

Review Article

Open Access

## Defisiensi Mikronutrien pada Gagal Jantung: Disfungsi Mitokondrial sebagai Patofisiologi

Sidhi Laksono<sup>1,2\*</sup>, Nadia Afiyani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, RS Pusat Pertamina, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Indonesia

<sup>3</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

\*Corresponding Author. E-mail: [sidhilaksono@uhamka.ac.id](mailto:sidhilaksono@uhamka.ac.id), Mobile number: +62 811-1585-599

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Gagal jantung merupakan beban penyakit yang tidak kunjung berkurang dari dulu hingga sekarang. Penuaan dan pertumbuhan populasi menyumbang dalam peningkatan jumlah kasus gagal jantung.

**Isi:** Selama proses remodeling jantung pada penyakit gagal jantung, terjadi perubahan metabolisme jantung dengan peningkatan glikolisis yang signifikan disertai penurunan oksidasi asam lemak. Adenosin trifosfat (ATP) yang dihasilkan dari glikolisis saja menyumbang hanya sedikit dari total ATP yang dikonsumsi dalam jantung orang dewasa normal. Mikronutrien berperan penting dalam perubahan transpor elektron di mitokondria. Mikronutrien (termasuk koenzim Q10, zinc, tembaga, selenium, dan besi) diperlukan untuk mengubah makronutrien menjadi ATP secara efisien.

**Kesimpulan:** Defisiensi mikronutrien tertentu dapat memperburuk kondisi gagal jantung, dan sebaliknya, defisiensi mikronutrien mungkin dapat dijadikan sebagai target terapi yang baru, meskipun masih dibutuhkan banyak penelitian lebih lanjut perihal tersebut.

**Kata kunci:** Mikronutrien; gagal jantung; mitokondria



**Published by :**  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Muslim Indonesia  
**Phone:**  
+62822 9333 0002

**Address:**  
Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)  
Makassar, Sulawesi Selatan.  
**Email:**  
[medicaljournal@umi.ac.id](mailto:medicaljournal@umi.ac.id)

### Article history:

Received: 7 Agustus 2022  
Accepted: 5 Oktober 2022  
Published: 30 Desember 2022

### ABSTRACT

**Background** Heart failure is a burden of disease that has not declined from the past until now. Aging and population growth have contributed to the increase in the number of cases of heart failure.

**Content:** During the cardiac remodeling in heart failure, there is a change in cardiac metabolism with a significant increase in glycolysis accompanied by a decrease in fatty acid oxidation. The adenosine triphosphate (ATP) generated from glycolysis alone accounts for only a small fraction of the total ATP consumed by the normal adult heart. Micronutrients play an important role in changes in electron transport in mitochondria. Micronutrients (including coenzyme Q10, zinc, copper, selenium, and iron) are required to convert macronutrients to ATP efficiently.

**Summary:** Certain micronutrients deficiencies can exacerbate heart failure conditions, and conversely, micronutrient deficiencies may be used as new therapeutic targets, although more research is needed.

**Keywords:** Micronutrients; heart failure; mitochondria

### PENDAHULUAN

Gagal jantung atau *heart failure* (HF) bukanlah diagnosis patologis tunggal, tetapi suatu sindrom klinis yang terdiri dari gejala utama – sesak napas, pembengkakan pergelangan kaki, dan kelelahan) yang mungkin disertai dengan tanda-tanda (misalnya peningkatan tekanan vena jugularis, ronki paru, dan edema perifer). Hal ini disebabkan oleh kelainan struktural dan/atau fungsional jantung yang mengakibatkan peningkatan tekanan intrakardiak dan/atau curah jantung yang tidak memadai saat istirahat dan/atau selama latihan.<sup>1</sup> Beban global HF tetap tinggi, dan jumlah kasus HF di seluruh dunia hampir dua kali lipat dari 33,5 juta pada tahun 1990 menjadi 64,3 juta pada tahun 2017, sedangkan tingkat prevalensi standar usia HF menunjukkan tren penurunan yang lambat, menunjukkan bahwa penuaan dan pertumbuhan populasi sebagian besar menyumbang peningkatan absolut dalam jumlah kasus HF.<sup>2</sup>

Jantung mamalia dewasa menunjukkan fleksibilitas metabolisme yang luar biasa dan mengubah preferensi substrat energinya sesuai dengan kondisi fisiologis dan patologis yang berbeda. Jantung yang gagal mengalami defisit ATP hingga 40% dan seperti mesin yang kehabisan bahan bakar. Metabolisme energi miokard terdiri dari tiga komponen yang saling berhubungan: pemanfaatan substrat, fosforilasi oksidatif, dan transportasi dan pemanfaatan ATP. Setiap gangguan atau pelepasan proses ini dapat mengakibatkan metabolisme energi yang kacau yang mengarah ke HF.<sup>3</sup>

Makronutrien seperti asam lemak, asam laktat dan karbohidrat merupakan sumber energi utama bagi kardiomiosit dan dikonsumsi dalam jumlah banyak. Meskipun begitu, zat gizi mikro (mikronutrien)—termasuk vitamin, mineral, dan asam amino esensial—juga diperlukan untuk mengubah zat gizi makro menjadi adenosin trifosfat (ATP), meskipun dibutuhkan dalam jumlah yang sangat kecil, yang biasanya disediakan oleh makanan sehat.<sup>4</sup> Panduan diet untuk pasien dengan gagal jantung biasanya

berfokus pada pembatasan asupan natrium dan cairan. Namun suplementasi untuk mengatasi defisiensi mikroutrien mungkin dapat meningkatkan manajemen dari gagal jantung. Tiga strategi suplementasi memiliki temuan positif dalam uji klinis acak dan memerlukan perhatian khusus: zat besi, tiamin, dan koenzim Q10. Suplementasi zat besi secara intravena, tetapi tidak oral, sekarang menjadi intervensi yang mapan untuk mengoreksi defisiensi zat besi dan meningkatkan status fungsional gagal jantung dan kualitas hidup.<sup>5</sup>

## Mitokondria

Mitokondria merupakan organel bermembran ganda yang ditemukan pada hampir semua sel eukariotik. Fungsi utama mitokondria adalah sebagai “pembangkit tenaga” untuk menghasilkan energi dalam bentuk ATP melalui proses fosforilasi oksidatif. Produk katabolik asam lemak, glukosa, badan keton, dan asam amino digunakan sebagai bahan bakar siklus TCA untuk menghasilkan substrat energi, yang memasuki rantai transpor elektron (ETC) untuk fosforilasi oksidatif. Fosforilasi oksidatif terjadi di membran mitokondria bagian dalam dan karena membran mitokondria bagian dalam tidak dapat ditembus oleh sebagian besar ion dan molekul kecil, pemompaan proton menghasilkan potensial membran yang digunakan untuk mengubah ADP menjadi ATP oleh ATP sintase. Dengan demikian, impermeabilitas membran bagian dalam dan potensi membran mitokondria menjadi bagian yang penting dari fungsi mitokondria.<sup>3,6</sup>

Mitokondria memiliki dampak langsung dan tidak langsung pada fisiologi kardiomyosit dengan mengatur bioenergi (kardiomyosit memiliki kebutuhan tinggi untuk sintesis ATP dan konsumsi oksigen), pensinyalan redoks (respon fisiologis), stres oksidatif (respon patologis), penanganan kalsium, sifat kontraktilitas, nekrosis dan apoptosis. Oleh karena itu, pemeliharaan fungsi dan integritas mitokondria jantung sangat penting untuk kesehatan manusia.<sup>7</sup>

## Disfungsi Mitokondrial pada Gagal Jantung

Gagal jantung (HF) adalah sindrom klinis di mana jantung tidak mampu memompa darah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh.<sup>8</sup> Perkembangan dari hipertrofi jantung ke HF dibagi menjadi tiga tahap oleh Meerson.<sup>9</sup> Pada tahap perkembangan awal pertama, kebutuhan metabolisme tubuh melebihi curah jantung, dan tahap ini ditandai dengan peningkatan sintesis protein, biogenesis mitokondria, dan pembesaran, diikuti oleh peningkatan pertumbuhan miofibril. Pada tahap kompensasi kedua, curah jantung diinduksi untuk mempertahankan peningkatan massa dan kinerja jantung, dan tahap ini ditandai dengan peningkatan pertumbuhan miofibril tetapi gangguan kontraktilitas. Pada tahap dekompensasi terakhir, rasio mitokondria-tomyofibrillar menurun dengan dilatasi ventrikel dan penurunan curah jantung.<sup>10</sup>

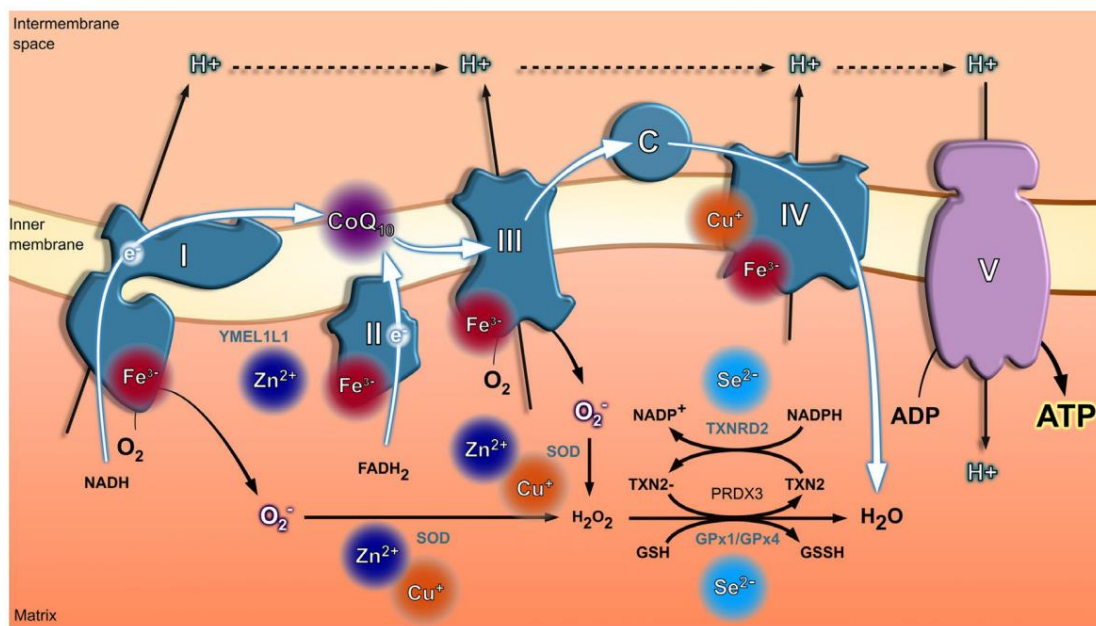
Pada seekor contoh tikus yang diinduksi agar mengalami hipertrofi jantung dan disfungsi diastolic, terlihat penurunan keseluruhan metabolisme mitokondria jantung dan produksi ATP.<sup>11</sup> Pada penelitian lain yang pada tikus menggunakan diet tinggi lemak dan sukrosa tinggi untuk menginduksi penyakit jantung metabolik, yang ditandai dengan hipertrofi ventrikel kiri dan disfungsi diastolik. Jantung yang diisolasi dari tikus dengan penyakit jantung metabolik menunjukkan penurunan laju sintesis ATP.<sup>12</sup>

HF disertai dengan gangguan dari ketiga langkah dasar metabolisme energi: penyerapan dan pemanfaatan substrat, fosforilasi oksidatif, dan pemindahan energi melalui sistem transfer fosfor.<sup>13</sup> Selama proses remodeling jantung patologis, metabolisme jantung diprogram ulang menjadi peningkatan ketergantungan pada glukosa dengan peningkatan glikolisis yang signifikan, sedangkan oksidasi asam lemak (FA) diturunkan regulasinya.<sup>14</sup> Sebagai catatan, pergeseran metabolik dari oksidasi FA tidak disertai dengan penurunan penyerapan FA secara bersamaan. Sebaliknya, kadar FA plasma meningkat pada gagal jantung stadium lanjut, mungkin sebagai konsekuensi dari aktivasi simpatis, dan oleh karena itu, pengiriman FA ke miosit jantung meningkat.<sup>15</sup> Ketidakcocokan antara penyerapan FA dan oksidasi menyebabkan akumulasi lipid intraseluler.<sup>16</sup> Khususnya, ATP yang dihasilkan dari glikolisis saja menyumbang kurang dari 5% dari total ATP yang dikonsumsi dalam jantung orang dewasa normal. Dengan demikian, mengatur glikolisis bukanlah metode yang efektif untuk meningkatkan pasokan energi.<sup>6,14</sup>

### **Mikronutrien pada Disfungsi Mitokondrial**

Mikronutrien sangat penting untuk fungsi mitokondria normal, terutama di jaringan kaya mitokondria seperti miokardium.<sup>4</sup> Mikronutrien (termasuk koenzim Q10, zinc, tembaga, selenium, dan besi) diperlukan untuk mengubah makronutrien menjadi ATP secara efisien.<sup>4</sup> Mikronutrien berperan dalam perubahan transpor elektron mitokondria. Rantai transpor elektron dimulai dengan transfer proton (H<sup>+</sup>) yang dimediasi oleh kompleks I dan II, yang mendorong gradien elektrokimia melintasi membran mitokondria. Kompleks III (ubiquinol-cytochrome c oxidoreductase atau CIII) membentuk bagian tengah dari rantai respirasi mitokondria, mengoksidasi CoQ10 dan mereduksi sitokrom c sambil memompa proton dari matriks ke ruang antarmembran melalui mekanisme siklus-Q. Akhirnya, empat molekul sitokrom C mengirimkan elektron ke kompleks IV (sitokrom c oksidase atau CIV), dibawa oleh kompleks dan mentransferkannya ke satu molekul dioksigen, mengubah molekul oksigen menjadi dua molekul air.<sup>4</sup> Gradien elektrokimia digunakan oleh kompleks V (sintesis adenosin trifosfat [ATP]) untuk mendorong pembentukan ATP dari adenosin difosfat (ADP) yang tersedia. Meskipun rantai transpor elektron adalah mekanisme yang cukup efisien untuk mendorong pembentukan energi, generasi gradien proton menghasilkan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) karena oksidasi O<sub>2</sub> menjadi O<sub>2</sub> (radikal anion superoksida), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dan OH (radikal hidroksil), yang merupakan produk beracun dari respirasi.<sup>4</sup> Mikronutrien menyajikan peran kunci dalam generasi gradien proton (CoQ10) dan transfer pembawa

elektron di antara kompleks yang berbeda ( $\text{Fe}^{3+}$  dan  $\text{Cu}^{+}$ ). Lebih lanjut,  $\text{Cu}^{+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  dan  $\text{Se}^{2-}$  berpartisipasi dalam sistem pemulung oksidan, menurunkan ROS mitokondria yang toksik.<sup>4</sup> (Gambar 1)



**Gambar 1. Mikronutrien dalam perubahan transpor elektron mitokondria<sup>4</sup>**

## Besi (Fe)

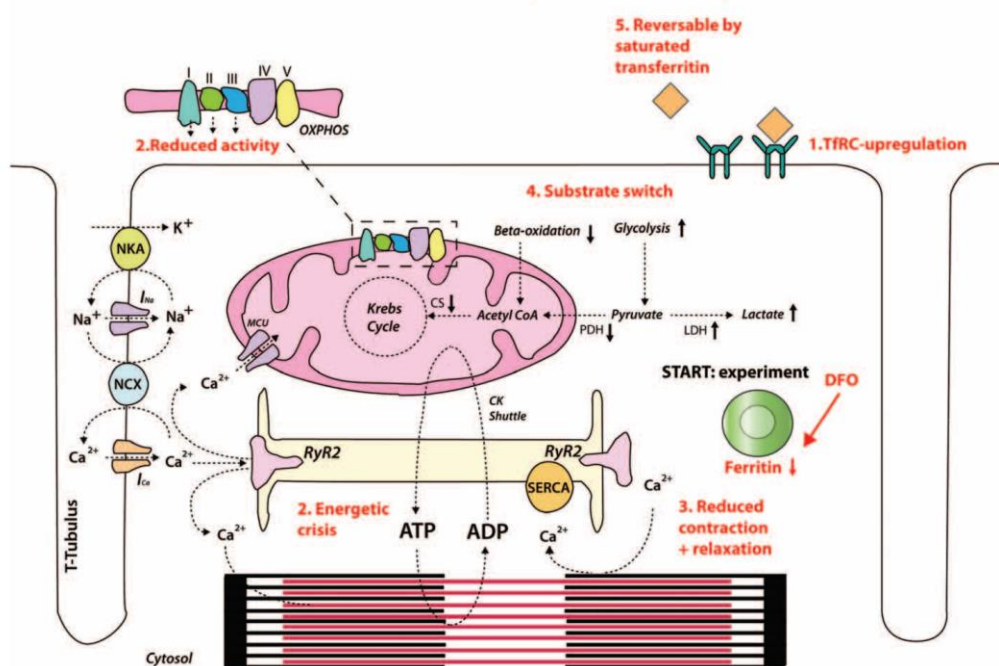
Jantung adalah jaringan kaya mitokondria yang membutuhkan produksi energi yang melimpah dan ATP untuk mempertahankan kontraksi miokard terus menerus.<sup>17</sup> Besi dibutuhkan untuk protein cluster besi/sulfur dan komponen sitokrom yang mengandung heme dari kompleks rantai transpor elektron I, II, III, dan IV.<sup>17</sup> Kadar besi mitokondria harus diatur dengan ketat karena mitokondria adalah tempat di mana  $\text{O}_2$  (superoksida) dihasilkan dari kebocoran elektron dari kompleks I dan III. Hal ini dapat menyebabkan pembentukan ROS yang dikatalisis besi, yang selanjutnya akan merusak protein dan DNA mitokondria.<sup>18</sup>

Defisiensi besi intraseluler mengakibatkan peningkatan regulasi reseptor transferin (TfRC) dan pengangkut ion logam lainnya dalam upaya untuk mengisi kembali besi intraseluler. Defisiensi besi intraseluler juga mengakibatkan penurunan aktivitas rantai fosforilasi oksidatif yang mempengaruhi respirasi basal, aktivitas rantai fosforilasi oksidatif yang lebih rendah dikaitkan dengan penurunan ekspresi enzim kunci dalam oksidasi beta dan peningkatan ekspresi enzim yang terlibat dalam glikolisis anaerob.<sup>19</sup> Krisis energik yang diinduksi oleh defisiensi besi jantung mengakibatkan penurunan pemendekan sistolik dan diastolik kardiomiosit.<sup>19</sup>

Kekurangan zat besi pada kardiomiosit manusia memicu respons hipoksia dan mengakibatkan disfungsi mitokondria, tingkat ATP yang rendah dan gangguan kontraktilitas serta relaksasi. Dalam studi in vitro dengan kultur kardiomiosit yang diturunkan dari sel punca manusia, ditemukan bahwa setelah memulihkan kadar zat besi, efek ini dapat dibalik. Tingkat zat besi yang rendah mengakibatkan penurunan tingkat ATP secara signifikan, yang menunjukkan disfungsi mitokondria. Menyisakan ATP yang terutama



diproduksi oleh mekanisme lain, seperti glikolisis anaerobik dan konversi fosfokreatin. Kardiomyosit yang kekurangan zat besi akan mengalami perubahan metabolisme dari oksidasi asam lemak menjadi glikolisis anaerobik. Mitokondria yang kekurangan zat besi juga dapat menyebabkan produksi radikal oksigen yang menyebabkan cedera pada mitokondria dan organel lainnya. Penambahan besi yang terikat transferin ke sel-sel ini dapat memperbaiki kelainan ini (Gambar 2).<sup>19,20</sup>



**Gambar 2. Kelainan yang disebabkan oleh defisiensi besi jantung<sup>19</sup>**

## Selenium (Se)

Unsur selenium (Se) sangat penting untuk banyak fungsi biologis termasuk metabolisme hormon tiroid, sistem pertahanan antioksidan tubuh, sistem kekebalan adaptif dan didapat dan pencegahan kanker tertentu. Selain itu, selenium juga penting untuk mengoptimalkan fungsi sistem kardiovaskular. Tingkat selenium yang seimbang diperlukan untuk berbagai fungsi biologis dalam tubuh manusia, tetapi tingkat asupan selenium yang sangat rendah atau sangat tinggi dapat menyebabkan efek yang buruk bagi kesehatan.<sup>21</sup> Kekurangan selenium yang parah pada manusia dikaitkan dengan bentuk kardiomiopati dilatasi yang jarang namun fatal yang terbatas pada wilayah geografis tertentu (penyakit Keshan) yang memiliki jumlah selenium yang sangat rendah di dalam tanah dan oleh karena itu dalam makanan.<sup>22</sup>

Sebuah penelitian dengan 2.516 pasien dengan gagal jantung dari 69 pusat di 11 negara Eropa menunjukkan bahwa banyak pasien dengan gagal jantung yang memburuk memiliki konsentrasi serum selenium. Eksperimen in vitro pada miosit jantung manusia yang dikultur menunjukkan bahwa defisiensi selenium mengganggu fungsi rantai transpor elektron mitokondria yang menyebabkan produksi ATP yang kurang efisien, peningkatan produksi ROS, dan kerusakan oksidatif intraseluler. Namun, selenium mungkin tidak hanya menjadi penanda keparahan penyakit yang lebih besar dan hasil yang lebih buruk,

tetapi juga target terapeutik. Ditemukan bahwa hubungan antara defisiensi selenium dan tanda, gejala, dan prognosis serupa atau bahkan lebih jelas daripada defisiensi besi.<sup>22</sup>

Dalam studi meta-analisis, ditemukan bahwa konsentrasi Selenium berbanding terbalik dengan risiko penyakit jantung koroner dalam studi observasional. Namun, uji observasional ini menjadi sedikit rancu dikarenakan adanya antioksidan lain yang mungkin berpengaruh sehingga validitas hubungan ini tidak pasti.<sup>23</sup> Sebuah uji coba prospektif 5 tahun di antara warga Swedia berusia 70 hingga 88 tahun, dilakukan pada 443 peserta yang diberikan suplementasi gabungan selenium dan koenzim Q10 atau plasebo menemukan penurunan yang signifikan dari mortalitas kardiovaskular ditemukan pada kelompok pengobatan aktif. Tingkat NT-proBNP secara signifikan lebih rendah pada kelompok aktif dibandingkan dengan kelompok plasebo. Dalam ekokardiografi, skor fungsi jantung yang lebih baik secara signifikan ditemukan pada suplementasi aktif dibandingkan dengan kelompok plasebo. Suplementasi selenium/koenzim Q10 jangka panjang mengurangi mortalitas kardiovaskular. Efek positif juga dapat dilihat pada kadar NT-proBNP dan pada ekokardiografi.<sup>24</sup>

Pada pasien dengan gagal jantung, konsentrasi serum yang rendah dikaitkan dengan gejala dan tanda yang lebih parah dan prognosis yang lebih buruk. Suplemen selenium dengan aman memperbaiki konsentrasi serum yang rendah dan dalam percobaan pada orang tua, banyak di antaranya tidak memiliki penyakit kardiovaskular yang serius, kombinasi suplemen selenium dan koenzim Q10 meningkatkan hasil. Selenium sudah tersedia, murah dan telah diuji secara menyeluruh untuk toksisitas, menjadikannya 'nutraceutical' yang berpotensi penting.<sup>22</sup>

## **Zinc (Zn)**

Defisiensi zinc mungkin merupakan kejadian yang relatif umum pada pasien dengan gagal jantung, dan dapat diamati sebagai akibat dari gangguan konsumsi mikronutrien, upregulasi sumbu neurohormonal, atau hiperzinkuria. Ada beberapa jalur patofisiologi potensial di mana defisiensi zinc dapat berkontribusi pada perkembangan atau perburukan gagal jantung, termasuk peningkatan stres oksidatif, gangguan matriks ekstraseluler kardiomyosit, dan hilangnya kardiomyosit.<sup>25</sup> Secara histopatologi, penurunan kadar zinc serum telah dikaitkan dengan perubahan yang menunjukkan peningkatan stres oksidatif termasuk peningkatan autofagi dan hipertrofi miokardium, dan degenerasi kardiomyosit yang luar biasa dengan area fibrosis yang luas; perubahan yang menormalkan dengan suplementasi zinc.<sup>25,26</sup>

Ada beberapa jalur patofisiologi potensial di mana defisiensi zinc dapat berkontribusi pada perkembangan atau perburukan gagal jantung, termasuk peningkatan stres oksidatif, gangguan matriks ekstraseluler kardiomyosit, dan hilangnya kardiomyosit.<sup>25</sup> Zinc adalah kofaktor untuk reaksi antioksidan di jaringan miokard dan membantu mempertahankan struktur miokard. Jaringan miokard membutuhkan zinc dalam jumlah kecil untuk mempertahankan struktur ekstraseluler yang dibentuk oleh matriks metaloproteinase dan berfungsi sebagai kofaktor dalam reaksi oksidasi radikal bebas yang dikatalisis oleh

superoksida dismutase. Ketika peradangan kronis hadir, defisiensi zinc plasma dapat menyebabkan defisiensi relatif pada enzim antioksidan, yang pada akhirnya berkontribusi pada apoptosis dan nekrosis miokard.<sup>27</sup>

## **Tembaga (Cu)**

Tembaga ditemukan di ruang antar membran dan merupakan komponen penting dari kompleks IV, juga dikenal sebagai sitokrom oksidase.<sup>17</sup> Beberapa penelitian telah menghubungkan defisiensi tembaga dengan gangguan pernapasan dan kardiomiopati serta hipertrofi jantung.<sup>17</sup> Pada hewan, kardiomiopati yang diinduksi oleh kekurangan tembaga dapat dibalikkan dengan pengisian ulang tembaga.<sup>17</sup>

Sitokrom c oksidase (CCO) yang bergantung pada tembaga, protein pengikat tembaga, adalah kompleks rantai pernapasan mitokondria IV, yang mengandung tembaga dan heme sebagai kofaktor yang diperlukan dan memainkan peran penting dalam fosforilasi oksidatif. Dari 13 subunit CCO mamalia, tiga subunit DNA yang dikodekan mitokondria (I, II, dan III) mengandung tembaga dan heme di situs aktifnya dan merupakan inti katalitik dari kompleks oksidase. Beberapa pendamping tembaga mengirimkan tembaga ke CCO, termasuk pendamping tembaga CCO 11 (COX11), COX17, COX19, dan COX23 dan sintesis CCO 1 (SCO1) dan SCO2. Dengan demikian, defisiensi tembaga mengurangi aktivitas CCO dan kapasitas pernapasan mitokondria di jantung, yang fungsinya sangat bergantung pada respirasi mitokondria yang utuh. Defisiensi tembaga menyebabkan hipertrofi jantung dengan mengganggu fungsi mitokondria dan produksi energi, dibuktikan dengan peningkatan biogenesis dan ukuran kompensasi mitokondria dan kerusakan ultrastruktur mitokondria, serta penurunan jumlah atau hilangnya krista.<sup>10</sup>

## **CoQ10**

Koenzim Q10 (CoQ10), juga dikenal sebagai ubiquinone, adalah senyawa alami yang didistribusikan secara luas pada hewan dan manusia. Koenzim Q10 ada dalam 3 keadaan oksidasi: bentuk ubiquinon teroksidasi penuh (CoQ10H), perantara semikuinon radikal CoQ10H, dan bentuk ubiquinol tereduksi penuh (CoQ10H2).<sup>28</sup> Koenzim Q10 (CoQ10) adalah kofaktor di banyak tempat dalam tubuh, beroperasi di membran mitokondria bagian dalam, di mana ia memainkan peran penting dalam generasi adenosin trifosfat (ATP) melalui rantai transpor elektron (ETC). Selain itu, CoQ10 berfungsi sebagai antioksidan, melindungi sel dari stres oksidatif oleh spesies oksigen reaktif (ROS) serta mempertahankan gradien proton (H<sup>+</sup>) melintasi membran lisosom untuk memfasilitasi pemecahan produk limbah seluler.<sup>29</sup>

Pasien yang menderita infark miokard memiliki nilai NT-proBNP yang secara signifikan lebih tinggi, kadar CoQ10 total yang lebih rendah, kadar ubiquinol yang lebih rendah, dan keadaan redoks CoQ10 yang lebih tinggi. Korelasi negatif antara tingkat serum ubiquinol dan NT-proBNP menunjukkan, sebuah biomarker untuk gagal jantung kronis, bahwa tingkat ubiquinol yang lebih tinggi merupakan faktor pelindung untuk gagal jantung. Padahal, hipotesis ini masih harus diuji dalam studi prospektif.<sup>30</sup> CoQ10



meningkatkan produksi ATP dan energi seluler dengan memediasi transfer elektron dalam rantai transpor elektron, mengurangi stres oksidatif, dan menstabilkan saluran ion yang bergantung pada kalsium di miokardium, yang selanjutnya meningkatkan sintesis ATP.<sup>28</sup>

### **Mangan (Mn)**

Mangan adalah kofaktor untuk MnSOD (manganese superoxide dismutase), serta enzim lain, seperti piruvat karboksilase dan arginin sintase.<sup>17</sup> Akumulasi mangan juga telah disarankan untuk mengurangi integritas mitokondria jantung dan produksi energi melalui pengikatan kompetitif dan penghambatan enzim mitokondria yang bergantung pada Mg<sup>2+</sup> atau Ca<sup>2+</sup>.

SOD2 yang mengandung mangan (MnSOD) melokalisasi ke mitokondria dan berfungsi sebagai garis pertahanan pertama melawan stres oksidatif yang dihasilkan oleh respirasi mitokondria.<sup>10</sup> Pada sebuah penelitian menggunakan tikus yang kekurangan SOD2, menunjukkan peningkatan pelepasan turunan radikal anion superoksida dan gangguan aktivitas SOD1, yang menyebabkan HF. Tikus-tikus ini menunjukkan kerusakan miokard, dengan mitokondria yang membesar, hilangnya krista, dan lebih sedikit miofilamen, serta peroksidasi lipid dan aktivasi apoptosis.<sup>31</sup>

### **Vitamin B**

Vitamin B1 (tiamin) diakui sebagai kofaktor untuk kompleks enzim mitokondria yang terlibat dalam metabolisme perantara yang bertanggung jawab untuk produksi energi. Dengan demikian, defisiensi tiamin dikaitkan dengan gangguan dalam produksi adenosin trifosfat (ATP) dan pengurangan oksidasi asam lemak.<sup>32</sup> Vitamin B1 juga merupakan kofaktor transketolase, enzim sitosol yang terlibat dalam jalur pentosa fosfat yang memainkan peran utama dalam produksi nikotinamida adenin dinukleotida fosfat-hidrogen (NADPH) untuk mempertahankan status redoks seluler, tingkat glutathione (GSH) dan protein sulfidryl kelompok, serta sintesis asam lemak.<sup>33</sup>

Vitamin B3 (niacin) adalah prekursor dari nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) tereduksi (NADH) dan nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP<sup>+</sup>). Molekul-molekul ini terlibat dalam respirasi mitokondria, glikolisis dan -oksidasi lipid. Asupan vitamin B3 diet melemahkan dislipidemia dan steatosis hati, memodulasi lipogenesis hati dan oksidasi lipid, dan proses oksidatif/inflamasi.<sup>33,34</sup>

Vitamin B6 memainkan peran kunci dalam mitokondria, bertindak sebagai koenzim untuk transaminase yang terlibat dalam katabolisme semua asam amino.<sup>33</sup> Vitamin B6 juga berkontribusi pada biosintesis asam lemak, pemecahan senyawa penyimpanan tertentu pada hewan dan tumbuhan.<sup>35</sup>

## KESIMPULAN

Selama proses remodeling jantung pada penyakit gagal jantung, terjadi perubahan metabolisme jantung dengan peningkatan glikolisis yang signifikan yang disertai penurunan oksidasi asam lemak. ATP yang dihasilkan dari glikolisis saja menyumbang hanya sedikit dari total ATP yang dikonsumsi dalam jantung orang dewasa normal. Sedangkan jantung yang gagal mengalami defisit ATP hingga 40%. Mikronutrien berperan penting dalam perubahan transpor elektron di mitokondria. Defisiensi mikronutrien tertentu dapat memperburuk kondisi gagal jantung, dan sebaliknya, defisiensi mikronutrien mungkin dapat dijadikan sebagai target terapi yang baru, meskipun masih dibutuhkan banyak penelitian lebih lanjut perihal tersebut.

## Konflik Kepentingan

Tidak ada

## Sumber Dana

Tidak ada

## Ucapan Terima Kasih

Tidak ada

## DAFTAR PUSTAKA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726.
2. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(15):1682–90.
3. Li Q. Metabolic Reprogramming, Gut Dysbiosis, and Nutrition Intervention in Canine Heart Disease. *Front Vet Sci*. 2022;9(February):1–14.
4. Bomer N, Pavez-Giani MG, Grote Beverborg N, Cleland JGF, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Micronutrient deficiencies in heart failure: Mitochondrial dysfunction as a common pathophysiological mechanism? *J Intern Med*. 2022;713–31.
5. Vest AR, Chan M, Deswal A, Givertz MM, Lekavich C, Lennie T, et al. Nutrition, Obesity, and Cachexia in Patients With Heart Failure: A Consensus Statement from the Heart Failure Society of America Scientific Statements Committee. *J Card Fail*. 2019 May;25(5):380–400.
6. Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3716–26.
7. Kiyuna LA, Albuquerque RP e., Chen CH, Mochly-Rosen D, Ferreira JCB. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radic Biol Med*. 2018;129:155–68.
8. Zhang J, Liu D, Zhang M, Zhang Y. Programmed necrosis in cardiomyocytes: mitochondria, death receptors and beyond. *Br J Pharmacol*. 2019;176(22):4319–39.
9. MEERSON FZ. On the mechanism of compensatory hyperfunction and insufficiency of the heart. *Cor Vasa*. 1961;3:161–77.
10. Liu Y, Miao J. An Emerging Role of Defective Copper Metabolism in Heart Disease. *Nutrients*. 2022;14(3):1–21.
11. Zhang L, Jaswal JS, Ussher JR, Sankaralingam S, Wagg C, Zaugg M, et al. Cardiac insulin-resistance and decreased mitochondrial energy production precede the development of systolic heart failure after pressure-overload hypertrophy. *Circ Hear Fail*. 2013;6(5):1039–48.
12. Kumar AA, Kelly DP, Chirinos JA. Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2019 Mar;139(11):1435–50.
13. Neubauer S. The Failing Heart — An Engine Out of Fuel. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1140–51.

14. Allard MF, Schonekess BO, Henning SL, English DR, Lopaschuk GD. Contribution of oxidative metabolism and glycolysis to ATP production in hypertrophied hearts. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 1994;267(2):36-2.
15. Opie LH, Knuuti J. The Adrenergic-Fatty Acid Load in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(18):1637-46.
16. Krishnan J, Suter M, Windak R, Krebs T, Felley A, Montessuit C, et al. Activation of a HIF1 $\alpha$ -PPAR $\gamma$  Axis Underlies the Integration of Glycolytic and Lipid Anabolic Pathways in Pathologic Cardiac Hypertrophy. *Cell Metab* [Internet]. 2009;9(6):512-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2009.05.005>
17. Ames BN, Atamna H, Killilea DW. Mineral and vitamin deficiencies can accelerate the mitochondrial decay of aging. *Mol Aspects Med*. 2005;26(4-5):363-78.
18. Berger MM. Do micronutrient deficiencies contribute to mitochondrial failure in critical illness? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020;23(2):102-10.
19. Martens P, Dupont M, Mullens W. Cardiac iron deficiency—how to refuel the engine out of fuel. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):920-2.
20. Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, Kuipers J, Swinkels DW, Giepmans BNG, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):910-9.
21. Benstoem C, Goetzenich A, Kraemer S, Borosch S, Manzanares W, Hardy G, et al. Selenium and its supplementation in cardiovascular disease—what do we know? *Nutrients*. 2015;7(5):3094-118.
22. Bomer N, Grote Beverborg N, Hoes MF, Streng KW, Vermeer M, Dokter MM, et al. Selenium and outcome in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1415-23.
23. Morris et al. 2012. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Gerontology*. 2015;61(6):515-25.
24. Alehagen U, Johansson P, Björnstedt M, Rosén A, Dahlström U. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation: A 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;167(5):1860-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.04.156>
25. Rosenblum H, Wessler JD, Gupta A, Maurer MS, Bikdeli B. Zinc Deficiency and Heart Failure: A Systematic Review of the Current Literature. *J Card Fail*. 2020 Feb;26(2):180-9.
26. Frustaci A, Sabbioni E, Fortaner S, Farina M, del Torchio R, Tafani M, et al. Selenium- and zinc-deficient cardiomyopathy in human intestinal malabsorption: preliminary results of selenium/zinc infusion. *Eur J Heart Fail*. 2012 Feb;14(2):202-10.
27. Rosenblum H, Bikdeli B, Wessler J, Gupta A, Jacoby DL. Zinc deficiency as a reversible cause of heart failure. *Texas Hear Inst J*. 2020;47(2):152-4.
28. Raizner AE, Quiñones MA. Coenzyme Q10 for Patients With Cardiovascular Disease: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2021;77(5):609-19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.009>
29. Manzar H, Abdulhussein D, Yap TE, Cordeiro MF. Cellular consequences of coenzyme q10 deficiency in neurodegeneration of the retina and brain. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):1-13.
30. Onur S, Niklowitz P, Jacobs G, Lieb W, Menke T, Döring F. Association between serum level of ubiquinol and NT-proBNP, a marker for chronic heart failure, in healthy elderly subjects. *BioFactors*. 2015;41(1):35-43.
31. Strassburger M, Bloch W, Sulyok S, Schüller J, Keist AF, Schmidt A, et al. Heterozygous deficiency of manganese superoxide dismutase results in severe lipid peroxidation and spontaneous apoptosis in murine myocardium in vivo. *Free Radic Biol Med*. 2005;38(11):1458-70.
32. Oliveira FA, Galan DT, Ribeiro AM, Santos Cruz J. Thiamine deficiency during pregnancy leads to cerebellar neuronal death in rat offspring: role of voltage-dependent K<sup>+</sup> channels. *Brain Res*. 2007 Feb;1134(1):79-86.
33. Cimmino F, Catapano A, Trinchese G, Cavaliere G, Culurciello R, Fogliano C, et al. Dietary micronutrient management to treat mitochondrial dysfunction in diet-induced obese mice. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):1-19.
34. Ye L, Cao Z, Lai X, Shi Y, Zhou N. Niacin Ameliorates Hepatic Steatosis by Inhibiting De Novo Lipogenesis Via a GPR109A-Mediated PKC-ERK1/2-AMPK Signaling Pathway in C57BL/6 Mice Fed a High-Fat Diet. *J Nutr* [Internet]. 2019;150(4):672-84. Available from: <https://doi.org/10.1093/jn/nxz303>
35. Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B6 and its role in cell metabolism and physiology. *Cells*. 2018;7(7).