

## Peran Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) sebagai Biomarker Prognostik Gagal Jantung: Literature Review

Brian Vicki Hanggara<sup>1</sup>, Iswandi Darwis<sup>2</sup>, Eka Putri Rahmadhani<sup>3</sup>, Intanri Kurniati<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>4</sup>Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

### Abstrak

Gagal jantung merupakan sindrom klinis kompleks dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi, sehingga menimbulkan beban kesehatan yang signifikan secara global, termasuk di Indonesia pada berbagai kelompok populasi. Meskipun biomarker konvensional seperti BNP dan NT-proBNP telah menjadi standar dalam diagnosis dan marker prognostik, keduanya memiliki keterbatasan dalam menggambarkan heterogenitas patofisiologi gagal jantung. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15), suatu protein dari keluarga TGF- $\beta$  yang meningkat sebagai respons terhadap stres oksidatif, inflamasi, dan iskemia miokard, kini banyak diteliti sebagai biomarker prognostik yang lebih komprehensif. Literatur review ini meninjau berbagai penelitian klinis, kohort prospektif, retrospektif, studi observasional, serta meta-analisis yang mengevaluasi peran GDF-15 dalam memprediksi luaran pada gagal jantung akut maupun kronik. Hasil sintesis menunjukkan bahwa kadar GDF-15 yang tinggi secara konsisten berkaitan dengan peningkatan risiko mortalitas, rehospitalisasi, dan progresivitas penyakit. Selain itu, pengukuran serial GDF-15 terbukti dapat mencerminkan respons terapi, di mana tidak adanya penurunan kadar biomarker ini mengindikasikan prognosis yang lebih buruk. Kombinasi GDF-15 dengan marker lain seperti NT-proBNP juga meningkatkan akurasi prognostik dibandingkan penggunaan biomarker tunggal. Berdasarkan bukti tersebut, GDF-15 memiliki potensi besar untuk digunakan sebagai biomarker prognostik yang independen dan dinamis, sehingga dapat mendukung proses penilaian risiko, pemantauan perjalanan penyakit, serta pengambilan keputusan klinis yang lebih tepat pada pasien gagal jantung.

**Kata kunci:** Biomarker prognostik, gagal jantung, growth differentiation factor-15, mortalitas, rehospitalisasi

## The Role of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) as a Prognostic Biomarker in Heart Failure: A Literature Review

### Abstract

Heart failure is a complex clinical syndrome with high morbidity and mortality and represents a major global health burden, including in Indonesia across various population groups. Conventional biomarkers such as B-type Natriuretic Peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) are widely used for diagnosis and prognostic assessment. However, these biomarkers have limitations in reflecting the heterogeneous pathophysiology of heart failure. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15), a member of the Transforming Growth Factor-beta (TGF- $\beta$ ) superfamily, increases in response to oxidative stress, inflammation, and myocardial ischemia, making it a potential comprehensive prognostic biomarker. This study presents a literature review analyzing clinical studies, prospective and retrospective cohorts, observational studies, and meta-analyses that evaluated the prognostic value of GDF-15 in acute and chronic heart failure. The synthesized evidence indicates that elevated GDF-15 levels are consistently associated with higher risks of mortality, rehospitalization, and disease progression. Serial measurements of GDF-15 also reflect therapeutic response, as persistently high or non-declining levels are linked to poorer clinical outcomes. Furthermore, combining GDF-15 with other biomarkers, particularly NT-proBNP, improves prognostic accuracy compared with single-biomarker assessment. Based on current evidence, GDF-15 shows strong potential as an independent and dynamic prognostic biomarker to support more precise risk stratification, disease monitoring, and clinical decision-making in patients with heart failure.

**Keywords:** Growth differentiation factor-15, heart failure, mortality, prognostic biomarker, rehospitalization

Korespondensi: Brian Vicki Hanggara ., alamat Jl. Cengkeh No. 12, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, hp: 081366661744, e-mail: brianhanggara317@gmail.com

### Pendahuluan

Gagal jantung merupakan sindrom klinis yang kompleks dan mengancam jiwa, menyerang lebih dari 60 juta orang di seluruh

dunia. Kondisi ini berhubungan dengan angka kesakitan dan kematian yang tinggi, penurunan kualitas hidup, serta beban besar terhadap sistem pelayanan kesehatan akibat peningkatan

kebutuhan layanan dan biaya medis.<sup>1</sup> Menurut data *Global Burden of Disease* (GBD), angka prevalensi gagal jantung yang telah disesuaikan berdasarkan umur di negara dan wilayah Asia menunjukkan variasi yang cukup besar, yaitu berkisar antara sekitar 212 hingga 1.033 kasus per 100.000 penduduk. Dalam konteks tersebut, Indonesia menempati angka yang cukup tinggi, yakni sekitar 900,90 kasus per 100.000 penduduk. Hal ini menunjukkan bahwa gagal jantung masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang signifikan dengan dampak klinis dan ekonomi yang besar di Indonesia.<sup>2</sup>

Berbagai penelitian telah mengeksplorasi strategi untuk memprediksi progresivitas gagal jantung.<sup>3</sup> Peptida natriuretik seperti *B-type natriuretic peptide* (BNP) dan *N-terminal pro-BNP* (NT-proBNP) merupakan biomarker laboratorium yang sudah menjadi standar dalam menegakkan diagnosis gagal jantung serta marker prognostik pasien. Namun, mengingat patofisiologi gagal jantung bersifat heterogen dan kompleks, diperlukan biomarker atau model prognostik tambahan untuk meningkatkan akurasi penilaian risiko, memantau perjalanan penyakit, serta membantu pengambilan keputusan klinis secara lebih optimal.<sup>4</sup>

Sebagai respons terhadap keterbatasan biomarker konvensional, perhatian ilmiah diarahkan pada biomarker yang mampu mencerminkan derajat keparahan penyakit secara lebih akurat. Salah satunya adalah *Growth Differentiation Factor-15* (GDF-15), yaitu protein yang termasuk dalam keluarga *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), yang akan meningkat sebagai respons terhadap stres oksidatif, proses inflamasi, iskemia miokard, maupun peningkatan tekanan mekanik pada jaringan jantung.<sup>3</sup>

Penelitian ini menggunakan desain tinjauan pustaka (*literature review*) dengan pendekatan naratif yang bertujuan untuk menganalisis peran *Growth Differentiation Factor-15* (GDF-15) sebagai biomarker prognostik pada pasien gagal jantung, khususnya dalam memprediksi luaran klinis seperti mortalitas, rehospitalisasi, dan progresivitas penyakit. Proses pencarian literatur dilakukan secara sistematis melalui

database PubMed dalam rentang waktu publikasi antara tahun 2015 - 2024. Pencarian literatur dilakukan dengan kata kunci "GDF-15" dan "*heart failure*".

Kriteria inklusi penelitian ini meliputi literatur berbahasa Inggris, memiliki akses *full-text* dan memuat pembahasan mengenai gagal jantung dan GDF-15. Sedangkan kriteria eksklusi penelitian ini meliputi literatur yang tidak memiliki akses *full-text* serta literatur yang tidak secara spesifik membahas peran GDF-15 pada gagal jantung atau hubungannya dengan luaran klinis pasien gagal jantung.

## Isi

Gagal jantung merupakan suatu sindrom klinis yang ditandai dengan munculnya gejala khas seperti sesak napas, pembengkakan pergelangan kaki, dan mudah lelah, serta dapat disertai tanda-tanda seperti peningkatan tekanan vena jugularis, ronki paru, dan edema perifer. Kondisi ini terjadi akibat adanya kelainan struktur dan/atau fungsi jantung yang menyebabkan berkurangnya kemampuan jantung memompa darah secara efektif dan/atau meningkatnya tekanan dalam jantung, baik saat istirahat maupun ketika mengalami aktivitas atau stres.<sup>5</sup>

Klasifikasi gagal jantung dapat dibedakan berdasarkan nilai *left ventricular ejection fraction* (LVEF) melalui *echocardiography* yang menggambarkan kemampuan ventrikel kiri memompa darah ke seluruh tubuh. Gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun atau *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) ditandai dengan LVEF  $\leq 40\%$ . Selain itu, bila nilai LVEF berada pada kisaran 41–49%, kondisi tersebut disebut sebagai *heart failure with mildly reduced ejection fraction* (HFmrEF). Adapun pada *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF), fungsi pompa jantung masih tergolong baik dengan LVEF  $\geq 50\%$ , namun pasien tetap mengalami gejala gagal jantung akibat gangguan relaksasi atau peningkatan tekanan pengisian jantung. Klasifikasi ini penting untuk menentukan strategi penatalaksanaan yang sesuai serta prognosis pasien gagal jantung.<sup>6</sup>

Klasifikasi fungsional *New York Heart Association* (NYHA) digunakan untuk menilai tingkat keparahan gejala gagal jantung

berdasarkan kemampuan pasien dalam melakukan aktivitas fisik. Pada Kelas I, pasien tidak mengalami keterbatasan aktivitas fisik, sehingga aktivitas sehari-hari tidak menimbulkan keluhan seperti sesak napas, cepat lelah, atau jantung berdebar. Kelas II menggambarkan keterbatasan aktivitas yang ringan, pasien tetap merasa nyaman saat beristirahat, tetapi aktivitas fisik biasa sudah dapat memicu gejala. Pada Kelas III, keterbatasan aktivitas semakin nyata, di mana gejala dapat muncul meskipun pasien hanya melakukan aktivitas fisik yang lebih ringan dari biasanya, meskipun kondisi tetap stabil saat istirahat. Sementara itu, Kelas IV merupakan tingkatan paling berat, di mana pasien tidak dapat melakukan aktivitas fisik apa pun tanpa keluhan, bahkan gejala dapat muncul saat istirahat, dan semakin memberat bila melakukan aktivitas minimal.<sup>6</sup>

*Growth differentiation factor-15* (GDF-15) merupakan anggota dari keluarga protein *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ). Reseptor alami GDF-15 yang telah diidentifikasi adalah *glial-derived neurotrophic factor* (GDNF) *family receptor  $\alpha$ -like* (GFRAL), yang diketahui hanya

terekspresi secara selektif di area tertentu pada otak. Dalam kondisi normal, GDF-15 hampir tidak ditemukan pada jaringan, namun produksinya meningkat tajam sebagai respons terhadap adanya cedera jaringan. Selain itu, kadar GDF-15 dalam sirkulasi turut meningkat seiring proses penuaan, stres seluler, dan gangguan fungsi mitokondria. Protein ini berperan sebagai penanda inflamasi dan terlibat dalam berbagai proses patologis seperti penyakit kardiovaskular, gangguan metabolik, serta penyakit neurodegeneratif. Seiring berkembangnya penelitian, GDF-15 juga dikenali sebagai hormon endokrin yang dihasilkan oleh jantung dan berperan dalam pengaturan pertumbuhan tubuh. Pada tingkat lokal, GDF-15 memberikan efek protektif pada jantung melalui mekanisme autokrin dan parakrin yang bersifat antioksidan, antiinflamasi, serta antiapoptosis. Ekspresi GDF-15 meningkat secara bermakna pada kardiomyosit pasca iskemia atau reperfusi, dan peningkatannya dapat terdeteksi hanya dalam hitungan jam setelah terjadinya infark miokard.<sup>7</sup>

**Tabel 1.** Hasil penelusuran literatur

Peneliti	Judul	Desain Studi	Populasi	Hasil	Kesimpulan
Plonka et al. (2024)	<i>Combined Use of GDF-15 and NT-Pro BNP for Outcome Prediction in Patients with Acute Heart Failure</i>	Kohort prospektif	104 pasien gagal jantung akut	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Nilai ambang optimal GDF-15 adalah 5115,5 pg/mL (saat masuk), 4145 pg/mL (saat pulang), dan 4218,5 pg/mL (30 hari); sedangkan NT-proBNP adalah 6011 ng/L, 1250 ng/L, dan 1456,5 ng/L.</li><li>2. Pasien dengan GDF-15 dan NT-proBNP di atas nilai ambang memiliki risiko luaran komposit tertinggi pada ketiga waktu pengukuran.</li><li>3. Model kombinasi GDF-15 dan NT-proBNP pada 30 hari menunjukkan kemampuan prediksi terbaik (AUC 0,75).</li></ol>	Pengukuran serial kombinasi NT-proBNP dan GDF-15 memberikan prediksi luaran 1 tahun yang lebih baik dibandingkan pengukuran tunggal, sehingga berpotensi digunakan sebagai biomarker prognostik untuk menilai risiko jangka panjang pada gagal jantung akut.

Peneliti	Judul	Desain Studi	Populasi	Hasil	Kesimpulan
Gürgöze et al. (2023)	<i>Multimarker Analysis of Serially Measured GDF-15, NT-proBNP, ST2, GAL-3, cTnl, Creatinine, and Prognosis in Acute Heart Failure</i>	Kohort prospektif	496 pasien dengan gagal jantung akut yang terdaftar di 14 rumah sakit di Belanda.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Usia median pasien 74 tahun, dengan 37% perempuan; median GDF-15 <i>baseline</i> 4632 pg/mL.</li> <li>2. Sebanyak 188 pasien (40%) mengalami kematian atau rehospitalisasi gagal jantung.</li> <li>3. Kadar GDF-15 meningkat beberapa minggu sebelum kejadian klinis terjadi.</li> <li>4. Peningkatan 1 SD log-GDF-15 berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian klinis (HR 2,14 unadjusted; HR 1,96 adjusted).</li> <li>5. GDF-15 tetap menunjukkan nilai prognostik independen dalam model multimarker (HR 1,44).</li> <li>6. Model multimarker GDF-15, NT-proBNP, dan troponin I menunjukkan diskriminasi risiko yang baik (AUC 0,785).</li> </ol>	Pengukuran serial GDF-15 secara independen memprediksi risiko luaran buruk pada gagal jantung akut selama satu tahun, dengan NT-proBNP tetap sebagai biomarker prognostik yang kuat dan pendekatan multimarker direkomendasikan untuk penilaian risiko klinis.
Chan et al. (2016)	<i>Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction</i>	Kohort Prospektif	730 pasien HFrEF dan 186 pasien HFpEF	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kadar GDF-15 <i>baseline</i> serupa pada HFpEF dan HFrEF, sedangkan NT-proBNP lebih rendah signifikan pada HFpEF.</li> <li>2. Kadar GDF-15 <i>baseline</i> berhubungan secara independen dengan berbagai faktor klinis dan biomarker.</li> <li>3. Selama median follow-up 23 bulan, tercatat 379 kejadian luaran komposit.</li> <li>4. GDF-15 <i>baseline</i> merupakan</li> </ol>	GDF-15 menunjukkan kadar dan nilai prognostik serupa pada HFrEF dan HFpEF, menandakan peran cedera inflamasi yang melampaui stres hemodinamik dalam kedua sindrom gagal jantung.

Peneliti	Judul	Desain Studi	Populasi	Hasil	Kesimpulan
				<p>biomarker prognostik independen terhadap luaran komposit, konsisten pada HFpEF dan HFrEF.</p> <p>5. Penambahan GDF-15 ke dalam model klinis meningkatkan akurasi prediksi risiko.</p> <p>6. Peningkatan kadar GDF-15 <math>\geq 20\%</math> dalam 6 bulan berhubungan dengan peningkatan risiko luaran komposit.</p>	
Cotter et al. (2015)	<i>Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study</i>	<i>Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i>	1.161 pasien rawat inap dengan gagal jantung akut	<p>1. Kadar GDF-15 <i>baseline</i> maupun perubahannya tidak berhubungan dengan derajat atau perbaikan dispnea.</p> <p>2. GDF-15 <i>baseline</i> tidak berhubungan dengan kejadian komposit rehospotalisasi gagal jantung/gagal ginjal 60 hari atau kematian kardiovaskular 180 hari setelah penyesuaian.</p> <p>3. Peningkatan GDF-15 pada hari ke-2 dan ke-14 berhubungan dengan peningkatan risiko rehospotalisasi gagal jantung/gagal ginjal 60 hari dan kematian kardiovaskular 180 hari.</p>	Pada pasien gagal jantung akut, peningkatan kadar GDF-15 berkaitan dengan risiko luaran klinis yang buruk, sedangkan nilai <i>baseline</i> tidak.
Luo et al. (2021)	<i>A meta-analysis of growth differentiation factor-15 and prognosis in</i>	<i>Systematic review dan meta-analysis</i>	10 studi dengan total 6.244 pasien gagal jantung kronik	1. Peningkatan GDF-15 <i>baseline</i> berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas	Kadar GDF-15 yang tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas semua

Peneliti	Judul	Desain Studi	Populasi	Hasil	Kesimpulan
	<i>chronic heart failure</i>			semua sebab sebesar 6% per 1 ln unit. 2. Hubungan signifikan ditemukan pada gagal jantung iskemik kronik, tetapi tidak pada gagal jantung noniskemik kronik.	sebab pada gagal jantung kronik, terutama pada etiologi iskemik, sehingga berpotensi sebagai indikator prognostik.
Binder et al. (2023)	<i>Growth Differentiation Factor-15 Predicts Mortality and Heart Failure Exacerbation But Not Ventricular Arrhythmias in Patients With Cardiomyopathy</i>	Case-control retrospektif	148 pasien kardiomiopati iskemik dan noniskemik dengan ICD pencegahan primer	1. Kadar GDF-15 lebih tinggi secara signifikan pada gagal jantung dibandingkan kontrol dalam 30 dan 90 hari. 2. Tidak ditemukan perbedaan kadar GDF-15 antara subkelompok takikardia atau fibrilasi ventrikel dan kelompok kontrol. 3. Kadar GDF-15 berhubungan signifikan dengan peningkatan risiko mortalitas (HR 3,17).	Kadar GDF-15 berhubungan dengan rehospitalisasi gagal jantung dan mortalitas, tetapi tidak berkaitan dengan kejadian aritmia ventrikel.
Otaki et al. (2023)	<i>Growth Differentiation Factor 15 and Clinical Outcomes in Japanese Patients With Heart Failure</i>	Kohort prospektif	1.201 pasien dengan gagal jantung	1. Tertile GDF-15 tertinggi memiliki risiko tertinggi kejadian terkait gagal jantung dan mortalitas semua sebab. 2. GDF-15 merupakan prediktor prognostik independen setelah penyesuaian faktor perancu. 3. Penambahan GDF-15 meningkatkan kemampuan prediksi luaran klinis. 4. Nilai prognostik GDF-15 juga konsisten pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejsi terpelihara.	Kadar GDF-15 serum berhubungan dengan tingkat keparahan gagal jantung dan luaran klinis, sehingga berpotensi digunakan untuk memantau status klinis pasien.
Kosum et al. (2024)	<i>GDF-15: a novel biomarker of heart failure</i>	Kohort prospektif	68 pasien gagal jantung akut	1. Kadar GDF-15 menurun signifikan selama perawatan	Penurunan kadar GDF-15 selama perawatan

Peneliti	Judul	Desain Studi	Populasi	Hasil	Kesimpulan
	<i>predicts short-term and long-term heart-failure rehospitalization and short-term mortality in patients with acute heart failure syndrome</i>			dari masuk hingga pulang. 2. Analisis univariat menunjukkan kadar GDF-15 saat masuk berhubungan dengan mortalitas 30 hari, sementara hs-troponin T dan NT-proBNP tidak menunjukkan hubungan signifikan.	berhubungan dengan penurunan risiko rehospitalisasi gagal jantung, sedangkan kadar GDF-15 tinggi saat masuk berkaitan dengan peningkatan risiko mortalitas dini pada gagal jantung.

Berdasarkan hasil komparatif antar studi yang dirangkum dalam tabel, terdapat konsistensi kuat bahwa Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) merupakan biomarker prognostik independen pada berbagai spektrum gagal jantung, baik gagal jantung akut maupun kronik. Hampir seluruh studi menunjukkan bahwa kadar GDF-15 yang lebih tinggi, baik pada pengukuran awal maupun secara serial, berhubungan dengan peningkatan risiko luaran klinis yang buruk seperti mortalitas dan rehospitalisasi gagal jantung.<sup>4,8,9,10,11,12,13,14</sup> Hubungan ini tetap signifikan setelah dilakukan penyesuaian terhadap faktor klinis dan biomarker konvensional, termasuk NT-proBNP dan hs-troponin, menegaskan bahwa GDF-15 mencerminkan jalur patofisiologi tambahan yang tidak sepenuhnya terwakili oleh biomarker hemodinamik, terutama inflamasi sistemik, stres oksidatif, hipoksia jaringan, serta disfungsi organ multisistem.<sup>4,8,9,10,13</sup>

Studi kohort prospektif berskala besar, seperti Gürgöze et al., Chan et al., dan Otaki et al., memiliki keunggulan metodologis utama berupa desain longitudinal dengan jumlah sampel yang besar serta analisis multivariat yang komprehensif.<sup>8,9,13</sup> Desain ini memungkinkan evaluasi nilai prognostik GDF-15 secara independen dan konsisten pada berbagai fenotipe gagal jantung, termasuk HFpEF, yang selama ini dikenal memiliki keterbatasan prediksi menggunakan biomarker konvensional seperti NT-proBNP. Temuan bahwa kadar GDF-15 meningkat serupa pada HFpEF dan HFrEF memperkuat hipotesis bahwa inflamasi dan stres sistemik merupakan mekanisme sentral

pada kedua sindrom gagal jantung, terlepas dari perbedaan fraksi ejeksi.<sup>9,13</sup>

Keunggulan tambahan ditunjukkan oleh studi yang menilai GDF-15 pada fase awal perawatan dan selama tindak lanjut, seperti Cotter et al., Płonka et al., Kosum et al., serta Gürgöze et al. Studi-studi ini menunjukkan bahwa kadar GDF-15 saat masuk rumah sakit berkorelasi dengan keparahan klinis awal dan memiliki nilai prediktif terhadap mortalitas dan rehospitalisasi pascapemulangan. Selain itu, pengukuran serial memperlihatkan bahwa persistensi kadar GDF-15 yang tinggi atau tidak adanya penurunan selama perawatan berhubungan dengan luaran yang lebih buruk. Pendekatan ini menegaskan peran GDF-15 sebagai biomarker dinamis yang tidak hanya mencerminkan beban penyakit awal, tetapi juga respons terhadap terapi dan aktivitas penyakit yang sedang berlangsung.<sup>4,8,10,14</sup>

Meta-analisis oleh Luo et al. memberikan kekuatan bukti tertinggi dengan mengintegrasikan data dari berbagai studi dan menunjukkan konsistensi hubungan GDF-15 dengan mortalitas, terutama pada gagal jantung kronik etiologi iskemik.<sup>11</sup>

Meskipun demikian, sebagian besar studi yang dianalisis bersifat observasional, sehingga tidak dapat sepenuhnya menyingkirkan kemungkinan *residual confounding*. Variasi desain, waktu pengambilan sampel, nilai ambang GDF-15, serta definisi luaran klinis menimbulkan heterogenitas yang dapat membatasi generalisasi hasil. Pada beberapa studi dengan ukuran sampel kecil atau satu pusat, seperti Kosum et al. dan Płonka et al.,

kekuatan statistik relatif terbatas dan rentan terhadap bias seleksi.

Studi Binder et al. menunjukkan bahwa GDF-15 tidak memprediksi kejadian aritmia ventrikel, yang mengindikasikan keterbatasan biomarker ini dalam memprediksi seluruh spektrum komplikasi kardiovaskular. Hal ini menegaskan bahwa GDF-15 lebih mencerminkan progresivitas gagal jantung dan beban sistemik dibandingkan risiko aritmogenik.<sup>12</sup>

Secara keseluruhan, kelebihan utama GDF-15 dibandingkan biomarker konvensional terletak pada kemampuannya mencerminkan stres inflamasi dan sistemik serta perubahan dinamis perjalanan penyakit. Namun, keterbatasan metodologis dan heterogenitas antar studi menunjukkan bahwa GDF-15 saat ini paling tepat diposisikan sebagai biomarker tambahan dalam pendekatan multimarker, bukan pengganti biomarker yang sudah mapan. Penelitian prospektif berskala besar dengan intervensi berbasis biomarker masih diperlukan untuk menentukan bagaimana penggunaan GDF-15 dapat secara langsung mengarahkan keputusan terapi dalam praktik klinis.

### Ringkasan

Secara keseluruhan, berbagai penelitian menunjukkan bahwa *Growth Differentiation Factor-15* (GDF-15) merupakan biomarker prognostik yang konsisten pada pasien gagal jantung, baik akut maupun kronik. Kadar GDF-15 yang tinggi, khususnya perubahan kadarnya secara serial, berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas dan rehospitalisasi, bahkan setelah dikoreksi dengan biomarker konvensional seperti NT-proBNP. Bukti dari studi kohort prospektif, meta-analisis, serta penelitian populasi Asia dan Eropa menunjukkan bahwa GDF-15 mencerminkan proses inflamasi, stres oksidatif, dan progresivitas penyakit yang tidak sepenuhnya terwakili oleh biomarker hemodinamik. Selain itu, pengukuran serial GDF-15 memberikan nilai tambah dalam memantau respons terapi dan memprediksi luaran klinis, termasuk pada kelompok HFpEF yang sulit diprediksi. Dengan demikian, GDF-15 berpotensi digunakan sebagai biomarker tambahan yang dinamis dalam pendekatan multimarker untuk

mendukung penilaian risiko dan pemantauan klinis pasien gagal jantung.

### Simpulan

Berdasarkan evaluasi kritis terhadap literatur yang tersedia, *Growth Differentiation Factor-15* (GDF-15) merupakan biomarker prognostik yang konsisten mencerminkan beban inflamasi dan stres sistemik pada gagal jantung. Bukti yang ada menunjukkan bahwa GDF-15 memberikan nilai tambah dalam memprediksi luaran klinis dan pemantauan perjalanan penyakit ketika digunakan sebagai bagian dari pendekatan multimarker, khususnya pada pasien berisiko tinggi. Namun, keterbatasan metodologis dan heterogenitas antar studi menegaskan bahwa peran GDF-15 saat ini masih bersifat komplementer dan memerlukan validasi lebih lanjut sebelum diintegrasikan secara luas ke dalam algoritma klinis rutin.

### Daftar Pustaka

1. Becher PM, Lund LH, Coats AJS, Savarese G. An update on global epidemiology in heart failure. *Eur Heart J*. 2022;43(32):3005–3007. doi:10.1093/eurheartj/ehac248.
2. Feng J, Zhang Y, Zhang J. Epidemiology and burden of heart failure in Asia. *JACC Asia*. 2024;4(4):249–264. doi:10.1016/j.jacasi.2024.01.013.
3. Kotta PA, Nambi V, Bozkurt B. Biomarkers for heart failure prediction and prevention. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(12):488. doi:10.3390/jcdd10120488.
4. Płonka J, Klus A, Wężyk N, Dąbrowska K, Rzepliela L, Gawrylak-Dryja E, et al. Combined use of GDF-15 and NT-proBNP for outcome prediction in patients with acute heart failure. *J Clin Med*. 2024;13(19):5936. doi:10.3390/jcm13195936.
5. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(1):263–276. doi:10.21037/cdt-20-302.
6. 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):3599–3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
7. Rochette L, Dogon G, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. GDF15 and cardiac cells: current concepts and new insights. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8889. doi:10.3390/ijms22168889.
  8. Gürgöze MT, van Vark LC, Baart SJ, Kardys I, Akkerhuis KM, Manintveld OC, et al. Multimarker analysis of serially measured GDF-15, NT-proBNP, ST2, GAL-3, cTnI, creatinine, and prognosis in acute heart failure. *Circ Heart Fail*. 2023;16(1):e009526. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009526.
  9. Chan MM, Santhanakrishnan R, Chong JP, Chen Z, Tai BC, Liew OW, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):81–88. doi:10.1002/ejhf.431.
  10. Cotter G, Voors AA, Prescott MF, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1133–1143. doi:10.1002/ejhf.331.
  11. Luo JW, Duan WH, Song L, Yu YQ, Shi DZ. A meta-analysis of growth differentiation factor-15 and prognosis in chronic heart failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:630818. doi:10.3389/fcvm.2021.630818.
  12. Binder MS, Yanek LR, Yang W, Butcher B, Norgard S, Marine JE, et al. Growth differentiation factor-15 predicts mortality and heart failure exacerbation but not ventricular arrhythmias in patients with cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(3):e8023. doi:10.1161/JAHA.122.026003.
  13. Otaki Y, Shimizu M, Watanabe T, Tachibana S, Sato J, Kobayashi Y, et al. Growth differentiation factor 15 and clinical outcomes in Japanese patients with heart failure. *Circ J*. 2023;87(8):1120–1129. doi:10.1253/circj.CJ-23-0088.
  14. Kosum P, Siranart N, Mattanapojanat N, Phutinart S, Kongruttanachok N, Sinphurmsukskul S, et al. GDF-15: a novel biomarker of heart failure predicts short-term and long-term rehospitalization and short-term mortality in acute heart failure syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):151. doi:10.1186/s12872-024-03802-5.