

Patofisiologi dan Manajemen Defisiensi Zat Besi pada Gagal Jantung: Sebuah Tinjauan Literatur

Pathophysiology and Management of Iron Deficiency in Heart Failure: A Literature Review

Sidhi Laksono^{1,2*}, Yoseph Jeffry Hertanto³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof Dr HAMKA, Tangerang, Jl. Raden Patah No.01, RT.002/RW.006, Parung Serab, Kec. Ciledug, Kota Tangerang, Banten, Indonesia

²Departemen Kardiologi dan Vaskuler, RS Siloam Jantung Diagram, Cinere, Depok, Jl. Cinere Raya No.19, Pangkalan Jati, Kec. Cinere, Kota Depok, Jawa Barat, Indonesia

³Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Jl. Kalisari Selatan No.1 Kalisari, Pakuwon City, Kec. Mulyorejo, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

*Corresponding author

Email: sidhilaksono@uhamka.ac.id

A b s t r a c t

Keyword :
Iron deficiency,
heart failure,
inflammation,
hepcidin

The human body needs iron to function. Deficiency of iron causes inefficient use of oxygen and decreased oxygen availability. Iron deficiency is diagnosed when serum ferritin concentration is less than 100 ng/ml or concentration of ferritin is 100-299 ng/mL with transferrin saturation less than 20% in patients with heart failure. Several possible mechanisms are proposed as a cause for iron deficiency, such as; decreased food intake, increase hepcidin secretion that causes poor iron absorption, inflammation of reticuloendothelial system that causes iron leakage and loss of blood from gastrointestinal tract. Management of iron deficiency in heart failure is focused on iron supplementation, either orally or intravenously. Oral iron supplementation is generally considered less effective and may cause severe gastrointestinal side effects. Current guidelines also support use of IV therapy. Currently, several novel therapies in development focus on iron metabolism.

Kata kunci :
Defisiensi besi,
gagal jantung,
inflamasi,
hepcidin

A B S T R A K

Tubuh membutuhkan zat besi, dan kekurangan zat ini dapat menyebabkan penggunaan oksigen yang buruk dan penurunan pasokan oksigen. Ketika ketersediaan zat besi tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh baik dengan atau tanpa anemia diklasifikasikan sebagai defisiensi zat besi yang ditandai dengan konsentrasi serum ferritin kurang dari 100 ng/ml atau konsentrasi ferritin 100-299 ng/mL dengan dengan saturasi transferrin (TSAT) kurang dari 20% pada penderita gagal jantung. Asupan yang berkurang, penyerapan zat besi yang rendah karena peningkatan sekresi hepcidin, sekresi besi dalam sistem retikuloendotel sebagai akibat dari peradangan, dan kehilangan darah dari sistem gastrointestinal merupakan mekanisme yang diyakini menjadi penyebab defisiensi besi. Manajemen defisiensi besi pada gagal jantung memerlukan perubahan fokus terapi dari mengatasi anemia ke suplementasi zat besi, baik oral maupun intravena (IV). Penggunaan suplementasi zat besi oral kurang efektif daripada IV dan dapat menimbulkan efek samping yang lebih besar. Pedoman saat ini juga mendukung penggunaan besi IV. Obat-obatan baru juga berfokus pada metabolisme besi, yang mana obat-obat ini masih dalam pengembangan.

How To Cite : Laksono, S., Hertanto, Y., J., 2023. Patofisiologi dan Manajemen Defisiensi Zat Besi pada Gagal Jantung: Sebuah Tinjauan Literatur. *Journal of Islamic Medicine*. 7(02), 184-196
<https://doi.org/10.18860/jim.v7i2.21513>
Copyright © 2023

LATAR BELAKANG

Elemen esensial yang diperlukan dalam tubuh salah satunya adalah zat besi¹, sebuah mikronutrien yang metabolit aktif, kofaktor penting untuk enzim, dan komponen penting dari protein struktural.² Baik fungsi nonhematologis (seperti penggunaan substrat dan produksi energi mitokondria) dan fungsi hematologis (seperti eritropoiesis, transportasi oksigen, dan penyimpanan) bergantung pada besi. Akibatnya, kekurangan zat besi dapat mengakibatkan penurunan pasokan oksigen dan penggunaan oksigen yang buruk^{3,4}, sehingga dapat meningkatkan kejadian dyspnea dan toleransi latihan yang lebih rendah.⁵

Gagal jantung (HF) adalah sindrom kompleks di mana jantung tidak dapat memompa darah dan nutrisi yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh.⁶ sindrom gagal jantung umumnya disertai dengan salah satu dari berikut: 1) Fraksi ejsi ventrikel kiri (LVEF) $\leq 40\%$ (*HF with reduced EF / HFrEF*) atau 2) tingkat plasma NT-proBNP ≥ 125 ng/L. kemudian, HF dengan LVEF $> 40\%$ dan tingkat NT-proBNP ≥ 125 ng/L selanjutnya dibagi menjadi dua kelompok: HF dengan EF yang dipertahankan dengan LVEF $\geq 50\%$ (*HF with preserved EF / HFpEF*) dan HF dengan EF di rentang pertengahan dimana LVEF 41%-49% (*HF with mildly reduced EF / HFmrEF*).⁵ HF masih merupakan masalah yang signifikan bagi kesehatan masyarakat global, dengan tingkat kematian yang sangat tinggi hingga 75% hanya dalam 5 tahun.⁷

Terlepas dari jenis kelamin, ras, anemia, atau LVEF, defisiensi zat besi (DZB) adalah komorbid yang cukup umum dalam HF. Secara keseluruhan, kadar zat besi yang rendah terdapat pada hampir 50% orang dengan HF, baik mereka memiliki anemia ataupun tidak.⁸ DZB lebih sering terjadi pada perempuan daripada laki-laki, dan juga lebih sering pada mereka dengan kelas fungsional *New York Heart Association (NYHA)* yang lebih parah.⁹

Sekitar 25-42% pasien HF memiliki DZB meskipun tidak ada anemia.¹⁰ Frekuensi ini jauh lebih tinggi pada mereka dengan *acutely decompensated HF*, berkisar dari 72 hingga 83%.¹¹

Asupan yang berkurang, penyerapan zat besi yang rendah karena peningkatan sekresi hepsidin, sekresi besi dalam sistem retikuloendotel sebagai akibat dari peradangan, dan kehilangan darah dari sistem gastrointestinal (yang dapat terjadi pada orang yang mengkonsumsi obat antitrombotik) hanyalah beberapa mekanisme yang diperkirakan untuk terjadinya DZB pada pasien dengan HF.¹² DZB menurunkan kualitas hidup, menurunkan kemampuan berolahraga, meningkatkan risiko kematian, dan meningkatkan tingkat hospitalisasi. Baru-baru ini, DZB diketahui memainkan peran penting dalam patofisiologi HF dan perjalanan penyakitnya.¹³⁻¹⁵ Belum banyak jurnal yang membahas tentang keterkaitan antara DZB dengan HF. Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas secara lengkap DZB pada pasien dengan HF, termasuk didalamnya yaitu definisi, klasifikasi, perjalanan penyakit, serta tatalaksana terbaru sesuai dengan pedoman yang tersedia.

METODE

Studi ini merupakan tinjauan literatur. Artikel yang digunakan bersumber dari penelusuran menggunakan Google Scholar dan PubMed dengan kata kunci: *Iron deficiency, heart failure, inflammation*, dan *hepcidin*. Artikel yang digunakan sebagai sumber dirilis dalam rentang waktu tahun 2013-2023 dan menggunakan bahasa Inggris. Dari hasil pencarian, kami menemukan sebanyak 34 artikel yang sesuai dengan topik yang dibahas.

HASIL DAN DISKUSI

Definisi dan Klasifikasi Defisiensi Zat Besi pada Gagal Jantung

Kondisi di mana ketersediaan zat besi tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan tubuh baik dengan atau tanpa anemia diklasifikasikan sebagai defisiensi zat besi (DZB).⁸ Konsentrasi serum ferritin kurang dari 100 ng/ml atau konsentrasi Ferritin 100-299 ng/mL dengan dengan saturasi transferrin (TSAT) kurang dari 20% merupakan definisi DZB yang digunakan dalam HF. Definisi ini umum digunakan, dan memiliki sensitivitas 82% dan spesififikasi 72% untuk mendeteksi DZB pada pasien dengan HF yang menjalani aspirasi sumsum tulang.^{16,17} Dalam American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Failure Society of America (AHA/ACC/HFSA) *Guidelines for the Management of Heart Failure 2022* dan *European Society of Cardiology (ESC) Guidelines 2021* keduanya juga menggunakan definisi yang sama untuk DZB.¹⁸ Jika seorang pasien memiliki HF atau penyakit jantung aterosklerotik, serum ferritin mungkin bukan merupakan indikator yang dapat diandalkan untuk diagnosis.¹⁹

Pelepasan ferritin dapat disebabkan oleh semua jenis kerusakan sel, termasuk aktivasi jalur inflamasi; sehingga peningkatan ferritin serum dapat terjadi bahkan saat seseorang mengalami DZB. Bahkan ketika serum ferritin tinggi, biopsi sumsum tulang yang merupakan standar emas untuk mendiagnosis DZB, dapat bernilai positif.⁵ Definisi DZB berdasarkan biomarker²⁰ telah dikonfirmasi oleh Grote Beverborg et al. dengan Tsat $\leq 19,8\%$ dan serum besi $\leq 13 \text{ mol/L}$ secara signifikan lebih unggul dari definisi ESC dengan peningkatan sensitivitas (94%) dan spesifisitas (88%) untuk diagnosis DZB.^{2,21} Karena serum besi sensitif terhadap perubahan diurnal dan TSAT dapat meningkat dalam keadaan malnutrisi dan gagal ginjal berat, dua kriteria DZB ini memiliki batasan tersendiri.²¹ Untuk

memprediksi kekurangan zat besi sumsum tulang pada pasien HF, konsentrasi serum reseptor transferrin (sTfR), yang memediasi endositosis kompleks transferrin-besi ke dalam sel, menunjukkan performansi yang lebih baik dibandingkan serum ferritin atau TSAT²² karena sTfR secara kuantitatif mencerminkan kebutuhan besi tubuh. Sierpinski et al. menemukan bahwa pada pasien HF yang stabil secara klinis, DZB sebagai sTfR serum $\geq 1,25 \text{ mg/L}$ lebih dapat diandalkan daripada pewarnaan sumsum tulang untuk mendeteksi DZB.²²

Kekurangan zat besi dapat diklasifikasikan sebagai absolut atau fungsional berdasarkan proses patofisiologisnya. Keduanya dapat terjadi pada pasien HF.²³

- A. Kekurangan besi absolut/*Absolute iron deficiency* (IDA): Meskipun homeostasis besi tidak terpengaruh, cadangan besi total tubuh menurun. Definisi standar untuk IDA adalah serum ferritin kurang dari 100 $\mu\text{g/L}$. Perubahan patofisiologis dalam HF mengakibatkan penurunan asupan besi dan juga hilangnya besi sehingga menyebabkan kekurangan besi absolut.
- B. Kekurangan zat besi fungsional/*Functional iron deficiency* (IDF): Terlepas dari penyimpanan besi total tubuh yang normal (ferritin 100-300 $\mu\text{g/L}$), pasokan besi tidak cukup untuk mendukung eritropoiesis dan proses seluler lainnya. Ini biasanya digambarkan dengan nilai TSAT kurang dari 20%. Peradangan sistemik akibat gagal jantung dapat menyebabkan kekurangan zat besi fungsional.

Sebagai kesimpulan, sulit untuk mendefinisikan DZB pada penderita HF dengan menggunakan pemeriksaan biokimia konvensional. TSAT atau serum besi adalah indikator yang lebih baik untuk diagnosa DZB, dan sTfR mungkin merupakan yang terbaik. Menurut bukti yang sedang berkembang, ferritin sebaiknya tidak diperhitungkan untuk mendiagnosis DZB pada pasien dengan HF

tetapi dapat digunakan sebagai parameter keamanan untuk mencegah pemberian zat besi kepada pasien yang mungkin sudah berlebihan zat besi. Penting untuk mengidentifikasi pasien yang benar-benar kekurangan zat besi karena diagnosis DZB yang salah dan pemberian zat besi yang berlebihan dapat mengurangi manfaat zat besi IV dan meningkatkan resiko seperti hipofosfatemia.²¹

Gejala Klinis Gagal Jantung

Dalam HF, defisiensi besi dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk.²³ Efek kekurangan zat besi (dengan dan tanpa anemia) pada kapasitas aerobik, daya tahan, kinerja fisik, dan efisiensi kerja telah diketahui dari sejumlah studi.²⁴ Pada pasien dengan DZB yang tidak menderita anemia, Terlepas dari kelas fungsional NYHA dan tingkat hemoglobin, ditemukan adanya korelasi antara kapasitas aerobik, TSAT dan ferritin.²⁰ Selain itu, kekurangan zat besi juga memiliki efek pada performansi kognitif, emosional, fisik, dan perilaku seseorang. Pemberian zat besi dapat meningkatkan fungsi kognitif dan kinerja olahraga pada pasien yang kekurangan zat besi.²⁴

Pada individu dengan HF, kekurangan zat besi memperburuk fungsi dan memperpendek kelangsungan hidup, dan prognosis yang buruk ini tidak tergantung pada adanya anemia. Manifestasi klinis kekurangan zat besi pada HF secara signifikan dipengaruhi oleh efek patofisiologis berkurangnya metabolisme oksidatif dan produksi energi serta bagaimana defisiensi besi mempengaruhi proses eritropoiesis. Tanda-tanda utama kekurangan zat besi pada pasien HF adalah kelelahan dan penurunan kapasitas olahraga, yang disebabkan oleh penurunan penyimpanan oksigen dalam mioglobin, penurunan efisiensi energi, dan disfungsi mitokondria.

Karena cadangan besi miokard mungkin rendah pada HF, hal ini mendorong penggunaan glukosa daripada asam lemak, yang, ketika dikombinasikan

dengan pertahanan ROS yang buruk, dapat menyebabkan disfungsi miokard dan remodeling yang tidak menguntungkan.¹ Kekurangan zat besi dikaitkan dengan hasil klinis yang lebih buruk, penurunan kualitas hidup, kemungkinan hospitalisasi yang lebih tinggi²⁰, dan kemungkinan kematian yang lebih besar karena perannya dalam disfungsi otot perifer dan jantung. Dalam sebuah studi prospektif yang mengevaluasi pentingnya metabolisme zat besi pada pasien HF, DZB dikaitkan dengan peningkatan resiko kematian hingga tiga kali lipat, terlepas dari keberadaan anemia.²⁵

Patofisiologi Gagal Jantung

Homeostasis besi diatur secara kompleks dan dinamis baik dalam keadaan fisiologi maupun penyakit kronis. Patofisiologi DZB pada HF sebagian besar disebabkan oleh ketidakseimbangan metabolisme besi, namun variabel lain seperti penurunan asupan kalori, kongesti sistemik, penyerapan usus yang buruk, dan kehilangan darah terbuka dan/atau tersembunyi juga dapat berperan.^{1,2} Hcpidin, protein yang diproduksi hepatosit yang mengontrol aktivitas ferroportin, protein transmembran yang bertanggung jawab untuk ekspor besi dari enterosit usus (penyerapan) serta hepatosit dan makrofag dari sistem retikuloendotelial hati (mobilisasi), mengatur keduanya baik penyerapan dan mobilisasi besi. Besi tidak dapat diserap dari perut atau dimobilisasi dari hati setelah hepcidin berikatan dengan ferroportin yang akan didegradasi oleh enzim lisosom. Pada situasi proinflamasi seperti HF, kadar hepcidin terus tinggi, yang menghambat homeostasis besi dan secara bertahap mengarah ke DZB fungsional dan akhirnya absolut. Ada beberapa mutasi genetik langka yang terkait dengan DZB, namun tidak ada tes genetik spesifik yang disarankan untuk pasien DZB sesuai dengan rekomendasi internasional.^{2,5}

Alasan utama terjadinya DZB belum dapat dipahami dengan baik. Mungkin terdapat banyak mekanisme yang

terjadi bersamaan. Usia lanjut, penyakit ginjal, wanita, kekurangan gizi, peradangan kronis, penyerapan zat besi berkurang, peningkatan hilangnya besi, dan keparahan gagal jantung telah terbukti secara independen terkait dengan DZB pada HF. Perlu dicatat bahwa variabel risiko yang tercantum di atas dihipotesis berdasarkan penelitian observasional dan belum terbukti menyebabkan DZB pada individu HF. Karena status besi tubuh adalah hasil penjumlahan dari input dan outflow, ada tiga faktor utama yang dapat berkontribusi pada kekurangan besi dalam HF: penurunan asupan besi, penyerapan besi yang berkurang, dan peningkatan hilangnya besi.²¹

1. Kurangnya asupan zat besi dan bioavailability yang rendah

Menurut penelitian, antara 35% hingga 78% pasien HF menderita kekurangan gizi, menjadikan status gizi yang rendah menjadi faktor potensial DZB pada HF. Malnutrisi adalah etiologi yang rumit dan beragam. Kelelahan, sesak nafas, masalah menelan, mual, kecemasan, makanan monoton, penurunan nafsu makan, dan terlalu cepat kenyang dapat menjadi faktor yang berkontribusi. Bioavailability besi, yang mencerminkan berapa banyak besi yang diserap dari diet yang dikonsumsi, sangat terkait dengan penyerapan besi. Jenis besi yang dikonsumsi – besi haem atau non haem – yang memiliki berbagai mekanisme penyerapan – menentukan seberapa besar bioavailabilitasnya.²⁶

Pada akhirnya, DZB mungkin disebabkan dari bioavailabilitas zat besi yang rendah, meskipun mengandung kadar besi total yang cukup. Phytates dan polifenol (terdapat dalam teh, kopi, dan coklat) mengurangi penyerapan besi non-haeme, dengan pengecualian kalsium, yang menghambat penyerapan dari kedua jenis besi dalam makanan. Bahkan dalam diet tinggi tanaman dan tinggi phytates, asupan vitamin C dan daging meningkatkan penyerapan besi non-haeme. Diet telah dikaitkan dengan peningkatan risiko DZB pada pasien HF. Karena makanan yang

buruk dan kebiasaan makan tampaknya menjadi faktor risiko untuk DZB dalam HF, menyarankan pasien untuk mendapatkan asupan nutrisi optimal mungkin dapat menjadi saran non-farmakologis yang paling penting untuk mengobati DZB pada HF.²¹

2. Penurunan penyerapan zat besi disebabkan kondisi klinis

Jenis besi yang dikonsumsi, penguat dan/atau inhibitor penyerapan besi, dan status besi, semua mempengaruhi seberapa banyak besi diserap oleh orang sehat. Karena dapat menjelaskan mengapa beberapa preparat besi oral tidak bekerja untuk memulihkan persediaan besi pada HF dengan DZB akan tetapi besi IV dapat, berkurangnya penyerapan besi dianggap sebagai peran yang signifikan dalam kejadian DZB dalam HF. Diyakini bahwa sejumlah faktor dapat menurunkan penyerapan zat besi, menghasilkan DZB dalam HF.²¹

A. Gangguan fungsi usus

Pasien dengan HF memiliki morfologi, permeabilitas, dan penyerapan usus yang berubah. Kongesti vena pada pasien HF mengurangi aliran darah ke usus, menyebabkan hipoperfusi usus dan, sebagai akibatnya, iskemia usus nonokklusif, peningkatan permeabilitas mukosa, edema usus, cachexia, dan komposisi bakteri mukosa yang berubah. Semua ini pada akhirnya dapat menyebabkan malabsorpsi mikronutrien seperti besi. Menurut sebuah studi, mekanisme kompensasi morfologis dan fungsional adalah mekanisme adaptasi yang signifikan yang meningkatkan penyerapan zat besi usus pada tikus dengan IDA. Peningkatan proliferasi sel, ketebalan mukosa, area permukaan epitel, dan panjang dan lebar villus adalah beberapa mekanisme ini. Mekanisme adaptif ini mungkin tidak berfungsi untuk secara fisiologis mengoreksi DZB dengan HF karena morfologi dan

fungsi usus yang berubah. Berbeda dengan tikus IDA tanpa HF, ditemukan bahwa meskipun ekspresi hepsidin berkurang, ekspresi gen kunci usus untuk penyerapan zat besi usus, seperti cytochrome b duodenal (Dcyt-b), transportor logam divalent 1 (DMT-1), dan ferroprotein, tidak meningkat pada tikus Dahl salt-sensitive. Yang mengejutkan, tikus IDA-HF tidak menunjukkan peningkatan ekspresi hipoksi-induksi transkripsi 2 (HIF-2) usus, meskipun pada tikus IDA tanpa HF mengalami peningkatan. Upregulasi HIF-2 usus untuk meningkatkan penyerapan zat besi, adalah strategi adaptif yang penting untuk mengatasi DZB. Semua hal ini mendukung teori bahwa sistem regulasi besi mengalami disfungsi pada HF, yang mencegah respons adaptatif untuk memperbaiki DZB.²¹

B. Inflamasi: Peran Interleukin-6 dan Hepsidin

Indikator inflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) diproduksi dalam jumlah yang lebih besar ketika terdapat HF. Katalis peradangan utama untuk ekspresi hepsidin yang tinggi adalah IL-6. Sitokin lainnya, seperti TNF- α , interferon alfa, dan activin B, atau yang bekerja secara langsung dan independen dari IL-6, seperti oncostatin M dan interleukin-22, juga dapat meningkatkan ekspresi hepatik hepsidin. Satu-satunya eksportir besi yang diketahui, ferroportin, diinternalisasikan dan degradasi oleh hepsidin, yang menyebabkan besi "terperangkap" di makrofag, hepatosit, dan enterosit.²⁰ Hepsidin yang meningkat menyebabkan DZB fungsional pada HF dengan cara mengurangi penyerapan zat besi dan mobilisasi dari sistem retikuloendothelial. Penelitian baru-baru ini pada gagal jantung kronis dan akut, mengungkapkan bahwa tingkat

hepsidin menurun pada HF.²¹ Akibatnya, teori awal bahwa DZB pada HF disebabkan oleh penurunan ketersediaan zat besi sirkulasi yang disebabkan oleh proses metabolisme yang dipicu oleh peradangan kronis digantikan dengan teori bahwa DZB pada HF sebenarnya disebabkan oleh cadangan besi yang berkurang.²⁷

Model *in vitro* menunjukkan bahwa pemberian TNF- α pada sel epitel gastrointestinal manusia menyebabkan penyerapan zat besi yang berkurang secara signifikan. Administrasi TNF- α intraperitoneal pada tikus mengakibatkan DZB melalui penurunan ekspresi DMT1, yang pada gilirannya mengurangi penyerapan zat besi usus, tanpa perubahan dalam sintesis hepsidin hepatic. TNF- α tidak secara signifikan lebih tinggi pada pasien HF dengan DZB, seperti yang ditunjukkan oleh Weber et al. pada penelitian kohort dengan HF (n = 60), yang dapat menyiratkan bahwa TNF- α mungkin bukan faktor utama yang menyebabkan DZB pada HF.^{20,21}

C. Hypochlorhydria dan kelebihan alkalisasi

Untuk menyerap zat besi non-haeme, asam lambung sangat penting. Sebelum diserap oleh DMT1, besi ferrik (Fe³⁺) yang tidak bioavailable harus diubah menjadi besi ferrous (Fe²⁺) oleh asam askorbik atau Dcytb, yang membutuhkan pH rendah. Absorpsi zat besi oral berkurang secara signifikan karena gangguan produksi asam lambung yang disebabkan oleh penggunaan jangka panjang obat-obatan yang menghambat asam lambung termasuk inhibitor pompa proton (PPI) dan antagonis reseptor histamin-2 (H2Ras). PPI dan H2Ras meningkatkan pH, yang menghambat penyerapan zat besi. Obat-obatan ini sering digunakan untuk mengobati penyakit refluks gastroesophageal, ulkus peptik, dyspepsia, dan / atau untuk mencegah perdarahan

gastrointestinal pada pasien yang menggunakan obat antiplatelet seperti clopidogrel dan/atau warfarin.²¹

3. Peningkatan kehilangan zat besi

Menggunakan obat-obatan dapat menyebabkan kehilangan darah yang tersembunyi. Dibandingkan dengan populasi umum, pasien HF lebih rentan terhadap lesi gastrointestinal/GI karena mereka memiliki faktor risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya perdarahan GI, termasuk usia lanjut, multimorbiditas, dan polifarmacy, serta mengkonsumsi banyak obat yang dapat menyebabkan kelainan usus. Obat-obatan antiplatelet dan / atau antikoagulan, seperti aspirin, warfarin dan clopidogrel, diketahui dapat meningkatkan resiko perdarahan GI dengan menginduksi lesi GI, terutama ketika digunakan dalam kombinasi. Ini dapat menyiratkan bahwa pasien HF memiliki mukosa lambung yang lemah dan lebih rentan terhadap lesi GI karena mengkonsumsi obat-obatan tersebut untuk mengobati HF. Akan tetapi, penelitian hingga saat ini menunjukkan bahwa penggunaan antiplatelet dan/atau antikoagulan belum secara konsisten berkaitan dengan DZB dalam HF.²¹

4. Kekurangan zat besi miokard: peran aktivasi neurohormonal

Myocardial DZB (MID) ditemukan berkorelasi buruk dengan indikator homeostasis zat besi sistemik dalam HF, menunjukkan bahwa MID mungkin disebabkan oleh faktor-faktor lain selain penurunan ketersediaan zat besi sistemik. DZB miokard diperkirakan disebabkan terutama oleh aktivasi neurohormonal, yang merupakan karakteristik HF. Receptor transferrin 1 (TFR1) adalah jalur utama besi masuk ke kardiomyocytes, dan Maeder et al. menunjukkan penurunan konsentrasi besi dalam miokardium pasien dengan HF sesuai dengan ekspresi mRNA yang lebih rendah dari TFR1. Dalam setting eksperimental, mereka menemukan bahwa penurunan ekspresi TFR1 berkaitan dengan peningkatan aktivasi sistem neuroendokrin,

terutama aldosteron dan norepinefrin. Ini menunjukkan bahwa downregulation TFR1 dapat mengaktifkan neurohormon, yang mana dapat menyebabkan DZB miokard. Pentingnya protein pengatur besi (IRP-1 dan IRP-2) untuk jantung dalam mempertahankan zat besi miokard telah ditekan lebih lanjut oleh Haddad et al. Lebih baru-baru ini, Tajes et al.¹⁴ menunjukkan bahwa stimulasi neurohormonal menyebabkan MID disertai dengan disfungsi mitokondria pada tikus HF akibat induksi isoproterenol (B-adrenoceptor agonist) dengan mengurangi penyerapan zat besi ekstraseluler dan meningkatkan pelepasan zat besi intraseluler. Ini menunjukkan bahwa DZB mungkin lebih dari sekedar komorbid dan bahwa stimulasi neurohormonal memperburuk HF dengan menurunkan zat besi miokard. Menurut hasil ini, pasien dengan gagal jantung tahap akhir (New York Heart Association kelas III atau IV) memiliki kandungan zat besi jantung yang dua kali lebih rendah daripada pasien dengan HF non-advanced (kelas I atau II) dengan fraksi ejeksi yang berkurang, yang dapat menunjukkan bahwa MID berkembang atau memburuk selama perjalanan HF.²¹

MANAJEMEN

Mengubah target terapi : Dari Anemia menjadi Defisiensi Zat Besi

Di masa lalu, diyakini bermanfaat untuk meningkatkan produksi sel darah merah pada pasien HF dengan memberikan eritropoietin (EPO) untuk meringankan anemia, sebuah komorbid yang signifikan dalam HF.²⁰ Akan tetapi, beberapa studi uji coba sederhana yang lebih besar²⁰, tidak menunjukkan perbaikan klinis setelah pemberian EPO. Sebaliknya, pasien yang dirawat dengan darbepoetin memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami stroke iskemik dan emboli.²⁸ Setelah temuan yang tidak mengesankan ini, DZB dipilih sebagai target terapi potensial baru pada HF.

Terapi Zat Besi Oral

Jenis-jenis zat besi oral yang paling populer adalah ferrous fumarate, ferric gluconate, dan ferrous sulfate. Formulasi besi oral lainnya meliputi kompleks besi polisakarida, ferric maltol, besi bisglycinate, dan protein besi succinylate.² Meskipun tersedia secara luas dan terjangkau, besi oral tidak dapat menjadi pilihan terbaik untuk mengobati kekurangan besi pada pasien HF karena:

- A. Kurang dapat ditoleransi karena efek samping gastrointestinal (GI), yang mana sering menyebabkan pasien untuk berhenti minum obat-obatan mereka, diantaranya seperti rasa mual, kembung, nyeri perut, diare, sembelit, dan faeces hitam.²⁰
- B. Kurang dapat diserap karena tingkat hepsidin yang tinggi, yang mana membatasi penyerapan besi dengan menurunkan transmembrane ferroportin pada enterosit dan mengurangi transfer besi dari enterosit ke darah.¹ Hepsidin yang meningkat ini disebabkan oleh cytokines inflamasi atau akibat suplemen oral itu sendiri.^{29,30} Edema GI dan penurunan aliran darah GI yang terkait dengan HF juga dapat menjadi penyebab.
- C. Interaksi dengan bahan makanan dan beberapa obat lain menyebabkan penyerapan yang buruk.

Selain itu, bukti dari studi klinis, termasuk uji randomisasi kecil (IRON-HF24) yang membandingkan efek penggantian zat besi oral dan IV pada kemampuan berolahraga pada pasien HF yang kekurangan besi, menunjukkan bahwa terapi zat besi oral kurang efektif pada pasien dengan HF.^{25,31} Uji lain, Uji *Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Absorption in Heart Failure* (IRONOUT HF), 16 minggu pengobatan dengan 300 mg besi elemental setiap hari (kompleks besi polisakarida) hanya secara moderat meningkatkan Tsat sebesar 2% dan ferritin sebesar 18 ng/ml dan hasil akhir primer yakni perubahan dalam penyerapan oksigen puncak dari awal hingga minggu ke-16

tidak berbeda secara signifikan antar kelompok pada akhir pemantauan. Hasil akhir sekunder dari tes berjalan 6 menit (6MWT) dan tingkat NT-proBNP juga tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan. Untuk kekurangan besi absolut, besi oral harus diberikan setidaknya selama 3 bulan, dengan penilaian suplemen besi setelah 1 bulan. Jika terapi oral tidak efektif atau tidak dapat ditoleransi, terapi oral harus dihentikan dan zat besi intravena harus diberikan.²⁴

Formulasi besi oral yang lebih baru memiliki potensi untuk mengatasi beberapa masalah toleransi dan efektivitas. Pada pasien dengan anemia yang menjalani kemoterapi, zat besi sukrosimal, preparat pirophosphate ferric yang dikelilingi oleh fosfolipid dan matriks sukrose, memiliki bioavailability yang lebih tinggi daripada formula besi oral konvensional dan menyebabkan kenaikan hemoglobin yang serupa dengan besi intravena. Preparat lain, ferric citrate, juga menunjukkan terjadinya peningkatan indeks zat besi pada pasien CKD dengan dan tanpa HF yang tidak tergantung pada dialysis.^{32,33} Bukti-bukti yang ada hingga saat ini tidak mendukung penggunaan suplemen zat besi oral untuk DZB pada pasien dengan gagal jantung dan juga penggunaan zat besi oral ini sebaiknya dihindari karena akan menyebabkan polifarmacy yang tidak perlu dan juga potensi efek sampingnya.^{2,19,26}

Terapi Zat Besi IV

Terdapat lima formulasi yang berbeda untuk suplemen zat besi intravena yang tersedia di Amerika Serikat dan Eropa.²⁶ Formulasi dosis tunggal dari zat besi sukrosa (200 mg), ferric carboxymaltose / FCM (hingga 1.000 mg dalam larutan 50 mg / ml), dan ferric derisomaltose paling sering digunakan dalam penelitian DZB dengan HF.¹⁸ Dengan pemberian secara IV, besi tidak perlu melewati saluran pencernaan sehingga dapat menghindari masalah berkaitan dengan penyerapan dan efek samping terkait GI yang timbul dengan besi

oral, tetapi dengan biaya yang lebih tinggi dan dengan persyaratan administrasi yang lebih rumit.^{2,25} Setiap produk besi intravena yang ada memiliki potensi untuk menghasilkan efek samping ringan seperti flushing dan arthralgias / myalgias.² Besi intravena ini terbuat dari inti besi hidroksida yang tertanam dalam cangkang karbohidrat.³⁴ Penggantian besi IV ini bermanfaat pada pasien HF yang kekurangan besi, menurut banyak bukti studi klinis yang sedang berkembang. Kebanyakan penelitian klinis awal yang meneliti penggantian zat besi IV pada pasien HF menggunakan zat besi sukrosa sebagai sumber besi mereka.

Studi skala kecil ini – termasuk uji randomisasi tunggal FERRIC-HF pada pasien HF anemia dan non-anemia yang kekurangan besi – berulang kali menunjukkan perbaikan DZB dan juga peningkatan fungsi jantung (New York Heart Association [NYHA] kelas fungsional dan fraksi ejeksi ventrikel kiri [LVEF]), gejala, toleransi olahraga, dan kualitas hidup. Ferric carboxymaltose/FCM juga telah menjadi komponen kunci dari penelitian terbaru yang telah mengkonfirmasi manfaat terapeutik dari penggantian besi IV yang diamati dalam uji coba sebelumnya. Penelitian dengan skala yang lebih besar ini meliputi FAIR-HF 6 bulan, CONFIRM- HF yang mana durasinya lebih lama, yakni hingga 12 bulan, dan penelitian 6 bulan EFFECT-HF, menilai kapasitas latihan sebagai hasil akhir utama. Panduan dari Australia dan Selandia Baru 2018 untuk pencegahan, deteksi, dan manajemen gagal jantung, serta pedoman internasional lainnya, menyarankan bahwa penggantian besi IV dipertimbangkan pada pasien HF yang kekurangan besi untuk mengurangi gejala dan meningkatkan kapasitas latihan dan kualitas hidup. Rekomendasi ini didasarkan pada data dari FAIR-HF dan CONFIRM- HF.

Manfaat jangka panjang suplemen besi IV dalam HF masih harus dibuktikan lebih lanjut. Terdapat dua meta-analisis dari uji klinis acak yang mengevaluasi dampak

terapi besi IV dengan hasil akhir berupa hospitalisasi dan mortalitas: meta-analisa standar (5 uji coba; n=851) dan meta-analisis data pasien individu (4 uji, n=839) yang menemukan perbaikan yang signifikan secara statistik dalam kelas NYHA, kapasitas olahraga, kualitas hidup, dan gejala, bersamaan dengan penurunan yang signifikan secara statistik untuk kematian, hospitalisasi kardiovaskular, dan hospitalisasi HF terkait dengan penggantian besi IV pada pasien HF yang kekurangan zat besi.^{25,31}

Penggunaan besi intravena untuk pengobatan DZB didukung oleh Panduan 2022 ACC/AHA/HFSA tentang Manajemen Gagal Jantung dan juga Panduan 2021 European Society of Cardiology (ESC) tentang diagnosis dan pengobatan akut serta kronis HF, dengan kelas rekomendasi dan tingkat bukti masing-masing 2a/B-R dan IIa/A. Saat ACC/AHA/HFSA tetap netral tentang pilihan pengobatan, pedoman ESC merekomendasikan FCM intravena sebagai pilihan utama. Perlu diketahui bahwa rekomendasi ini dirilis sebelum studi IRONMAN yang menambahkan bukti uji klinis yang mendukung penggunaan ferric derisomaltose pada HF.^{2,25}

Novel Terapi²¹

Beberapa obat eksperimental yang menargetkan metabolisme besi telah dikembangkan untuk mengobati IDA, termasuk meningkatkan penyerapan besi dan memobilisasi besi baik dengan cara menurunkan sintesis dan/atau fungsi hepsidin atau dengan menstabilkan HIFs sebagai akibat dari inhibisi Prolyl-4-hydroxylases (PHDs). Terapi penggantian zat besi, bagaimanapun, tetap menjadi pilihan pengobatan DZB pada HF.

Axis hepsidin-ferroportin tampaknya menjadi sasaran yang menjanjikan untuk dimanipulasi karena kelainan pada jalur ini memainkan peran kunci dalam patofisiologi IDF dan karena interaksi antara hepsidin dan ferroportin penting untuk mengendalikan status besi

tubuh. Untuk mengobati anemia dengan peradangan, disarankan dengan menargetkan hepsidin secara langsung (misalnya, LY2787106, Lexaptetid pegol, atau Anticalins) atau secara tidak langsung. (e.g., IL-6, bone morphogenic protein 6 [LY3113593]). Agen ini telah diteliti dalam studi fase 1 dan/atau 2 untuk meningkatkan penyerapan dan mobilisasi zat besi usus. Selain itu, dengan menghambat internalisasi ferroportin oleh hepsidin dengan menggunakan antibodi ferroportin (LY2928057) dapat meningkatkan pelepasan besi yang terjebak dalam sistem reticuloendothelial. Gangguan inflamasi seperti HF dapat diterapi dengan memanipulasi jalur hepsidin selain juga mengatasi peradangannya, terutama pada pasien dengan IDF yang memiliki komponen inflamatif yang jelas serta tingkat hepsidin yang tinggi. Pergola et al. menunjukkan dalam uji klinis fase 1/2 baru-baru ini bahwa ziltivekimab, anti-IL-6 ligand antibodi, meningkatkan zat besi serum, TSAT, mengobati penanda peradangan, dan juga tingkat hepsidin pada pasien CKD yang menjalani hemodialisis yang hiporesponsif terhadap agen stimulasi eritropoiesis.

Belum diketahui apakah pengobatan inflamasi dengan menurunkan aktivitas IL-6 dan meningkatkan hasil klinis serta metabolisme zat besi juga dapat menjadi pilihan pengobatan untuk pasien HF. Modulasi jalur PHD/HIF, yang tampaknya tidak dapat diatasi pada individu yang kekurangan zat besi dengan gagal jantung, adalah strategi lain yang menarik. Banyak stabilisator HIFs saat ini sedang dikembangkan, dan beberapa dari mereka, seperti Roxadustat, Vadadustate, dan Daprodustat telah memulai atau selesai uji klinis fase 3. Inhibitor PHD meningkatkan hemoglobin, serum transferrin, dan penyerapan zat besi usus sambil menurunkan kadar hepsidin pada pasien CKD anemik, menurut meta-analisis dari berbagai uji coba terkontrol acak. Pada pasien yang kekurangan zat besi dengan HF, stimulasi sinyal HIF tersebut dapat

melengkapi dan / atau mengurangi kebutuhan untuk besi IV dengan menawarkan pendekatan fisiologis untuk metabolisme besi yang lebih baik. Mentargetkan jalur ini melalui administrasi oral juga dapat memiliki manfaat non-erythropoetic seperti menurunkan tekanan darah dan kolesterol.

Akhirnya, harus ditekankan bahwa obat-obatan ini berfungsi terutama dengan mempromosikan penyerapan zat besi atau mobilisasinya, yang dapat membuat obat ini tidak efektif untuk pasien IDA. Belum diketahui apakah menghambat PHD / HIF atau axis hepsidin-ferroportin dapat mengobati DZB, meningkatkan mobilisasi zat besi dengan cara yang lebih fisiologis, dan mencegah relaps DZB.

KESIMPULAN

Zat besi merupakan salah satu elemen esensial yang paling penting dalam tubuh dimana kekurangan zat ini dapat mengakibatkan penurunan pasokan oksigen dan penggunaan oksigen yang buruk sehingga menyebabkan kelelahan dan penurunan kapasitas olahraga, penurunan efisiensi energi, dan disfungsi mitokondria. Defisiensi zat besi adalah komorbid yang cukup sering pada pasien gagal jantung. Defisiensi zat besi ini dapat diklasifikasikan menjadi absolut, ditandai dengan nilai serum ferritin kurang dari 100 g/L atau fungsional, ditandai dengan kadar ferritin yang normal 100-299 ng/mL dengan saturasi transferrin (TSAT) yang kurang dari 20%. Terdapat tiga faktor utama yang dapat berkontribusi pada kekurangan besi dalam gagal jantung yakni penurunan asupan, penyerapan yang berkurang, dan peningkatan hilangnya zat besi. Manajemen defisiensi besi pada gagal jantung meliputi perubahan fokus target terapi dari anemia menjadi suplementasi besi baik dengan suplementasi oral maupun intravena (IV). Akan tetapi, penelitian sampai saat ini belum mendukung penggunaan suplemen zat besi oral dikarenakan efektifitasnya yang tidak sebaik IV dan juga dapat

menimbulkan banyak efek samping terutama pada sistem gastrointestinal. Penggunaan besi IV telah didukung oleh guidelines ACC/AHA/HFSA tahun 2022 dan juga guidelines ESC tahun 2021. Saat ini terdapat beberapa obat baru yang sedang dalam proses penelitian yang mana obat-obat ini menargetkan metabolisme besi baik dengan mempengaruhi aksis hepsidin-ferroportin, aktivitas IL-6, maupun dengan modulasi jalur PHD/HIF.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80–98.
2. Beavers CJ, Ambrosy AP, Butler J, Davidson BT, Gale SE, PIÑA IL, et al. Iron Deficiency in Heart Failure: A Scientific Statement from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2023 May;00(00).
3. Dziegala M, Josiak K, Kasztura M, Kobak K, von Haehling S, Banasiak W, et al. Iron deficiency as energetic insult to skeletal muscle in chronic diseases. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(5):802–15.
4. Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H, et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(4):522–30.
5. Masini G, Graham FJ, Pellicori P, Cleland JGF, Cuthbert JJ, Kazmi S, et al. Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):341–51.
6. Inamdar AA, Inamdar AC. Heart failure: Diagnosis, management and utilization. *J Clin Med*. 2016;5(7).
7. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476–86.
8. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, S. P. Lam C, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068–78.
9. von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, Mibach F, Schön N, Taggeselle J, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(6):436–43.
10. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165(4):575–582.e3.
11. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):782–93.
12. Van Der Wal HH, Beverborg NG, Dickstein K, Anker SD, Lang CC, Ng LL, et al. Iron deficiency in worsening heart failure is associated with reduced estimated protein intake, fluid retention, inflammation, and antiplatelet use. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3616–25.
13. Moliner P, Enjuanes C, Tajés M, Cainzos-Achirica M, Lupón J, Garay A, et al. Association between norepinephrine levels and abnormal iron status in patients with chronic heart failure: Is iron deficiency more than a comorbidity? *J Am Heart Assoc*. 2019;8(4):1–10.
14. Tajés M, Díez-López C, Enjuanes C, Moliner P, Ferreira JL, Garay A, et al. Neurohormonal activation induces intracellular iron deficiency and mitochondrial dysfunction in cardiac cells. *Cell Biosci*. 2021;11(1):1–18.
15. Silvestre OM, Gonçalves A, Nadruz W, Claggett B, Couper D, Eckfeldt JH, et al. Ferritin levels and risk of heart failure—the Atherosclerosis Risk in

- Communities Study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(3):340–7.
16. Beverborg NG, Klip IJT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, Van Der Wal HH, et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Hear Fail.* 2018;11(2).
 17. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, Kshirsagar A V., Levin A, Locatelli F, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2021;99(6):1280–95.
 18. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36(11):657–68.
 19. Savarese G, von Haehling S, Butler J, Cleland JGF, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2023;44(1):14–27.
 20. Rizzo C, Carbonara R, Ruggieri R, Passantino A, Scrutinio D. Iron Deficiency: A New Target for Patients With Heart Failure. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8(August).
 21. Alnuwaysir RIS, Hoes MF, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Beverborg NG. Iron deficiency in heart failure: Mechanisms and pathophysiology. *J Clin Med.* 2022;11(1).
 22. Sierpinski R, Josiak K, Suchocki T, Wojtas-Polc K, Mazur G, Butrym A, et al. High soluble transferrin receptor in patients with heart failure: a measure of iron deficiency and a strong predictor of mortality. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):919–32.
 23. Jankowska EA, Von Haehling S, Anker SD, MacDougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: Diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J.* 2013;34(11):816–26.
 24. Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, Lasocki S, Zambrowski JJ, Mebazaa A, et al. Iron deficiency: An emerging therapeutic target in heart failure. *Heart.* 2014;100(18):1414–20.
 25. Nikolaou M, Chrysohoou C, Georgilas TA, et al. Management of iron deficiency in chronic heart failure: Practical considerations for clinical use and future directions. *Eur J Intern Med.* 2019;65:17-25.
 26. Loncar G, Obradovic D, Thiele H, von Haehling S, Lainscak M. Iron deficiency in heart failure. *ESC Hear Fail.* 2021;8(4):2368–79.
 27. Ghafourian K, Shapiro JS, Goodman L, Ardehali H. Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions. *JACC Basic to Transl Sci.* 2020;5(3):300–13.
 28. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1210–9.
 29. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Michael Felker G, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(19):1958–66.
 30. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood.* 2015;126(17):1981–9.
 31. Gstrein C, Meyer MR, Anabitar P. Iron substitution in the treatment of chronic heart failure. *Swiss Med Wkly.* 2017;147(June):1–8.
 32. Fishbane S, Block GA, Loram L, Neylan J, Pergola PE, Uhlig K, et al. Effects of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent CKD and iron

- deficiency anemia. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1851–8.
33. McCullough PA, Uhlig K, Neylan JF, Pergola PE, Fishbane S. Usefulness of Oral Ferric Citrate in Patients With Iron-Deficiency Anemia and Chronic Kidney Disease With or Without Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2018;122(4):683–8.
34. von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Hear Fail.* 2019;7(1):36–46.