

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF)*

2.1.1 Epidemiologi

Gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal (HFpEF) semakin dikenal sebagai masalah kesehatan masyarakat utama di seluruh dunia.¹¹ Studi epidemiologi berbasis rumah sakit yang besar di Olmsted Count mendapatkan data bahwa pasien HFpEF menunjukkan peningkatan dari 38% menjadi 54% di antara semua pasien gagal jantung.¹ Pada penelitian observasional, angka rawat inap dan kematian pada pasien HFpEF mendekati pasien HFrEF namun pada populasi uji klinis, luaran tampaknya lebih baik pada pasien HFpEF. Kematian akibat penyebab non-kardiovaskuler umumnya lebih banyak pada pasien HFpEF.¹²

Prevalensi pasien HFpEF di negara barat bervariasi secara luas dari 13 sampai 74% dengan bergantung pada kriteria inklusi sampel dan karakteristik klinis. Bias seleksi ini didapat pada penyelidikan ekokardiografi berbasis populasi baru-baru ini yang dilakukan pada sampel berbasis masyarakat yang besar di Amerika, Portugal, Belanda, Inggris, Swedia, Finlandia, dan Spanyol. Bersamaan, penelitian terbaru ini memberikan perkiraan prevalensi HFpEF rata-rata 54%, dengan kisaran antara 40 sampai 71%. Kesulitan yang melekat dalam membuat diagnosis HFpEF yang akurat disebabkan karena kurangnya standarisasi kriteria diagnostik, potensi kesalahan diagnosis pada pasien lansia dan

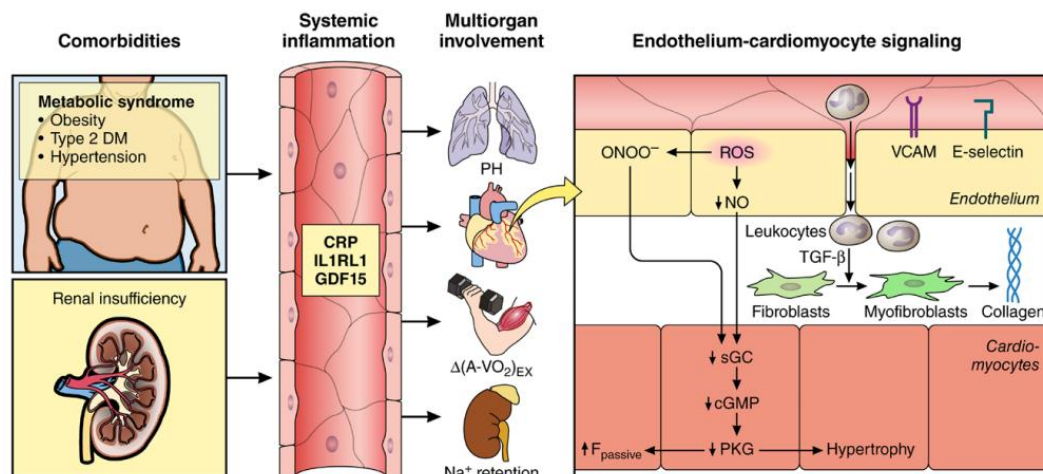
overweight. Meskipun demikian, prevalensi HFpEF secara keseluruhan yang 'benar' di masyarakat telah diperkirakan 1,1-5,5% dari populasi umum.^{1,13}

Studi belah lintang pada negara-negara barat menunjukkan bahwa HFpEF terjadi pada bertambahnya usia dan lebih tinggi pada wanita. Prevalensi spesifik usia dan jenis kelamin yang dilaporkan meningkat dari 0 (pria) dan 1% (wanita) pada kelompok usia 25-49 tahun menjadi sekitar 4-6% pada pria dan 8-10% pada wanita untuk individu 80 tahun dan lebih tua. Hal lain yang dapat menyebabkan HFpEF adalah prevalensi tinggi hipertensi, diabetes dan fibrilasi atrium. Faktor risiko mortalitas pada HFpEF termasuk obesitas pada 41-46%, penyakit arteri koroner pada 20-76%, diabetes mellitus pada 13-70%, atrial fibrillation (AF) pada 15-41%, dan hiperlipidemia dalam 16-77%.¹³

Suatu penelitian di Hongkong menemukan bahwa HFpEF lebih umum daripada HFrEF yang menyumbang 67% dari rawat inap karena gagal jantung, dengan prevalensi yang sama antara pria dan wanita disertai tingginya tingkat hipertensi.¹ Luaran klinis mirip dengan HFrEF, termasuk morbiditas serta tingkat rawat ulang rumah sakit (RS). Meskipun angka mortalitas RS sedikit lebih tinggi pada HFrEF, namun angka kematian pada 30 hari sampai 1 tahun pasca perawatan RS hampir sama pada kedua kelompok tersebut.³ Ada perbedaan dalam penyebab morbiditas dan mortalitas antara kelompok, dengan morbiditas pada HFpEF seringkali lebih didorong oleh kondisi non-kardiovaskular HF termasuk kerusakan ginjal, penyakit paru-paru kronis, anemia, kanker, penyakit hati, penyakit ulkus peptik, dan hipotiroidisme, dan $\approx 40\%$ dari kematiannya terkait penyebab non-kardiak.¹⁴

2.1.2 Patogenesis

Mengingat interaksi multi komorbid yang hampir selalu ada pada pasien HFpEF, patofisiologi yang mendasarinya masih dalam perdebatan. Di antaranya adalah disfungsi diastolik, gangguan sistolik dan / atau fungsi cadangan, kopling ventrikel-arteri yang abnormal, inflamasi dan disfungsi endotel, inkompetensi kronotropik, perubahan bioenergetika miokardium serta metabolisme dan perfusi otot rangka perifer, hipertensi paru (PH), dan insufisiensi ginjal. Perubahan seluler atau jaringan dan mekanisme integratif HFpEF, terutama dari penelitian pada manusia ditunjukkan pada Gambar 1.¹⁵



Gambar 1. Skema kelainan sistemik dan miokardium pada HFpEF¹⁵

Komorbidity akan menginduksi peradangan sistemik, terbukti dari peningkatan biomarker inflamasi seperti reseptor interleukin 1 seperti 1 (IL1RL1), protein C-reaktif (CRP) dan faktor diferensiasi pertumbuhan 15 (GDF15). Peradangan kronis mempengaruhi paru-paru, miokardium, otot rangka dan ginjal yang menyebabkan fenotip HFpEF yang beragam dengan keterlibatan variabel

hipertensi pulmonal (PH), remodeling miokard, defisiensi ekstraksi otot rangka skeletal ($\Delta A\text{-VO}_2$) dan retensi Na + ginjal. Remodeling dan disfungsi myocardial dimulai dengan adanya peradangan mikrovaskuler koroner endotelial yang bermanifestasi dari ekspresi endotel molekul adhesi seperti molekul adhesi sel vaskular (VCAM) dan E-Selectin. Ekspresi molekul adhesi menarik leukosit infiltrasi yang mensekresikan transformasi faktor pertumbuhan β (TGF- β), yang mengubah fibroblast menjadi myofibroblast dengan penumpukan kolagen interstitial yang ditingkatkan. Peradangan endothelial juga menghasilkan adanya spesies oksigen reaktif (ROS), mengurangi bioavailabilitas nitrat oksida (NO) dan produksi peroxynitrite (ONOO⁻). Hal ini mengurangi aktivitas guanylate cyclase (sGC) terlarut, siklik guanosisin monofosfat (cGMP) dan efek yang menguntungkan dari protein kinase G (PKG) pada kekakuan dan hipertrofi kardiomyosit.¹⁵

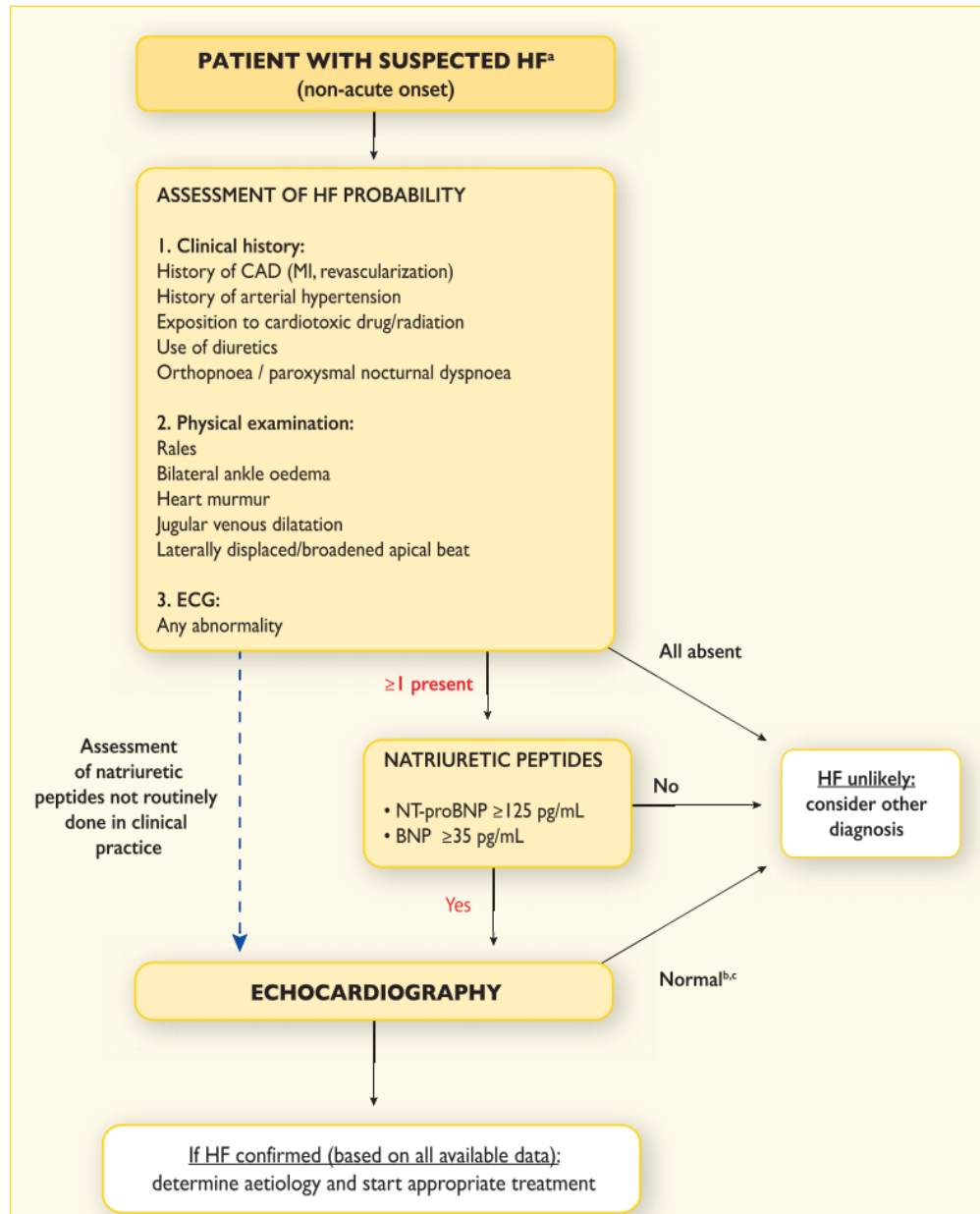
2.1.3 Diagnosis

Diagnosis HFpEF masih merupakan tantangan karena fraksi ejeksi Vki normal mempunyai tanda dan gejala HF (Tabel 2) sering tidak spesifik dan tidak dapat membedakan dengan baik antara HF dan kondisi klinis lainnya.^{16,17}

Tabel 2. Tanda dan Gejala Gagal Jantung¹⁶

Symptoms	Signs
Typical	More specific
Breathlessness Orthopnoea Paroxysmal nocturnal dyspnoea Reduced exercise tolerance Fatigue, tiredness, increased time to recover after exercise Ankle swelling	Elevated jugular venous pressure Hepatojugular reflux Third heart sound (gallop rhythm) Laterally displaced apical impulse
Less typical	Less specific
Nocturnal cough Wheezing Bloated feeling Loss of appetite Confusion (especially in the elderly) Depression Palpitations Dizziness Syncope Bendopnea ⁵³	Weight gain (>2 kg/week) Weight loss (in advanced HF) Tissue wasting (cachexia) Cardiac murmur Peripheral oedema (ankle, sacral, scrotal) Pulmonary crepitations Reduced air entry and dullness to percussion at lung bases (pleural effusion) Tachycardia Irregular pulse Tachypnoea Cheyne Stokes respiration Hepatomegaly Ascites Cold extremities Oliguria Narrow pulse pressure

Diagnosis HFpEF kronis, terutama pada pasien lansia yang khas dengan banyak komorbid dan tidak ada tanda-tanda kelebihan cairan yang nyata, adalah tidak praktis dan standar emas yang valid belum ada. Untuk memperbaiki spesifisitas diagnosis HFpEF, diagnosis klinis perlu didukung oleh ukuran obyektif disfungsi jantung saat istirahat atau saat latihan. Diagnosis HFpEF memerlukan kondisi berikut yang harus dipenuhi (Gambar 2).¹⁶



Gambar 2. Algoritme diagnosis gagal jantung¹⁶

Penilaian awal terdiri dari diagnosis klinis yang sesuai dengan algoritma tersebut serta penilaian *left ventricular ejection fraction* (LVEF) dengan ekokardiografi. Nilai batas LVEF adalah 50% untuk diagnosis HF, namun LVEF antara 40 dan 49% sering diklasifikasikan sebagai HFpEF dalam uji klinis. Dalam pedoman *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) maupun *European Society of Cardiology* (ESC) terbaru,^{16,17} HFpEF

didefinisikan sebagai sindroma klinis gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri normal (LVEF $\geq 50\%$) dan mempertimbangkan pasien dengan LVEF antara 40 dan 49% sebagai area abu-abu, yang bisa disebut sebagai *heart failure mid-range ejection fraction* (HFmrEF). Tanda dan gejala klinis serupa antara pasien dengan HFrEF, HFmrEF dan HFpEF. Gambaran demografi dan komorbiditas yang dijumpai pada HFpEF diantaranya adalah usia lanjut, hipertensi arterial, fibrilasi atrial, wanita, disfungsi ginjal, sindroma metabolik, obesitas, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), serta hipertensi pulmonal. Elektrokardiogram saat istirahat dapat ditemukan kelainan seperti fibrilasi atrial, hipertrofi Vki dan kelainan repolarisasi. Elektrokardiogram normal dan atau plasma BNP < 35 pg / mL dan / atau NT-proBNP < 125 pg / mL membuat diagnosis HFpEF, HFmrEF atau HFrEF tidak dapat ditegakkan.

Diagnosis HFpEF memerlukan berbagai kondisi yang dipenuhi sebagai berikut:

- Adanya gejala dan / atau tanda-tanda HF (lihat Tabel 2)
- Fraksi ejeksi yang '*preserved*' atau normal (didefinisikan sebagai LVEF $\geq 50\%$ atau 40-49% untuk HFmrEF)
- Peningkatan kadar *natriuretic peptide* (NP) (BNP > 35 pg / mL dan / atau NT-proBNP > 125 pg / mL)
- Bukti obyektif dari perubahan fungsional dan struktural jantung lainnya yang mendasari HF
- Jika terjadi ketidakpastian, *stress test* atau pengukuran tekanan pengisian LV ventrikel secara invasif mungkin diperlukan untuk memastikan diagnosis.

2.2 Koenzim Q10

2.2.1 Farmakokinetik

Koenzim Q10 (*Coenzyme* Q10= CoQ10) merupakan senyawa yang terbentuk secara alami dan memiliki sifat yang mirip dengan vitamin. Karena distribusinya yang mudah ditemukan di alam, CoQ10 juga dikenal sebagai *ubiquinone*. CoQ10 merupakan bagian dari serangkaian senyawa homolog yang memiliki struktur cincin benzokuinon umum, tetapi berbeda dalam panjang rantai samping isoprenoid. Pada manusia dan beberapa spesies mamalia lainnya, rantai samping terdiri dari 10 unit isoprena, sehingga disebut juga dengan koenzim Q10. CoQ10 mirip dengan vitamin K dalam hal struktur kimianya tetapi tidak dianggap sebagai vitamin karena telah disintesis di dalam tubuh. Nomenklatur kimia CoQ10 ialah *2,3-dimetoksi-5-metil-6-decaprenyl-1,4-benzokuinon* yang terdapat dalam konfigurasi trans (alami). CoQ10 memiliki peranan penting dalam bioenergetika seluler sebagai kofaktor dalam rantai transpor elektron mitokondria (rantai pernapasan) sehingga sangatlah penting untuk produksi ATP.^{6,18}

Sebagai substansi lipofilik, absorpsi CoQ10 mengikuti proses yang sama seperti lipid lainnya dalam saluran pencernaan. Mekanisme penyerapan CoQ10 tampaknya mirip dengan vitamin E sebagai nutrisi yang dapat larut dalam lipid. Absorpsi CoQ10 ditingkatkan dengan adanya lipid. Demikian juga dengan absorpsi suplemen CoQ10 dapat ditingkatkan jika dikonsumsi dengan hidangan berlemak. Konsentrasi plasma CoQ10 sangat tergantung pada lipoprotein plasma. Sirkulasi CoQ10 yang didistribusikan antara lipoprotein bertujuan untuk melindungi mereka dari oksidasi. Sekitar 95% dari CoQ10 di dalam sirkulasi berada dalam bentuk tereduksi sebagai ubiquinol pada subjek manusia.¹⁸

Pada manusia dan hewan, CoQ terdapat di seluruh jaringan dalam jumlah yang bervariasi. Distribusi dan status redoks dari CoQ10 di berbagai jaringan tubuh manusia ditunjukkan pada tabel 4. Jumlah keseluruhan CoQ10 diperkirakan sebanyak 0.5–1.5 g pada manusia dewasa normal. Sebagai aturan umum, jaringan dengan aktifitas metabolisme atau kebutuhan energi yang tinggi seperti jantung, ginjal, liver, maupun otot memiliki konsentrasi CoQ10 yang relatif tinggi. Sebagai molekul lipofilik, distribusi CoQ10 pada jaringan tidak hanya terkait dengan aktifitas metabolisme namun juga pada kandungan lipid. Data mengenai distribusi CoQ10 subseluler menunjukkan bahwa sejumlah besar CoQ10 (40–50%) terpusat pada membran mitokondria bagian dalam, dengan jumlah yang lebih kecil pada organel lainnya serta pada sitosol. Konsentrasi CoQ10 yang tinggi pada mitokondria menunjukkan peranannya yang penting dalam fungsi mitokondria.^{18,19}

Tabel 3. Distribusi dan status redoks koenzim Q10 pada jaringan manusia¹⁹

Tissue	CoQ10 (nmol/g)	Redox state (% reduced)
Heart	132.0	61.0
Kidney	77.0	75.0
Liver	63.6	95.0
Muscle	46.0	65.0
Brain	15.5	23.0
Intestine	13.3	95.0
Lungs	9.2	25.0
Plasma ($\mu\text{mol/l}$)	1.1	96.0*

CoQ10 mengalami metabolisme pada seluruh jaringan metabolit akan mengalami fosforilasi pada sel, ditransportasikan melalui darah ke ginjal, lalu diekskresikan melalui urin. Sekali lagi, perlu dicatat bahwa metabolit urin dari CoQ10 merupakan bagian dari sebagian kecil CoQ10 yang terabsorpsi, dan jalur utama pengeluaran CoQ10 ialah melalui ekskresi fekal dan empedu.¹⁹

Tabel 4. Kadar plasma CoQ10 pada populasi sehat⁶

Study	Reference, Mean±SD (μmol/L)	Indexed to LDL (μmol/mmol)	Index to Total Cholesterol (μmol/mmol)
Niklowitz et al ²³ (n=10)	1.11±0.24	N/A	N/A
Sohmiya et al ²⁴ (n=29)	0.75±0.22*	N/A	0.16±0.05
Miles et al ²⁵ (n=106)	1.04±0.33	0.33±0.1	0.20±0.05
Duncan et al ²⁶ (n= 24)	0.675±0.315	N/A	N/A
Niklowitz et al ²⁷ (n=14)	1.02±0.3	N/A	0.24±0.07

CoQ10 indicates Coenzyme Q10; and LDL, low-density lipoprotein.

*units in μmol.

Pengukuran kadar CoQ10 dalam kebanyakan publikasi menggunakan *reverse-phase high performance liquid chromatography* (HPLC) dengan deteksi elektrokimia. Kadar referensi untuk CoQ10 dalam serum menunjukkan variasi rentang nilai (Tabel 4). Karena CoQ10 dikenal mengikat lipoprotein, sehingga kadar CoQ10 dapat diindekskan pada LDL atau total kolesterol.⁶

Di antara beberapa penelitian terkait dengan farmakokinetik CoQ10 pada manusia, penelitian oleh Tomono dkk.²⁰ dianggap memberikan sumbangsih penting dalam area ini sehingga sering dijadikan rujukan dalam penelitian. Dengan menggunakan CoQ10 berlabel deuterium, penelitian tersebut menunjukkan T_{max} 6,5 jam dan eliminasi waktu paro adalah 33,19 jam. Dalam sebuah penelitian terbaru, Miles dkk.²¹ membandingkan formula berbahan dasar bubuk dengan 3 formula CoQ10 mudah larut yang berbeda dengan daya ketersediaan hayati yang telah meningkat. Formula bubuk dan 2 formula yang mudah larut menunjukkan nilai T_{max} 6 jam yang konsisten dengan laporan-laporan penelitian yang sebelumnya, sedangkan 1 formula mudah larut lainnya memiliki

nilai T_{max} sebesar 8 jam. Parameter farmakokinetik yang didapatkan dalam penelitian ini ditunjukkan pada tabel 5.

Tabel 5. Respon plasma CoQ10 terhadap suplementasi harian CoQ10²²

Formulation	Dose (mg)	Duration	Plasma CoQ10 increase ($\mu\text{mol/l}$)	Reference
Oil based	90	9 months	1.214*	Folkers et al. [47]
Oil based	90	2 weeks	1.200 [†]	Weber et al. [48]
Oil based	100	2 weeks	0.524 [‡]	Lonrot et al. [19]
Powder based	90	2 months	1.810	Kaikkonen et al. [45]
Oil based	90	2 months	1.900	Kaikkonen et al. [45]
Powder based	120	3 weeks	1.309	Chopra et al. [14]
Oil based	120	3 weeks	1.008	Chopra et al. [14]
Solubilized	120	3 weeks	3.255	Chopra et al. [14]
Oil based	300	1 week	0.530	Lyon et al. [44]
Emulsion	300	1 week	0.500	Lyon et al. [44]
Powder based	50	1 week	0.568	Lu et al. [49]
Powder—SR	50	1 week	1.124	Lu et al. [49]

Plasma CoQ10 values corrected for baseline.

* Whole blood; CoQ10 in divided doses.

[†] Extrapolated from figure.

[‡] With 500 mg vitamin C.

2.2.2 Dosis, Keamanan dan Interaksi Obat

Dosis CoQ10 dan Respon plasma

Dalam kondisi normal, konsentrasi plasma CoQ10 tidak akan terpengaruh secara signifikan oleh komponen diet seperti produk olahan susu, telur, ikan, maupun sayur-sayuran.²³ Sebaliknya, suplementasi CoQ10 menyebabkan peningkatan konsentrasi plasma CoQ10, yang tergantung pada dosis, durasi, serta jenis formula. Terdapat sejumlah laporan dalam referensi penelitian mengenai respon plasma CoQ10 terhadap pemberian CoQ10 secara oral pada hewan serta manusia. Data dari eksperimen terhadap manusia dengan beragam formula CoQ10 disajikan pada tabel 5 menunjukkan dosis, durasi, dan peningkatan konsentrasi plasma CoQ10 secara bersih.

Dosis tunggal CoQ10 dalam porsi besar, dalam bentuk bubuk maupun larutan minyak, secara praktis tidak menimbulkan reaksi apapun dalam subjek manusia atau sekedar respon marginal. Dengan pemberian dosis jangka lama,

timbul peningkatan plasma CoQ10 yang memiliki ketergantungan berdasarkan dosis, sampai 200 mg CoQ10 tiap hari yang diberikan dalam bentuk terlarut minyak. Dalam penelitian tersebut, peningkatan plasma CoQ10 berasal dari 2,8 kali lipat (30 mg) menjadi 6,5 kali lipat (200 mg) selama kurun waktu 2 – 3 bulan pemberian.²² Meski demikian, formula CoQ10 yang mudah larut memiliki nilai respon plasma yang jauh lebih tinggi lagi.²² Dalam penelitian ini, nilai plasma CoQ10 meningkat dari 0,579 menjadi 3,834 $\mu\text{mol/l}$ dengan formula mudah larut, dibandingkan dengan formula dalam minyak, dari 0,579 menjadi 1,587 $\mu\text{mol/l}$, dalam tempo waktu 3 minggu saja, yang secara jelas menunjukkan adanya superioritas formula CoQ10 yang mudah larut. CoQ10 telah tersedia sebagai suplemen diet dengan sediaan antara 15 hingga 100 mg. Pada pasien penyakit kardiovaskular, dosis CoQ10 secara umum berkisar antara 100 hingga 200mg per hari. Untuk penyakit Huntingtondiberikan dosis 600 mg per hari, sedangkan dosis hingga 1200 mg per hari diberikan kepada uji coba penyakit Parkinson.⁶

Tingkat keamanan dan efek samping CoQ10

CoQ10 memiliki catatan keamanan yang memuaskan. Tingkat keamanan dari CoQ10 yang dikonsumsi secara oral dalam dosis tinggi dalam jangka waktu panjang telah dicatat penggunaannya pada subjek manusia serta melalui eksperimen toksisitas kronis pada hewan.^{6,18} Di luar uji klinis, sedikit publikasi data yang tersedia tentang efek yang merugikan dari CoQ10 pada HF. Evaluasi terbesar efek samping berasal dari sebuah studi 3 bulan pasca penjualan dengan 2664 pasien HF dari 173 pusat penelitian di Italia.²⁴ Menggunakan CoQ10 dosis

50-150 mg secara oral per hari, 38 efek samping didapatkan pada 36 pasien (1.5% dari semua pasien) yang tercatat. Mual adalah gejala yang paling umum (n = 30), diikuti oleh alergi ruam makulopapular (n = 3). Tujuh pasien dengan mual dan 2 dengan ruam makulopapular alergi dihentikan obat, sedangkan sisa pasien mengalami toleransi dengan dosis yang dikurangi. Evaluasi laboratorium hematologi dan biokimia sebelum memulai terapi CoQ10 dan 3 bulan kemudian tidak berubah. Ada juga penurunan tekanan darah (sistolik 143.8 mmHg dibandingkan 149.4 mmHg, $P < 0,05$) dan denyut jantung (75.1 vs 78.4 denyut per menit $P < 0.05$). Namun, uji klinis Q-SYMBIO tidak menunjukkan perubahan yang signifikan dalam tekanan darah atau denyut jantung. Perubahan tersebut tidak dilaporkan dalam uji CoQ10 lainnya pada pasien dengan HF. Tidak jelas apakah parameter elektrofisiologi lain seperti interval QT dari EKG terpengaruh pada pasien HF yang menerima CoQ10, tapi evaluasi dosis tunggal 50 mg CoQ10 pada sukarelawan sehat tidak menunjukkan perubahan EKG yang signifikan. Atas dasar literatur yang tersedia, tampaknya bahwa CoQ10 ditoleransi dengan baik dengan keamanan yang dapat diterima; Namun, penelitian yang lebih besar akan diperlukan untuk lebih mengevaluasi keamanan dari CoQ10 dalam pengobatan HF. Di antara studi non-HF, CoQ10 dosis ≤ 3000 mg per hari telah digunakan pada pasien Parkinson. Kadar plasma mencapai 8 mg/L dengan dosis 2400 mg tiap hari tetapi tidak meningkat dengan dosis 3000 mg. Tidak ada pola efek samping sistematis yang ditemukan dengan efek gastrointestinal yang tidak lebih umum pada asupan harian 1200 mg atau 60 mg. Secara umum, tampaknya bahwa tingkat keamanan maksimum yang diamati dari CoQ10 adalah pada dosis 1200 mg per hari.^{6,18,25}

Interaksi obat dengan CoQ10

Meskipun profil efek samping CoQ10 tampaknya menguntungkan, ada beberapa laporan dari interaksi obat. Interaksi obat yang paling signifikan tampaknya dengan warfarin. CoQ10 memiliki beberapa kesamaan struktural dengan vitamin K dan mungkin meningkatkan metabolisme warfarin melalui interaksi selektif dengan enzim sitokrom p450. Beberapa laporan menunjukkan kesulitan untuk mencapai target antikoagulasi yang memadai pada pasien yang memakai CoQ10 dan warfarin. Ini mungkin menjadi perhatian pada populasi dengan HF dimana proporsi yang signifikan dari pasien memiliki fibrilasi atrial dan mungkin diberi antikoagulan dengan warfarin. Teofilin juga dipengaruhi oleh enzim sitokrom p450 dan studi pada hewan menunjukkan perubahan farmakokinetik teofilin dengan pemberian bersamaan CoQ10.⁶ Terapi statin dapat mengurangi kadar CoQ10. Studi CORONA mengevaluasi kadar CoQ10 saat diberikan bersamaan dengan statin dan menunjukkan penurunan signifikan kadar CoQ10.²⁶ Agen hipoglikemik oral tertentu seperti *glyburide*, *phenformin*, dan *tolazamide* mampu menurunkan kandungan endogen CoQ10, sedangkan pemberian suplemen CoQ10 telah dilaporkan mampu meningkatkan kontrol glikemik pada diabetes. Oleh karena itu, pasien diabetes yang menggunakan CoQ10 akan membutuhkan penyesuaian dosis agen hipoglikemik.²⁷

2.2.3 Rasionalitas Penggunaan CoQ10 pada HFpEF

Kadar CoQ10 di HF

Kadar CoQ10 yang lebih rendah berhubungan dengan peningkatan derajat keparahan gejala HF. Pada 43 pasien kardiomiopati dengan penyebab heterogen,

biopsi endomiokardium menunjukkan perbedaan CoQ10 yang signifikan tergantung pada kelas fungsional *New York Heart Association* (NYHA): pasien dengan kelas NYHA I dan II ($0.4 \pm 0,06$ ug / mg dan 0.34 ± 0.6 mg / mg) memiliki tingkat CoQ10 miokardium secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien dengan NYHA kelas III dan IV ($0.28 \pm 0,05$ ug / mg dan $0.28 \pm 0,06$ ug/mg; $P < 0,001$).²⁸ Suplementasi dengan CoQ10 mengakibatkan peningkatan yang signifikan kadar CoQ10 baik pada miokardium maupun serum.^{8,28} Hubungan antara CoQ10 dan gejala HF juga terlihat pada populasi lainnya.²⁶ Sebanyak 1191 pasien dari studi *Controlled Rosuvastatin Multinational Study in HF* (CORONA) menunjukkan bahwa sampel dengan CoQ10 tertile terendah memiliki ejeksi fraksi ventrikel kiri secara signifikan lebih rendah serta lebih tinggi kadar *prohormon N-terminal brainnatriuretic peptide* (ProNT-BNP). Meskipun terdapat asosiasi status klinis terkait HF yang buruk dengan tingkat CoQ10 lebih rendah, penggunaan prognostik CoQ10 masih kontroversial. Tidak ada hubungan antara CoQ10 dan kematian atau luaran lainnya dalam studi CORONA ($n = 1191$). Rosuvastatin tidak mengurangi kadar CoQ10 tapi tidak ada interaksi antara CoQ10 dan penggunaan rosuvastatin untuk luaran klinis.²⁹ Hasil ini menunjukkan bahwa kadar CoQ10 tidak memiliki nilai prognostik tapi mungkin menunjukkan suatu derajat keparahan penyakit.⁶

Data klinis suplementasi CoQ10 pada HF

Terdapat sejumlah besar uji klinis yang meneliti efek CoQ10 pada HF yang dilakukan selama 30 tahun terakhir. Saat ini, uji coba tersebut didominasi pada evaluasi pasien dengan HFrEF. Meskipun terdapat bukti patofisiologis yang rasional,³⁰ belum ada uji coba yang mengevaluasi CoQ10 pada pasien HF dengan

fraksi ejeksi Vki normal (HFpEF). Jumlah sampel kecil dengan kejadian kardiovaskuler yang jarang, populasi dan luaran klinis yang heterogen, perbedaan desain percobaan, durasi tindak lanjut, dosis CoQ10 yang bervariasi, dan kurangnya penggunaan obat HF kontemporer berkontribusi pada sulitnya mengevaluasi penelitian-penelitian tersebut.

Terdapat dua (2) meta-analisis yang telah meneliti efek CoQ10 pada HF sebelum tahun 2012 dan pada 2013.⁶ Fotino dkk.⁸ menggunakan data yang dikumpulkan dari 13 percobaan dengan 395 pasien menunjukkan peningkatan LVEF 3.67% (95% CI, 1,6% -5,74%) pada mereka yang menerima CoQ10 dibandingkan dengan plasebo. Sementara Madmani dkk.³¹ menggunakan 7 studi dan data dari 914 pasien tidak menunjukkan perbaikan yang signifikan pada LVEF atau kapasitas latihan. Uji coba secara acak terbesar sampai saat ini (selesai pada tahun 1993 dan melibatkan 641 pasien) menunjukkan bahwa dibandingkan dengan plasebo, CoQ10 mengurangi risiko rawat inap HF (73 dibandingkan 118; $p < 0.001$) dan komplikasi HF, seperti edema paru dan asma kardiale (20 vs 51 dan 97 dibandingkan 198; $p < 0.001$). Kurangnya obat kardiovaskular kontemporer dan intervensi, serta penggunaan luaran yang lebih subjektif seperti hospitalisasi dan gejala, membatasi kekuatan dari penemuan tersebut.³² Penelitian klinis yang terbaru yaitu Q-SYMBIO (*Coenzyme Q10; Coenzyme Q10 as Adjunctive Treatment of Chronic Heart Failure: A Randomised, Double-blind, Multicentre Trial With Focus on Symptoms, Biomarker Status*); selesai tahun 2014 dan melibatkan 420 pasien)³³ menunjukkan bahwa dibandingkan dengan plasebo, pemberian CoQ10 secara oral 100 mg tiga kali tiap hari, mengurangi luaran primer 2 tahun yaitu kematian kardiovaskular, perawatan rumah sakit untuk HF,

serta bantuan alat mekanik atau transplantasi jantung (30 vs 57; $p= 0.005$; rasio hazard 0.5; 95% CI, 0.32-0.80), kematian dari penyebab kardiovaskular (18 berbanding 34, $p= 0.039$; rasio hazard 0.51; CI, 0.28-0.92), dan serta semua penyebab kematian (21 vs 39, $p= 0.036$; rasio hazard 0.51; 95% CI, 0.30-0.89). Namun, penelitian ini memiliki keterbatasan yang signifikan. Q-SYMBIO memerlukan jangka waktu penelitian yang diperpanjang (selama 8 tahun pada lebih dari 17 pusat penelitian di 9 negara) untuk menyelesaikan semua responden. Efek pengobatan yang besar (pengurangan 50% pada luaran primer dan pengurangan 49% pada semua penyebab kematian) adalah mencolok dan tak terduga. Adanya kejadian yang kecil dengan angka kematian tahunan sebesar 7% untuk seluruh populasi sampel percobaan dan sejumlah kecil dari total pasien yang direkrut membutuhkan kehati-hatian untuk menafsirkan hasil uji coba. Dalam hal dosis CoQ10, mayoritas uji coba menggunakan dosis 60-300 mg secara oral setiap hari. Kadar CoQ10 sebesar 2 mg/L terpilih sebagai target pada uji klinis Q-SYMBIO, menggunakan CoQ10 300 mg oral per hari. Kadar CoQ10 sebesar 3.25 mg/L (± 1.57) terlihat pada satu-satunya RCT yang meneliti hemodinamik secara invasif, yang menunjukkan bahwa dibandingkan dengan plasebo, CoQ10 menurunkan indeks stroke volume, tekanan arteri pulmonalis dan kapiler paru.³⁴

2.3 Kualitas Hidup

2.3.1 Definisi

Pengertian *quality of life* atau kualitas hidup menurut beberapa ahli bervariasi. Belum terdapat pengertian kualitas hidup yang dapat diterapkan pada

semua bidang keilmuan. Berbagai ilmuwan di bidang antropologi, sosiologi, psikologi, kesehatan, politik mempunyai definisi yang bervariasi tentang kualitas hidup. Dracup et al (1992) merumuskan kualitas hidup sebagai kondisi multidimensi yang terdiri dari level produktivitas pasien, kemampuan menjalankan fungsi hidup sehari-hari, menjalankan peran sosial, kemampuan intelektual, status ekonomi dan kepuasan hidup. Kualitas hidup mempunyai tiga komponen yaitu: multidimensi, subjektif, dan temporer. Multidimensi mengandung makna bahwa kualitas hidup harus dilihat disuluruh aspek kehidupan, meliputi fisik, sosiokultural, emosi dan spiritual. Subjektif berarti bahwa kualitas hidup merupakan persepsi dari pasien dan dapat diketahui dengan bertanya langsung pada pasien. Temporer bermakna bahwa kualitas hidup diukur dalam lingkup waktu yang jelas.³⁵

Untuk pengukuran kualitas hidup terdapat tiga komponen, yaitu komponen objektif, komponen subjektif dan komponen kepentingan. Komponen objektif berhubungan dengan data objektif atau kondisi kehidupan yang sebenarnya pada berbagai aspek kehidupan, komponen subjektif merupakan penilaian individu mengenai kondisi kehidupannya saat ini pada berbagai aspek kehidupan dan komponen kepentingan merupakan seberapa penting suatu aspek kehidupan dalam mempengaruhi kualitas individu. Komponen subjektif dan komponen kepentingan saling berinteraksi dan mempengaruhi satu sama lain sedangkan perubahan komponen objektif yang berupa perubahan kondisi objektif dari berbagai aspek kehidupan dapat mempengaruhi perubahan pada komponen subjektif maupun komponen kepentingan dari kualitas hidup. Kebanyakan ahli berpendapat bahwa lingkup dari konsep pengukuran kualitas hidup harus berpusat pada persepsi

subjektif individu dan kualitas hidup subjektif memiliki kekuatan prediktif daripada kualitas hidup objektif. Dalam hal ini disimpulkan bahwa komponen objektif tidak mempengaruhi secara langsung melainkan di perantara oleh persepsi individu.^{35,36}

2.3.2 Ruang Lingkup Kualitas Hidup

Secara umum terdapat 5 bidang (*domains*) yang dipakai untuk mengukur kualitas hidup berdasarkan kuesioner yang dikembangkan oleh *World Health Organization* (WHO). Bidang tersebut adalah kesehatan fisik, kesehatan psikologis, keleluasaan aktivitas, hubungan sosial dan lingkungan.³⁷

1. Kesehatan fisik (*physical health*): kesehatan umum, nyeri, energi dan vitalitas, aktivitas seksual, tidur dan istirahat
2. Kesehatan psikologis (*psychological health*): cara berpikir, belajar, memori dan konsentrasi
3. Tingkat aktivitas (*level of independence*): mobilitas, aktivitas sehari - hari, komunikasi, kemampuan kerja
4. Hubungan sosial (*social relationship*): hubungan sosial, dukungan sosial
5. Lingkungan (*environment*), keamanan, lingkungan rumah, kepuasan kerja

Ada beberapa faktor lain yang berpengaruh terhadap kualitas hidup, antara lain:^{38,39}

1. Usia, individu dewasa mengekspresikan kesejahteraan yang lebih tinggi pada usia dewasa madya.
2. Jenis kelamin, laki-laki cenderung memiliki kualitas hidup yang rendah dibanding perempuan

3. Pendidikan, kualitas hidup akan meningkat seiring dengan lebih tingginya tingkat pendidikan yang didapatkan oleh individu.
4. Penyakit kronik

2.3.3 Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)

Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) ditulis pada tahun 1984 oleh Thomas Rector, Ph.D yang bekerja di *University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, U.S.* Awalnya kuesioner ini dirancang untuk pengukuran diri sendiri dari efek dan pengobatan untuk gagal jantung yang mempengaruhi kualitas hidup pasien. Isi kuesioner mewakili penjelasan bagaimana gagal jantung dapat mempengaruhi faktor yang penting seperti fisik, emosional, sosial dan dimensi mental hidup pasien tanpa terlalu lama selama uji klinis atau praktek. Konten diidentifikasi dengan pemberian tindakan yang lebih komprehensif untuk kesehatan pasien gagal jantung dan mengajukan banyak pertanyaan pada pasien bagaimana gagal jantung mempengaruhi kehidupan mereka.⁴⁰

The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) adalah salah satu kualitas kuesioner kehidupan yang paling banyak digunakan untuk pasien dengan gagal jantung (HF). Tujuan dari MLHFQ adalah untuk mengukur efek dari gejala, keterbatasan fungsional dan reaksi psikologis umum terkait dengan gagal jantung atau pengobatan pada kualitas hidup individu selama 1 bulan terakhir.⁴¹

Kuesioner ini memiliki 21 item pertanyaan yang diberi nilai pada skala Likert enam poin dari angka 0 (tidak ada pengaruh) sampai 5 (sangat banyak

pengaruh). Skor total yang dapat diperoleh dari MLHFQ berkisar antara 0-105, serta skor untuk dua dimensi yaitu fisik (8 item, kisaran 0-40) dan emosional (5 item, kisaran 0-25). Delapan item lainnya (dari total 21) hanya dipertimbangkan untuk perhitungan total skor. Pertanyaan dibuat untuk menilai dampak dari gejala fisik dari gagal jantung, seperti sesak napas, perasaan tidak nyaman, pergelangan kaki bengkak dan sulit tidur. Item lain meminta tentang efek gagal jantung pada fungsi fisik dan sosial termasuk berjalan dan memanjat tangga, pekerjaan rumah tangga, bekerja untuk mencari nafkah, pergi ke tempat yang jauh dari rumah, melakukan hal dengan keluarga atau teman-teman, kegiatan rekreasi, olahraga atau hobi, kegiatan seksual, memakan makanan yang disukai.¹⁰ Penilaian fungsi mental dan emosional dari konsentrasi dan memori, khawatir, kehilangan kontrol diri, dan menjadi beban bagi orang lain. Pertanyaan tentang efek samping obat, tinggal di rumah sakit dan biaya perawatan dimasukkan untuk membantu mengukur dampak keseluruhan dari pengobatan untuk gagal jantung pada kualitas hidup pasien.

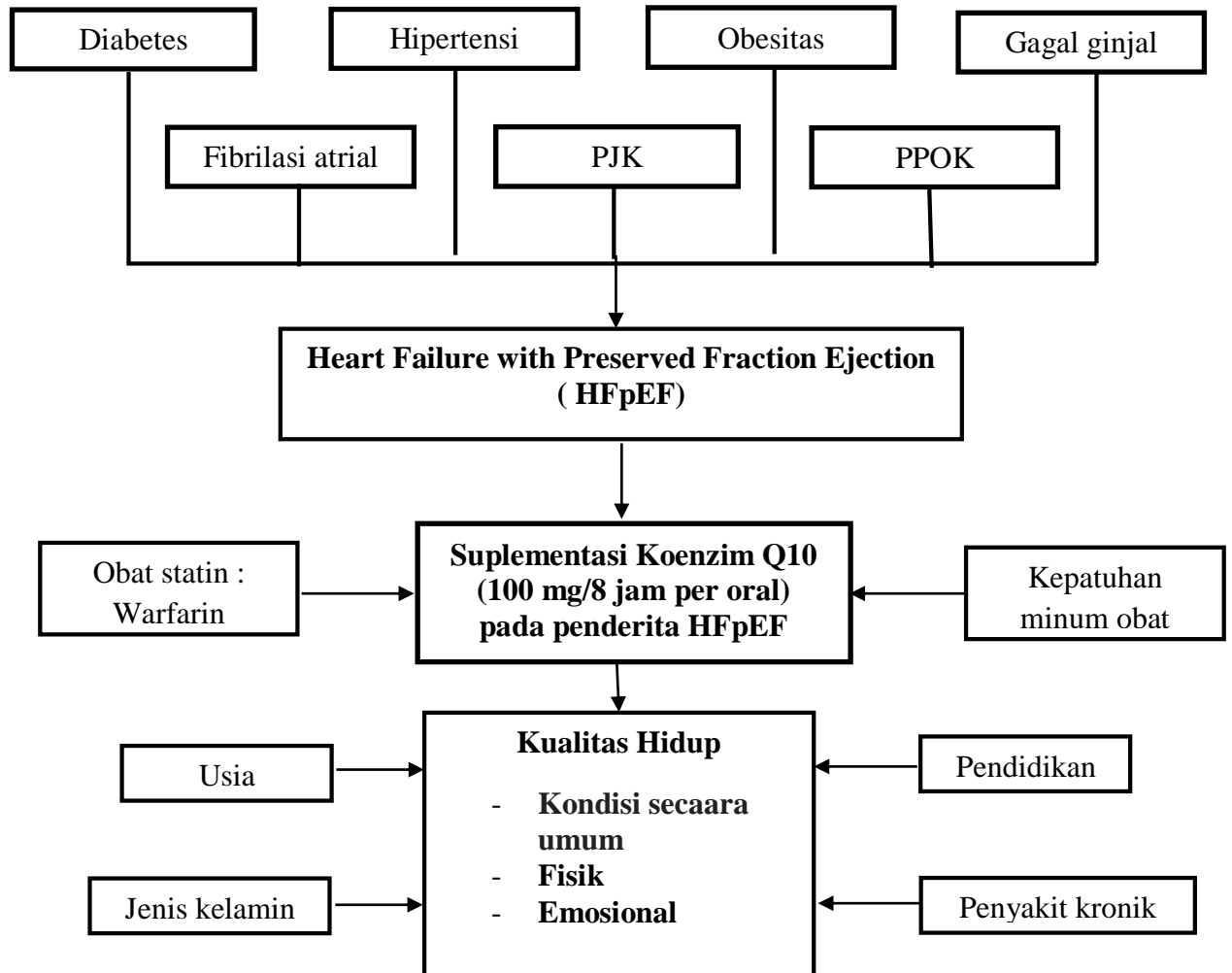
Berry and McMurray (1999) menyatakan bahwa MLHFQ merupakan instrumen untuk mengukur kualitas hidup pasien gagal jantung yang sering digunakan dan valid. MLHFQ juga mempunyai konsistensi internal yang baik dengan cronbach's $\alpha > 0,8$.³⁵

Tabel 6. Pembagian penilaian MLHFQ dilihat dari kondisi umum, faktor fisik dan faktor emosional⁴¹

Nomor Pertanyaan MLHFQ	Item pertanyaan	Respon = 0 (tidak berpengaruh)	Respon = 5 (sangat berpengaruh)
Faktor Fisik			
2	Membuat anda duduk atau berbaring untuk beristirahat siang hari ?		
3	Membuat anda sulit berjalan atau menaiki tangga ?		
4	Membuat pekerjaan anda di sekeliling rumah atau taman menjadi sulit ?		
5	Membuat anda kesulitan berpergian jauh dari rumah		
6	Membuat anda kesulitan tertidur nyenyak ?		
7	Membuat anda kesulitan untuk berhubungan atau melakukan pekerjaan bersama teman atau keluarga ?		
12	Membuat nafas anda sesak napas ?		
13	Membuat anda kelelahan atau kekurangan tenaga ?		

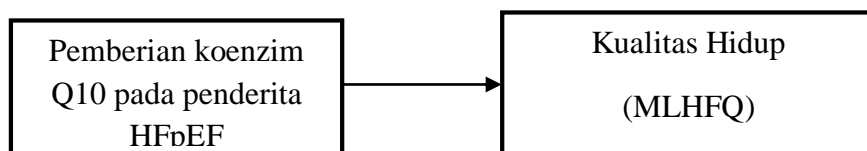
Faktor Emosional	Membuat anda merasa menjadi beban untuk keluarga atau teman ?
17	Membuat anda merasa kehilangan kendali diri dalam hidup anda ?
18	Membuat anda cemas ?
19	Membuat anda sulit berkonsentrasi atau mengingat hal-hal ?
20	Membuat anda depresi ?
21	
Faktor lain	
1	Menyebabkan pembengkakan pada tungkai atau pergelangan kaki ?
8	Membuat anda kesulitan dalam pekerjaan pokok anda ?
9	Membuat anda kesulitan dalam rekreasi, hobi, atau olahraga anda?
10	Membuat anda kesulitan dalam aktivitas seksual ?
11	Membuat anda makan lebih sedikit makanan yang anda sukai?
14	Membuat anda dirawat di rumah sakit?
15	Mengeluarkan biaya untuk perawatan medis ?
16	Memberikan anda efek samping dari perawatan ?

2.4 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

2.6 Hipotesis

Pemberian koenzim Q10 dapat memperbaiki kualitas hidup pasien HFpEF secara umum, fisik, maupun emosional.