dan gangguan kognisi. Pasien lanjut usia dengan anemia sering memiliki penyakit penyerta yang signifikan, termasuk gagal jantung dan penyakit ginjal kronis. Penelitian juga menunjukkan bahwa, secara keseluruhan, pasien dengan gagal jantung dan anemia cenderung lebih tua daripada pasien nonanemia (Agarwal & Shah, 2013).

**Tabel 1. Temuan laboratorium anemia pada CHF (Agarwal & Shah, 2013)**

Type of anemia	Soluble transferrin receptors	Transferrin saturations	Total iron binding capacity	Ferritin	Serum iron
Iron deficiency anemia	↑	↓	↑	↓	↓
Anemia of chronic disease	↔ or ↑	↓	↓	↔ or ↑	↓
HF-related anemia with iron deficiency	↑	↓	↔ or ↑	↑	↓

Abbreviation: HF, heart failure

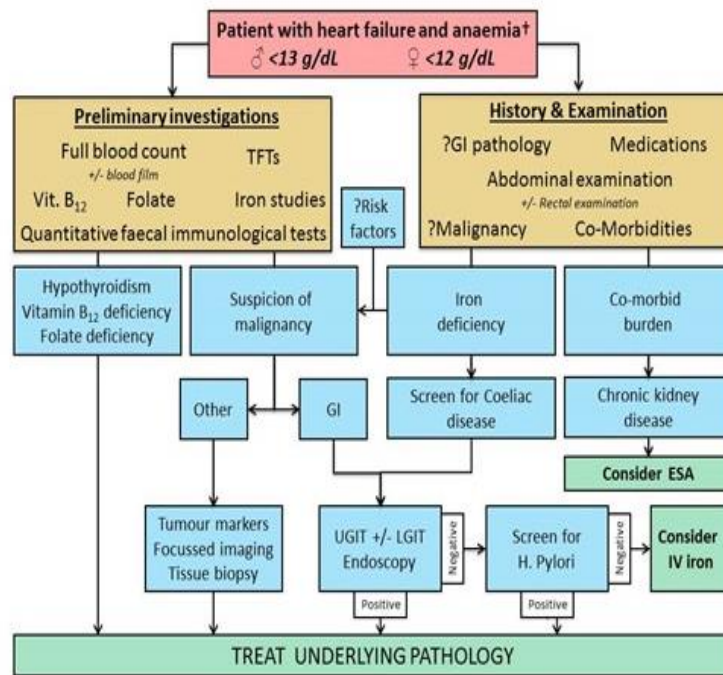
**Tabel 2. Diagnostik pasti anemia defisiensi besi pada gagal jantung (Gstrein et al., 2017)**

Absolute iron deficiency	Ferritin <100 µg/l
Functional iron deficiency	Ferritin 100-300 µg/l and TSAT <20%

TSAT= transferrin saturation

**Tatalaksana**

Penanganan anemia pada gagal jantung sampai saat ini masih menjadi tantangan. Pada penderita gagal jantung sebaiknya dilakukan pemeriksaan berkala kadar Hb setiap enam bulan untuk mendeteksi anemia sedini mungkin, juga harus dilakukan pemeriksaan lanjut untuk mengetahui etiologi anemia. Transfusi darah Penggunaan transfusi darah untuk pengobatan anemia pada penderita dengan penyakit kardiovaskular masih kontroversial. Menurut guidelines dari American College of Physicians and the American Society of Anesthesiologist, transfusi diberikan bila kadar Hb < 8gr%. Penelitian Hebert dkk pada 838 pasien dengan penyakit kritis (26 % diantaranya dengan penyakit kardiovaskuler) menunjukkan bahwa mempertahankan Hb pada nilai 10-12 gr% tidak memberikan hasil lebih baik terhadap penurunan angka kematian < 35% menjadi >45% dalam tiga bulan. Disamping itu terjadi peningkatan puncak ambilan oksigen dan perpanjangan durasi treadmill. Peningkatan kadar hematokrit berhubungan linier dengan peningkatan ambilan oksigen (Hendrata, Cecilia & Lefrandt, Reginald, 2013).



**Gambar 9. Pendekatan tatalaksana anemia pada CHF (Tim Goodnough et al., 2017).**

Pada penelitian terhadap 33 penderita gagal jantung dengan anemia (Hb < 12,5 gr%) kasus anemia pada gagal jantung, defisiensi besi fungsional yang dikarakteristik oleh penurunan efektifitas cadangan besi untuk eritropoiesis merupakan masalah pada penderita gagal jantung. Sejumlah studi memperlihatkan adanya peningkatan Hb yang bermakna sebagai respons terhadap pemberian rHuEPO dan suplementasi besi. National Kidney Foundation merekomendasikan penggunaan besi intravena untuk mempertahankan kadar ferritin serum >100 ng/mL dan saturasi transferin >20% untuk mengoptimalkan respons klinik terhadap pemberian preparat eritropoietin (Hendrata, Cecilia & Lefrandt, Reginald, 2013).

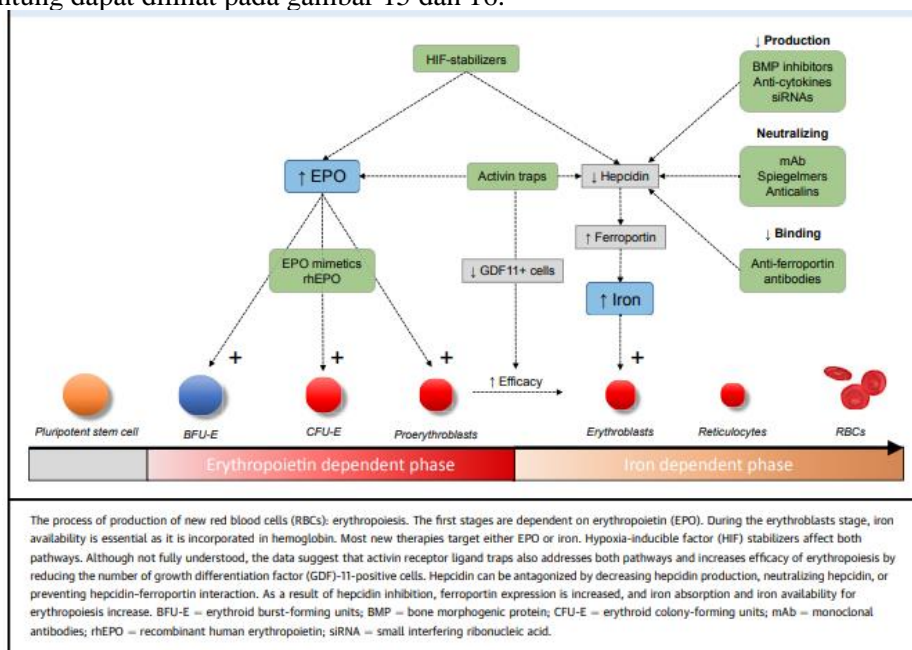
**Tabel 3. Terapi Anemia Pada Penyakit Jantung (Qaseem et al., 2013)**

Disease/Condition	Anemia and heart disease
Target Audience	Internists, family physicians, and other clinicians
Target Patient Population	Adult patients with symptomatic CHF (with or without reduced systolic function) or CHD (acute coronary syndrome postacute coronary syndrome or a history of MI or angina) and anemia or iron deficiency
interventions	Red blood cell transfusion ESAs with or without iron (including erythropoietin and darbepoetin) and intravenous iron
Outcomes	Mortality (all -cause and disease-specific) cardiovascular events (MI, CHF exacerbation arrhythmia or cardiac death); exercise tolerance (any metric most commonly NYHA class 6-min walk test) quality of life hospitalization (all-cause and disease specific); and harms including hypertension venous thromboembolic events, and ischemic cerebrovascular events

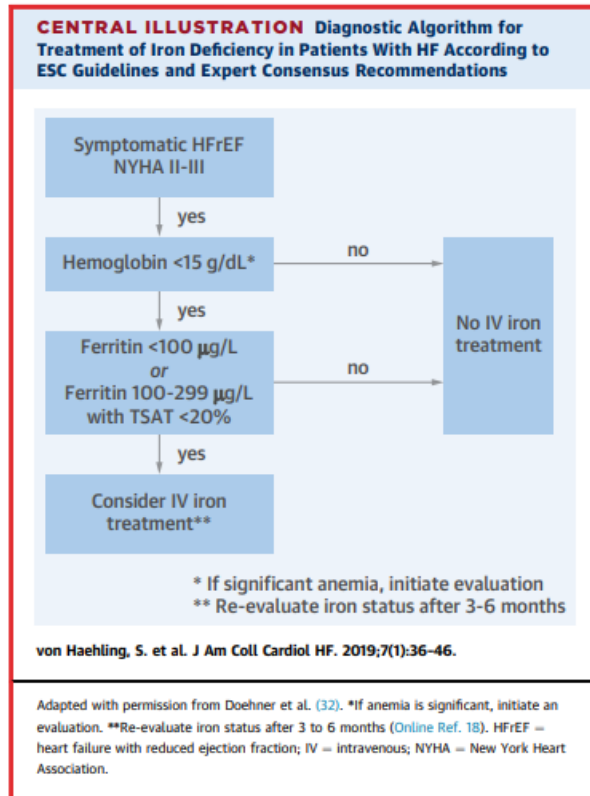
Benefits of Treatment	Red blood cell transfusion: no benefits shown when comparing liberal to restrictive transfusion ESAs: no benefit Intravenous: iron increased exercise tolerance improved quality of life Red blood cell transfusion: adverse events potentially associated with red blood cell transfusions, such as fever, transfusion related acute lung injury, and congestive heart failure
Harms of Treatment	ESAs: hypertension and venous thrombosis Intravenous iron no harms identified but sparsely reported
Recommendations	Recommendation 1: ACP recommends using restrictive red blood cell transfusion strategy (trigger hemoglobin threshold of 7-8 g/d compared with higher hemoglobin levels) in hospitalized patients with coronary heart disease (Grade weak recommendation low -quality evidence) Recommendation 2: ACP recommends against the use of erythropoiesis stimulating agents in patients with mild to moderate anemia and congestive heart failure or coronary heart disease (Grade strong recommendation; moderate-quality evidence) Current evidence does not support the benefit of liberal blood transfusions in patients with asymptomatic anemia and heart disease. Therefore, the ACP does not support the liberal use of blood transfusions in the management of mild to moderate anemia in patients with cardiovascular disease. The probability that transfusion may be beneficial is higher in patients with lower hemoglobin levels (<7 g/dL) and lower in less anemic patients (hemoglobin >10 g/dL) (67). The ACP does not support the use of ESAs for treating patients with mild to moderate anemia and heart disease because the harms outweigh the benefits for these patients.
High Value Care	Patients with heart disease may have anemia because of iron deficiency, use of ACE inhibitors, renal insufficiency, and poor nutrition. Presence of anemia is associated with increased mortality and morbidity. However, it is uncertain if anemia is an independent risk factor for poor outcomes or if it is a marker of more severe illness.
Clinical Considerations	The impact of oral administration of iron and how it compares with IV iron for treating anemic patients with heart disease is unknown

ACE= Angiotensin-converting enzyme; CHD= coronary heart disease; CHF= congestive heart failure; ESA= erythropoiesis-stimulating agent; MI= myocardial infarction; NYHA= New York Heart Association

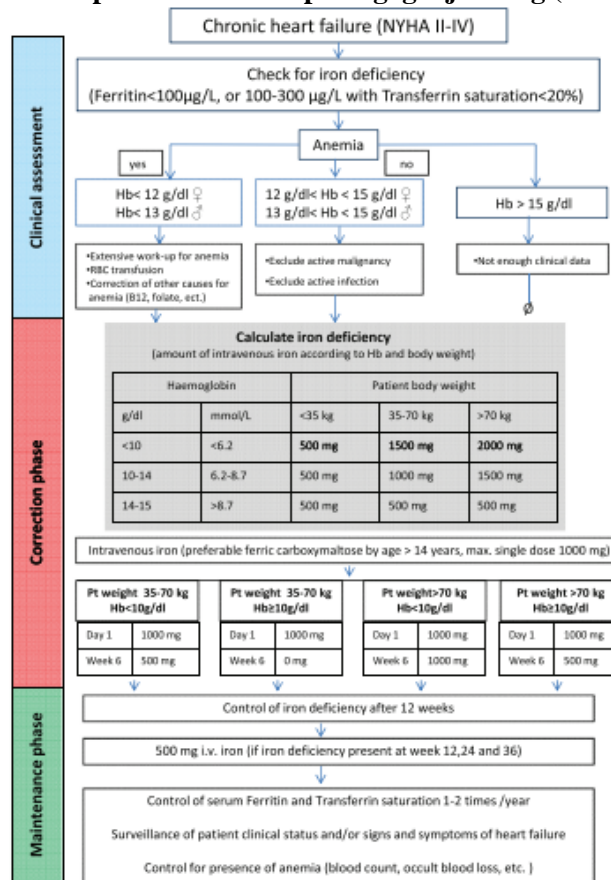
Meskipun demikian, kelebihan cadangan besi harus diwaspadai karena beresiko terhadap terjadinya infeksi dan gangguan kardiovaskuler lebih lanjut. Pemberian diuretik Pada penderita gagal jantung dengan anemia yang disebabkan oleh hemodilusi, pemberian preparat eritropoietin akan menaikkan massa eritrosit yang berakibat peningkatan volum darah total, yang akan memperberat gagal jantung. Pada penderita dengan hemodilusi, pemberian diuretik yang agresif akan menurunkan volume plasma sehingga anemia dapat terkoreksi. Pemberian transfusi darah, preparat eritropoietin, suplementasi besi atau diuretik memerlukan pertimbangan yang matang serta kekhususan untuk setiap kasus yang dihadapi (Hendrata & Lefrandt, 2013). Dalam melakukan koreksi dan evaluasi anemia pada penyakit jantung dapat dilihat pada gambar 15 dan 16.



Gambar 10. Terapi anemia dan targetnya dalam eritropoiesis (Grote Beverborg et al., 2018)

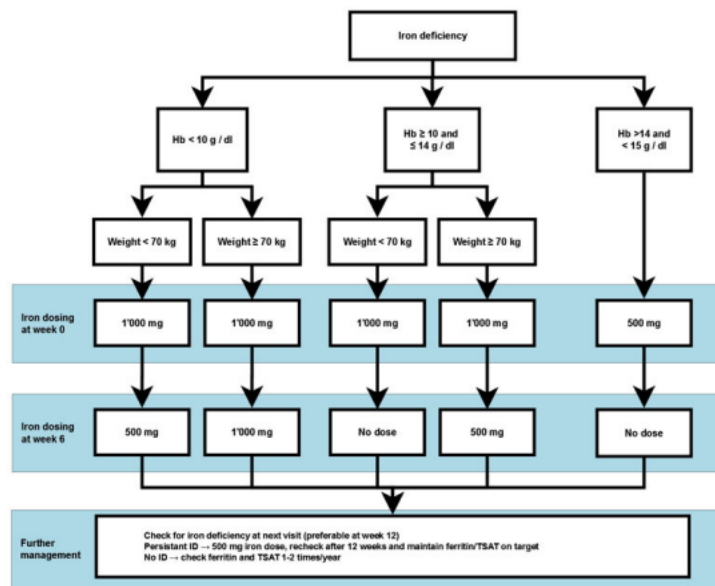


Gambar 11. Algoritma terapi defisiensi besi pada gagal jantung (von Haehling et al., 2019)



Gambar 12. Koreksi anemia defisiensi besi pada CHF (Loncar et al., 2021)





Gambar 13. Evaluasi terapi besi pada CHF (Gstrein et al., 2017)

### Prognosis

Pada pasien dengan gagal jantung, anemia merupakan faktor risiko kematian, rawat inap, dan tingkat keparahan, dan dua kali lipat risiko yang terkait dengan faktor lain, seperti diabetes mellitus, usia, merokok, dan fraksi ejeksi yang rendah. Sebuah studi meta-analisis yang melibatkan 34 penelitian dan lebih dari 1.50.000 pasien telah menyimpulkan bahwa anemia terjadi pada sepertiga pasien dengan gagal jantung dan berhubungan dengan angka kematian yang lebih tinggi secara signifikan, terlepas dari ada atau tidak adanya disfungsi sistolik (Sîrbu et al., 2018).

Beberapa studi observasional telah menunjukkan bahwa defisiensi besi berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien dengan gagal jantung. Prognosis yang tidak menguntungkan terkait dengan defisiensi besi tidak dipengaruhi oleh ada atau tidak adanya anemia. Terlebih lagi, telah ditentukan bahwa pasien dengan defisiensi besi tanpa anemia memiliki risiko kematian dua kali lipat dibandingkan dengan pasien dengan anemia tanpa defisiensi besi. Data ini tampaknya menyiratkan bahwa adanya kekurangan zat besi memerlukan prognosis yang kurang menguntungkan dibandingkan anemia. Sebaliknya, sebuah penelitian pada pasien dengan riwayat gagal jantung yang dirawat di ruang rawat jalan tidak menemukan korelasi antara defisiensi besi dan kematian oleh semua penyebab (Sîrbu et al., 2018).

Peningkatan mortalitas ini juga didokumentasikan pada pasien dengan gagal jantung akut. Penelitian pada 719 pasien yang dirawat karena Gagal jantung akut telah menggarisbawahi peningkatan independen dalam kematian satu tahun pada pasien dengan anemia (Sîrbu et al., 2018).

Dampak negatif dari kekurangan zat besi pada kualitas hidup telah terbukti terlepas dari anemia. Mekanisme penyebab yang bertanggung jawab atas rendahnya kualitas hidup dan kapasitas usaha masih belum jelas. Disfungsi miokardium dan otot rangka yang ditentukan oleh defisiensi besi merupakan pusat patofisiologi gagal jantung. Penelitian eksperimental yang dilakukan pada miokardium tikus iskemik telah menunjukkan peningkatan ekspresi hepsidin ditentukan oleh hipoksia. Bagaimanapun, perubahan ini, konsekuensi patofisiologisnya dan hubungannya dengan metabolisme zat besi tidak sepenuhnya dipahami. Namun, hubungan antara anemia, defisiensi besi, dan aktivasi simpatis dengan peningkatan debit jantung, hipertrofi ventrikel kiri, dan akhirnya dilatasi ventrikel kiri telah terbukti (Sîrbu et al., 2018). Adapun hasil penelitian terkait mortalitas pasien anemia pada gagal jantung seperti pada gambar 17.

Tabel 4. Interaksi Antara Penyakit Ginjal Kronis, Anemia Gagal Jantung Kronis dan Kematian Berikutnya (Coats, 2004)

Patient group	Number of patients	2 year death rate (%)	RR (95% CI)
CHF(-)CKD(-)Anaemia(-)	848182	7.7	1.00 (reference)
CHF(-)CKD(-)Anaemia(+)	108926	16.6	1.90 (1.87 to 1.94)

Patient group	Number of patients	2 year death rate (%)	RR (95% CI)
CHF(-)CKD(+)Anaemia(-)	12031	16.4	2.05 (1.96 to 2.15)
CHF(+CKD(-)Anaemia(-)	90886	26.1	2.86 (2.82 to 2.91)
CHF(-)CKD(+)Anaemia(+)	381	27.3	3.37 (3.23 to 3.53)
CHF(+CKD(-)Anaemia(+)	40364	34.6	3.78 (3.71 to 3.85)
CHF(+CKD(+)Anaemia(-)	7131	38.4	4.86 (4.67 to 5.05)
CHF(+CKD(+)Anaemia(+)	9404	45.6	6.07 (5.89 to 6.27)

CHF, chronic heart failure; CKD, chronic kidney disease; CI, confidence interval; RR, relative risk  
Reproduced from (Herzog et al., 2004)

Perlu diperhatikan bahwa peningkatan mortalitas yang terkait dengan anemia tetap tidak berubah bahkan setelah disesuaikan dengan kondisi komorbiditas yang sudah ada sebelumnya. Dengan demikian, adanya anemia memiliki implikasi prognostik yang penting pada pasien yang lebih tua, terlepas dari gagal jantung.

## KESIMPULAN

Anemia pada penyakit jantung memiliki hubungan timbal balik satu sama lain. Anemia dapat menjadi komorbid penyakit jantung yang sering ditemui, dan penyakit jantung dapat juga mempengaruhi kadar hemoglobin dalam darah. Anemia pada penyakit jantung memerlukan perhatian khusus dikarenakan dapat memperberat klinis dari penyakit jantung baik gagal jantung maupun penyakit jantung koroner. Pemeriksaan penunjang yang komprehensif dapat mewakili serta membantu untuk mendiagnosa secara komprehensif. Sehingga rencana penatalaksanaan serta koreksi dan evaluasi anemia pada penyakit jantung dapat dilakukan dengan efektif yang akan membantu meningkatkan harapan hidup, perbaikan klinis serta prognosis kasus ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, A., & Shah. (2013). Anemia associated with chronic heart failure: current concepts. *Clinical Interventions in Aging*, 111. <https://doi.org/10.2147/CIA.S27105>
- Caramelo, C., Justo, S., & Gil, P. (2007). Anemia en la insuficiencia cardiaca: fisiopatología, patogenia, tratamiento e incógnitas. *Revista Española de Cardiología*, 60(8), 848–860. <https://doi.org/10.1157/13108999>
- Chaparro, C. M., & Suchdev, P. S. (2019). Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1450(1), 15–31. <https://doi.org/10.1111/nyas.14092>
- Coats, A. J. S. (2004). Anaemia and heart failure. *Heart*, 90(9), 977–979. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.012997>
- Cresswell, J. W. (2018). Planning, Conducting, and Evaluating Quantitative and Qualitative Research. In *Knowledge and Power in the Global Economy: The Effects of School Reform in a Neoliberal/Neoconservative Age: Second Edition* (6th ed., Vol. 4, Issue 1). Pearson.
- Grote Beverborg, N., van Veldhuisen, D. J., & van der Meer, P. (2018). Anemia in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, 6(3), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.023>
- Gstrein, C., Meyer, M., & Anabitarte, P. (2017). Iron substitution in the treatment of chronic heart failure. *Swiss Medical Weekly*, 147(2526). <https://doi.org/10.4414/sm.w.2017.14453>
- Hendratta, C., & Lefrandt, R. L. (2013). Anemia Pada Gagal Jantung. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 2(3). <https://doi.org/10.35790/jbm.2.3.2010.1191>
- Loncar, G., Obradovic, D., Thiele, H., von Haehling, S., & Lainscak, M. (2021). Iron deficiency in heart failure. *ESC Heart Failure*, 8(4), 2368–2379. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13265>
- Mahanum, M. (2021). Tinjauan Kepustakaan. *ALACRITY: Journal of Education*, 1(2), 1–12. <https://doi.org/10.52121/alacrity.v1i2.20>
- Mozos, I. (2015). Mechanisms Linking Red Blood Cell Disorders and Cardiovascular Diseases. *BioMed*



*Research International*, 2015, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2015/682054>

Qaseem, A., Humphrey, L. L., Fitterman, N., Starkey, M., & Shekelle, P. (2013). Treatment of Anemia in Patients With Heart Disease: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 159(11), 770. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00009>

Sîrbu, O., Floria, M., Dascalita, P., Stoica, A., Adascalitei, P., Sorodoc, V., & Sorodoc, L. (2018). Anemia in heart failure- from guidelines to controversies and challenges. *Anatolian Journal of Cardiology*, 20(1), 52–59. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2018.08634>

Tim Goodnough, L., Comin-Colet, J., Leal-Noval, S., Ozawa, S., Takere, J., Henry, D., Javidroozi, M., Hohmuth, B., Bisbe, E., Gross, I., & Shander, A. (2017). Management of anemia in patients with congestive heart failure. *American Journal of Hematology*, 92(1), 88–93. <https://doi.org/10.1002/ajh.24595>

von Haehling, S., Ebner, N., Evertz, R., Ponikowski, P., & Anker, S. D. (2019). Iron Deficiency in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, 7(1), 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.07.015>