

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gagal Jantung

2.1.1 Definisi

Gagal jantung adalah sindroma kompleks sebagai akibat dari kelainan jantung secara struktural maupun fungsional yang mengganggu kemampuan jantung sebagai pompa untuk mendukung sirkulasi fisiologis. Sindroma dari gagal jantung dicirikan oleh gejala-gejala seperti sesak nafas dan mudah lelah, dan tanda-tanda seperti retensi cairan.²³

Definisi lain mengenai gagal jantung yang diketahui secara luas adalah kondisi patofisiologis dimana abnormalitas fungsi jantung bertanggung jawab terhadap gagalnya jantung memompa darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan.²⁴ Definisi ini menitikberatkan pada fisiologi sirkulasi. Definisi yang lebih baru sudah lebih mengalami pendekatan yang pragmatis (praktis) dan bermanfaat secara klinis meskipun sebenarnya definisi gagal jantung masih banyak perbedaan hingga hari ini.²⁵

2.1.2 Etiologi

Gagal jantung dapat disebabkan oleh banyak hal. Secara epidemiologi cukup penting untuk mengetahui penyebab dari gagal jantung, di negara berkembang penyakit arteri koroner dan hipertensi merupakan penyebab terbanyak sedangkan di negara berkembang yang menjadi penyebab terbanyak adalah penyakit jantung katup dan penyakit jantung akibat malnutrisi.²⁶

Secara garis besar penyebab gagal jantung dapat diklasifikasikan ke dalam enam kategori utama: (1) abnormalitas miokardium, misalnya pada kehilangan miosit (infark miokard), gangguan kontraksi (misal pada blok *left bundle branch*), lemahnya kontraksi (kardiomiopati, kardiotoksisitas), disorientasi sel (misalnya hipertrofi kardiomiopati); (2) kegagalan terkait beban kerja jantung yang berlebihan (misalnya hipertensi atau stenosis aorta); (3) kegagalan terkait abnormalitas katup; (4) gangguan ritme jantung (takiaritmia); (5) abnormalitas perikardium / efusi perikardium (tamponade jantung); dan (6) kelainan kongenital jantung. Dikarenakan bentuk penyakit jantung apapun dapat mengakibatkan gagal jantung, maka tidak ada mekanisme tunggal yang menyebabkan gagal jantung itu sendiri.⁴

Berbagai kondisi yang menyebabkan perubahan struktur atau fungsi dari ventrikel kiri dapat menjadi faktor predisposisi terjadinya gagal jantung pada seorang pasien, meskipun etiologi gagal jantung pada pasien dengan *preserved* dan *reduced ejection fraction*(EF) berbeda, banyak etiologi yang tumpang tindih dari kedua keadaan tersebut.

Penyakit Jantung Koroner (PJK) menjadi penyebab yang dominan pada 60-75% pada kasus gagal jantung pada pria dan wanita di negara-negara industri. Hipertensi memberi kontribusi pada perkembangan penyakit gagal jantung pada 75% pasien, termasuk pasien dengan PJK. Interaksi antara PJK dan hipertensi memperbesar risiko pada gagal jantung, seperti pada diabetes mellitus.²⁷

Tabel 2. Etiologi Gagal Jantung⁴

FE Menurun (<39%)	
Penyakit jantung koroner	Kardiomiopati iskemik terdilatasi
Infark miokard *	Kelainan genetik
Iskemik miokard *	Kelainan infiltratif *
Chronic pressure overload	Kerusakan diinduksi obat/racun
Hipertensi *	Penyakit metabolik *
Penyakit katup obstruksi *	Virus
<i>Chronic volume overload</i>	Penyakit Chagas
Penyakit katup regurgitasi	Kelainan denyut dan ritme jantung
Pirau kiri ke kanan intrakardiak	Bradikardia kronik
Pirau ekstrakardiak	Takiaritmia kronik
<hr/>	
FE Tidak Menurun (>39-50%)	
Hipertrofi patologis	Kardiomiopati restriktif
Primer (kardiomiopati hipertrofi)	Kelainan infiltratif (amyloidosis, sarcoidosis)
Sekunder (hipertensi)	Penyakit simpanan (hemochromatosis)
Penuaan	Fibrosis
	Kelainan endomiokard
<hr/>	
Penyakit Jantung Paru	
<i>Cor pulmonale</i>	
Kelainan vaskuler paru	
<hr/>	
Status <i>High-Output</i>	
Kelainan metabolik	Kebutuhan aliran darah berlebih
Tirotoksikosis	Pirau arteri-vena sistemik
Malnutrisi (beri-beri)	Anemia kronis

catatan : * Mengindikasikan kondisi yang juga bisa menyebabkan gagal jantung dengan EF normal.

Jantung memiliki mekanisme kompensasi di dalam mengatasi penurunan fungsi pompa jantung, sehingga pada umumnya pasien gagal jantung akan tetap asimtomatik, hingga adanya faktor presipitasi yang memperberat keadaan, sehingga pada pasien mulai timbul gejala, faktor-faktor yang dapat bertindak

sebagai faktor presipitasi dalam gagal jantung adalah infeksi, aritmia, infark jantung, anemia, hipertiroid dan kehamilan, emosi atau konsumsi garam berlebih, emboli paru, hipertensi, miokarditis, demam reumatik, dan endokarditis infeksi.⁴

Faktor resiko terjadinya gagal jantung yaitu: infeksi pada paru, demam atau sepsis, anemia akut dan menahun, emboli paru, stres, emosional, dan hipertensi tak terkontrol.²⁸

2.1.3 Patofisiologi

Disfungsi kardiovaskuler dapat disebabkan oleh 1 atau lebih dari 5 mekanisme dibawah ini:²⁹

1. Kegagalan Pompa

Terjadi akibat kontraksi otot jantung yang lemah/inadekuat atau karena relaksasi otot jantung yang tidak cukup untuk terjadinya pengisian ventrikel.

2. Obstruksi aliran

Terdapat lesi yang mencegah terbukanya katup atau menyebabkan peningkatan tekanan ruang jantung, misalnya stenosis aorta, hipertensi sistemik dan koartasio aorta.

3. Regurgitasi

Regurgitasi dapat meningkatkan aliran balik beban kerja ruang jantung, misalnya ventrikel kiri pada regurgitasi aorta atau atrium serta pada regurgitasi mitral.

4. Gangguan konduksi yang menyebabkan kontraksi miokardium yang tidak selaras dan tidak efisien.
5. Diskontinuitas sistem sirkulasi

Mekanisme ini memungkinkan darah lolos, misalnya luka tembak yang menembus aorta.

Pada saat gagal jantung terjadi, tubuh melakukan proses-proses adaptasi yang terjadi di jantung dan sistemik. Jika volume sekuncup salah satu ventrikel berkurang karena kontraktilitas otot jantung yang menurun atau volume *afterload* yang berlebihan, *end diastolic* volume dan tekanan di ruang tersebut akan meningkat. Hal ini dapat memperpanjang serat miokardium saat fase diastolik akhir, yang kemudian menyebabkan kontraksi serat otot yang lebih kuat saat fase sistolik (hukum Starling), jika kondisi ini berlangsung kronis, akan berakibat dilatasi ventrikel. Walaupun hal ini akan memperbaiki *cardiac output* saat istirahat, peningkatan tekanan diastolik yang berlangsung kronis akan dijalarkan ke atrium dan ke sirkulasi pulmoner serta vena sistemik. Lebih lagi, bertambahnya tekanan kapiler dapat mendorong terjadinya transudasi cairan yang selanjutnya akan mengakibatkan terjadinya edema pulmonal atau sistemik.

Cardiac output(COP) yang menurun, terutama bila diasosiasikan dengan berkurangnya tekanan arteri atau perfusi ginjal, juga akan mengaktifkan beberapa sistem neural dan humoral. Bertambahnya aktivitas sistem saraf simpatis, akan menstimulasi kontraktilitas miokardium, detak jantung, dan tonus vena. Perubahan yang terakhir adalah hasil dari kenaikan volume efektif darah sentral, yang mendasari semakin meningkatnya *preload*.

Walaupun adaptasi tersebut dirancang untuk meningkatkan *cardiac output*, tetapi mekanisme tersebut dapat juga merugikan. Takikardia dan peningkatan kontraktilitas dapat mempercepat iskemia pada pasien dengan Penyakit Jantung Koroner, dan peningkatan preload dapat memperburuk kongesti pulmoner. Aktifasi sistem saraf simpatis juga meningkatkan resistensi pembuluh darah perifer, adaptasi ini dirancang untuk mengatur perfusi ke organ-organ vital, tetapi jika berlebihan, mekanisme ini akan mengurangi aliran darah ginjal dan jaringan yang lain. Resistensi pembuluh darah perifer juga merupakan faktor penentu mayor dari *afterload* ventrikel kiri, maka aktifitas simpatis yang berlebihan dapat menekan fungsi jantung lebih jauh lagi.³⁰

Efek yang lebih penting dari *cardiac output* yang lebih rendah adalah menurunnya aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus, yang akan mendorong terjadinya retensi garam dan cairan. Sistem renin angiotensin aldosteron juga diaktifkan, mengakibatkan peningkatan lebih besar resistensi pembuluh darah perifer dan *afterload* ventrikel kiri seperti halnya retensi garam dan cairan. Gagal jantung diasosiasikan dengan bertambahnya tingkatan arginine vasopressin di sirkulasi, yang juga bertindak sebagai vasokonstriktor dan Inhibitor ekskresi air.

Sementara pelepasan *atrial natriuretic peptide* bertambah pada gagal jantung oleh karena naiknya tekanan atrium, ada bukti tentang resistensi efek vasodilatasi dan natriuretik.³⁰

2.1.4 Kriteria Gagal Jantung

Kriteria yang biasanya digunakan untuk mendiagnosis gagal jantung kongestif adalah kriteria Framingham, seperti ditunjukkan pada tabel 3.

Tabel 3. Kriteria Framingham Diagnosis Gagal Jantung³¹

Kriteria mayor :

1. paroxysmal nocturnal dyspnea
2. distensi vena leher
3. ronchi paru
4. kardiomegali
5. edema paru akut
6. suara Gallop S3
7. peningkatan tekanan vena jugularis > 16 cmH₂O
8. refluks hepatojugular
9. waktu sirkulasi > 25 detik

Kriteria minor :

1. edema ekstremitas
2. batuk malam hari
3. dispneu d'effort
4. hepatomegali
5. efusi pleura
6. penurunan kapasitas vital 1/3 dari normal
7. takikardia (>120/menit)

Kriteria mayor ataupun minor : kehilangan berat badan >4,5 kg dalam 5 hari sebagai respon terhadap pengobatan.³¹

Diagnosis pasti gagal jantung apabila memenuhi dua kriteria mayor, atau satu kriteria mayor dan dua kriteria minor.³¹

2.1.5 Klasifikasi dan Jenis

Salah satu klasifikasi yang sering digunakan yaitu klasifikasi berdasarkan abnormalitas struktural jantung yang disusun oleh *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) atau berdasarkan gejala berkaitan dengan kapasitas fungsional yang disusun oleh *New York Heart Association* (NYHA). Tersaji pada tabel 4.

Tabel 4. Klasifikasi gagal jantung

Klasifikasi menurut ACC/AHA²⁵	Klasifikasi menurut NYHA²⁷
<p>Stadium A Memiliki risiko tinggi untuk berkembang menjadi gagal jantung. Tidak terdapat gangguan struktural atau fungsional jantung.</p>	<p>Kelas I Pasien dengan penyakit jantung tetapi tidak ada pembatasan aktivitas fisik. Aktivitas fisik biasa tidak menyebabkan kelelahan berlebihan, palpitasi, dispnea atau nyeri angina.</p>
<p>Stadium B Telah terbentuk penyakit struktural jantung yang berhubungan dengan perkembangan gagal jantung, tidak terdapat tanda dan gejala.</p>	<p>Kelas II Pasien dengan penyakit jantung dengan sedikit pembatasan aktivitas fisik. Merasa nyaman saat istirahat. Hasil aktivitas normal menyebabkan fisik kelelahan, palpitasi, dispnea atau nyeri angina.</p>
<p>Stadium C Gagal jantung yang simptomatis berhubungan dengan penyakit struktural jantung yang mendasari</p>	<p>Kelas III Pasien dengan penyakit jantung yang terdapat pembatasan aktivitas fisik. Merasa nyaman saat istirahat. Aktifitas fisik ringan menyebabkan kelelahan, palpitasi, dispnea atau nyeri angina.</p>
<p>Stadium D Penyakit struktural jantung yang lanjut serta gejala gagal jantung yang sangat bermakna saat istirahat walaupun telah mendapat terapi.</p>	<p>Kelas IV Pasien dengan penyakit jantung yang mengakibatkan ketidakmampuan untuk melakukan aktivitas fisik apapun tanpa ketidaknyamanan. Gejala gagal jantung dapat muncul bahkan pada saat istirahat. Keluhan meningkat saat melakukan aktifitas.</p>

Ada beberapa jenis gagal jantung yang telah disepakati hingga kini. Pembagiannya ditunjukkan pada tabel 5.⁴

Tabel 5. Jenis-Jenis Gagal Jantung⁴

Berdasarkan Onset

gagal jantung akut
gagal jantung kronik / kongestif

Berdasarkan Lokasi

gagal jantung kanan
gagal jantung kiri

Berdasarkan Fungsi dan

Timing

gagal jantung sistolik
gagal jantung diastolik

Gagal jantung akut atau disebut juga gagal jantung akut dekompensasi adalah suatu perubahan cepat jangka pendek di mana muncul tanda dan gejala gagal jantung yang membutuhkan penanganan segera. Gejala dapat muncul cepat dan progresif dalam hitungan jam, hari, atau minggu, kadang disertai kejadian iskemia regional akut atau infark miokard, fibrilasi atrium, aritmia, atau kerusakan fungsi katup yang disebabkan oleh rupturnya m. Papillaris atau *chordae tendinea*. Gagal jantung akut dibedakan dengan gagal jantung kronik di mana pada gagal jantung kronik kondisinya lebih stabil namun terdapat gejala-gejala gagal jantung atau disebut juga gagal jantung terkompensasi. Faktor-faktor spesifik yang terlibat pada perubahan status terkompensasi menjadi dekompensasi pada tiap-tiap pasien gagal jantung dapat bervariasi, tidak sepenuhnya dipahami, dan dapat memakan waktu harian hingga mingguan. Pada gagal jantung kronik dapat terjadi kelelahan karena menurunnya cardiac output dan sinyal neurologis yang berasal dari otot-otot skelet yang rusak karena kurang mendapat suplai darah. Selain itu, akumulasi

cairan juga dapat terjadi yang berujung pada kongesti paru dan edema perifer yang disebut gagal jantung kongestif.⁴

Gagal jantung kanan dan gagal jantung kiri dibedakan menurut lokasi kelainan secara anatomis yang juga bermanifestasi klinis berbeda. Sisi kiri dan kanan jantung merupakan satu rangkaian sirkulasi. Gejala dan tanda dari gagal jantung kiri meliputi peningkatan tekanan dan kongesti pada vena pulmonalis dan kapiler. Sedangkan gagal jantung kanan bermanifestasi sebagai peningkatan tekanan dan kongesti vena-vena sistemik yang dapat diperiksa pada pembesaran vena jugularis serta kongesti hepar.⁴

Gagal jantung sistolik dideskripsikan sebagai gagal jantung dengan kelainan dinding ventrikel berupa dilatasi, pembesaran, dan hipertrofi, di mana output terbatas karena ejeksi yang terganggu selama sistol. Sementara itu, gagal jantung diastolik merujuk kepada dinding ventrikel yang menebal, ruang ventrikel mengecil, di mana pengisian selama diastol terganggu.⁴

2.2 Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung

Saat ini pedoman pengobatan gagal jantung disusun sebagai panduan dan saran untuk para dokter dan tenaga kesehatan profesional dalam merawat pasien gagal jantung.³²

Pada kesempatan ini, peneliti memilih pedoman/*guideline* yang disusun oleh *European Society of Cardiology* (ESC) sebagai acuan penelitian. Pedoman yang disusun oleh ESC bukanlah sebagai substitusi, namun sebagai pelengkap untuk buku-buku teks dan topik sentral kurikulum ESC.³³

ESC telah menyusun pedoman pengobatan gagal jantung dalam berbagai tingkat rekomendasi (*class*) dan tingkat kepercayaan (*evidence*).³⁴ Tingkatan kepercayaan dan kekuatan rekomendasi dari pilihan-pilihan pengobatan yang ada, dipertimbangkan dan disusun menurut *pre-defined scales*.³³

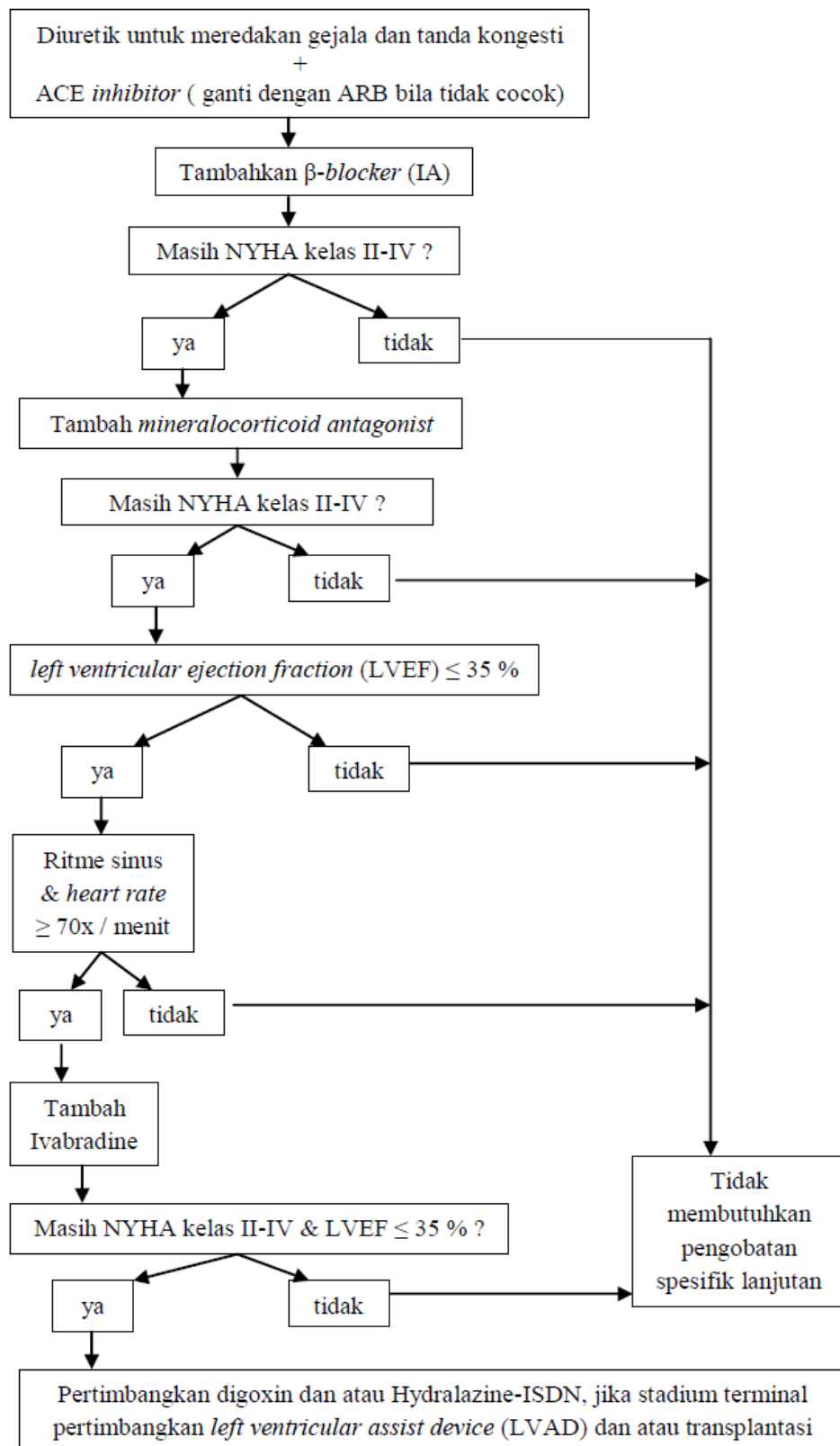
Tabel 6. Tingkatan Rekomendasi³³

Tingkatan Rekomendasi	Definisi	Saran Penggunaan
Kelas I	Kepercayaan dan atau persetujuan umum bahwa pengobatan/prosedur yang diberikan adalah bermanfaat, menguntungkan, dan efektif.	Diindikasikan / direkomendasikan
Kelas II	Terdapat pertentangan kepercayaan dan atau opini yang berbeda-beda tentang manfaat dan efikasi pengobatan /prosedur yang diberikan.	
Kelas IIa	Bobot dari kepercayaan/opini masih cukup bermanfaat dan efektif.	Seharusnya dipertimbangkan
Kelas IIb	Bobot dari kepercayaan/opini kurang bermanfaat dan efektif.	Mungkin dipertimbangkan
Kelas III	Kepercayaan dan atau persetujuan umum bahwa pengobatan/prosedur yang diberikan tidak bermanfaat/efektif, bahkan pada beberapa kasus dapat berbahaya.	Tidak direkomendasikan

Tabel 7. Tingkatan Kepercayaan³³

Level A	Data berasal dari uji random multipel atau metaanalisis.
Level B	Data berasal dari satu uji random klinik.
Level C	Konsensus, pendapat para pakar, uji klinik kecil, studi retrospektif atau registrasi.

Pengobatan untuk pasien gagal jantung secara garis besar dibagi menjadi terapi farmakologik dan terapi non-farmakologik. Terapi farmakologik meliputi obat-obatan diuretik, *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE Inhibitor), *beta blocker*, *aldosteron/mineralocorticoid antagonist*, *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), *ivabradine* untuk memperlambat *heart rate*, digoksin, serta kombinasi *hydralazine* dan *isosorbide dinitrate* (ISDN). Sedangkan untuk terapi non-farmakologik meliputi pemasangan *Implantable Cardioverter Defibrillator* (ICD) pada gagal jantung simptomatis NYHA kelas II-III dengan FE $\leq 35\%$ meskipun mendapat terapi farmakologi optimal selama ≥ 3 bulan, untuk mencegah kematian mendadak dan *Cardiac Resynchronization Therapy* (CRT) bila didapatkan pemanjangan gelombang QRS ≥ 150 ms.³⁵ Algoritma Pengobatan Pasien Gagal Jantung Simptomatis dan *reduced ejection fraction* (EF) dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Algoritma Pengobatan Pasien Gagal Jantung Simptomatis dan Fraksi Ejeksi yang Berkurang³⁵

2.3 Spironolactone

Merupakan diuretik *potassium sparing*/hemat kalium yang dapat mencegah sekresi K^+ dengan melawan efek aldosteron pada tubulus colligens renalis kortikal dan bagian distal akhir. Inhibisi terjadi pada antagonisme farmakologi langsung pada reseptor mineralkortikoid.³⁶ Dimana Senyawa mineralkortikoid(MR) menyebabkan retensi garam dan air serta meningkatkan eksresi K^+ dan H^+ dengan cara berikatan dengan reseptor mineralkortikoid tertentu. *Spironolactone* merupakan suatu 17-spirolakton dan merupakan satu-satunya anggota golongan yang tersedia di Amerika Serikat.³⁷

2.3.1 Farmakodinamik

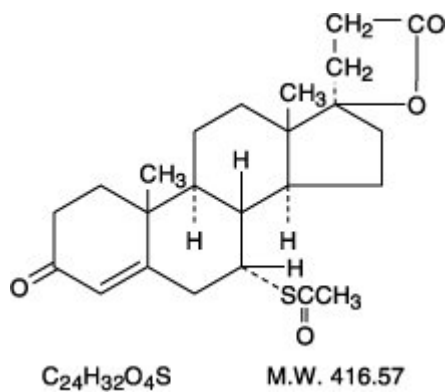
Diuretik hemat kalium menurunkan absorpsi Na^+ di tubulus dan ductus colligens. Absorpsi Na^+ (dan sekresi K^+) pada tempat ini diatur oleh aldosteron. Antagonis aldosteron mempengaruhi proses ini. Efek serupa diamati pada pengaturan H^+ oleh sel interkalaris tubulus colligens renalis. Hal ini turut menjelaskan terjadinya asidosis metabolik akibat penggunaan antagonis aldosteron.³⁶

Spironolactone berikatan dengan reseptor aldosteron dan dapat pula menurunkan pembentukan metabolit aktif aldosteron di dalam sel. Kerja antagonis aldosteron bergantung pada produksi prostaglandin ginjal.

2.3.2 Farmakokinetik

Spironolactone merupakan steroid sintetik yang bekerja sebagai antagonis kompetitif terhadap aldosteron. Awitan dan durasi kerjanya dibentuk oleh kinetik respons aldosteron di jaringan sasaran. *Spironolactone* sebagian besar diinaktivasi di hati. Secara keseluruhan, awitan kerja *spironolactone* agak lambat, membutuhkan beberapa hari sebelum efek penuh terapi dicapai.³⁶

Struktur *spironolactone* disajikan dalam gambar 2.



Gambar 2. Struktur *Spironolactone*

Spironolactone yang hanya diabsorpsi sebagian (kira-kira 65%), dimetabolisme secara ekstensif (bahkan selama perjalanan pertama kali melalui hati), mengalami resirkulasi enterohepatik, berikatan kuat dengan protein dan mempunyai waktu paruh yang singkat (sekitar 1,6 jam). Namun, metabolit aktif *spironolactone*, yaitu kankrenon, mempunyai waktu paruh sekitar 16,5 jam, yang memperpanjang efek biologis *spironolactone*.³⁷

2.3.3 Indikasi

Diuretik hemat kalium sangat bermanfaat pada keadaan berlebihan mineralokortikoid atau hiperaldosteronise(juga disebut aldosteronisme), akibat hipersekresi primer(sindrom Conn, produksi hormon adrenokortikotropik ektopik) atau aldosteronisme sekunder(dipicu oleh gagal jantung, sirosis hepatic, sindrom nefrotik atau kondisi lain yang erat kaitannya dengan hilang efektivitas volume intravaskuler). Pada keadaan berlebihan sekresi mineralokortikoid dan pengiriman Na^+ ke nefron distal, terjadi pembuangan K^+ oleh ginjal. Hal ini disebabkan sekresi K^+ oleh tubulus kolektivus. *Spironolactone* dapat digunakan pada keadaan ini untuk melemahkan respons sekresi K^+ . *Spironolactone* yang tersedia di pasaran dengan dosis 25, 50 atau 100 mg.³⁶

2.3.4 Kontraindikasi

Diuretik ini dapat menyebabkan hiperkalemia berat bahkan fatal pada penderita yang rentan. Pemberian K^+ oral harus dihentikan bila diuretik hemat K^+ diberikan. Pasien insufisiensi ginjal kronik sangat rentan terkena dan tidak boleh sering diterapi dengan diuretik hemat K^+ . Penggunaan kombinasi dengan obat lain yang melemahkan sistem renin-angiotensin(*beta blocker* atau *ACE Inhibitor*) meningkatkan kemungkinan hiperkalemia. Pasien penyakit hati dapat memiliki metabolisme *spironolactone* yang terganggu sehingga dosis yang diberikan harus disesuaikan dengan hati-hati.³⁶

2.3.5 Efek Samping

Seperti diuretik hemat K^+ lainnya, *spironolactone* dapat menyebabkan hiperkalemia yang mengancam jiwa. Oleh karena itu *spironolactone* dikontraindikasikan untuk pasien hiperkalemia dan untuk pasien yang beresiko tinggi mengalami hiperkalemia, baik karena penyakit atau pemberian obat lain. *Spironolactone* juga dapat menginduksi asidosis metabolik pada pasien sirosis.³⁷

Ditinjau dari struktur steroidnya, *spironolactone* dapat menyebabkan ginekomastia, impotensi, turunnya libido, pertumbuhan rambut abnormal (hirsutisme), suara yang memberat dan ketidakteraturan menstruasi.³⁷

2.3.6 Interaksi Obat

Interaksi dengan salisilat dapat mengurangi sekresi kanrenon di tubulus dan menurunkan khasiat *spironolactone* sebagai diuretik, sedangkan *spironolactone* dapat mengubah bersihan glikosida digitalis.³⁷

2.3.7 *Spironolactone* Pada Gagal Jantung

Salah satu ciri utama gagal jantung adalah aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron yang nyata disertai peningkatan konsentrasi aldosteron dalam plasma sebanyak 20 kali kadar normal. Diketahui bahwa jika hanya menggunakan *spironolactone* yang memiliki efek diuretik sangat lemah pada pasien gagal jantung, tetapi diperkirakan bahwa pengantagonisan aldosteron itu sendiri dapat bermanfaat untuk pasien gagal jantung.³⁸

Spironolactone merupakan aldosteron antagonists, dimana aldosteron menyebabkan retensi Na dan air serta eksresi K dan Mg. Retensi Na dan air

menyebabkan edema dan peningkatan *pre load* jantung. Aldosteron memacu *remodelling* dan disfungsi ventrikel melalui peningkatan *preload* dan efek langsung yang menyebabkan fibrosis miokard dan proliferasi fibroblas. Karena itu antagonisasi efek aldosteron akan mengurangi progresi *remodelling* jantung sehingga dapat mengurangi mortalitas dan morbiditas akibat gagal jantung.³⁹

Pada *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES), peneliti mengacak pasien yang menderita gagal jantung sedang sampai berat [kelas III sampai IV menurut *New York Heart Association*(NYHA)] untuk menerima 25 mg *spironolactone* sehari atau plasebo, selain itu diberi terapi konvensional, yang pada sebagian besar pasien diberi *ACE Inhibitor*.⁴⁰ Pasien yang konsentrasi kreatinin dalam serumnya lebih dari 2,5 mg/dl(221 µM) tidak diikutsertakan dalam studi tersebut, dan hanya sedikit pasien yang diberi 50 mg *spironolactone* sehari. Pasien yang diberi *spironolactone* secara acak menunjukkan penurunan yang signifikan pada mortalitas dan rawat inap karena gagal jantung, yaitu sebesar 30%. Penurunan risiko kematian ini disebabkan oleh menurunnya gagal jantung progresif dan kematian jantung mendadak, khususnya tercapai pada keadaan tanpa efek diuretik yang terukur.³⁸

Uji RALES menunjukkan bahwa efek *spironolactone* bersifat aditif terhadap manfaat *ACE Inhibitor* dan penggunaannya dianjurkan bagi pasien gagal jantung kelas III sampai IV NYHA. Namun, penggunaannya harus diperhatikan jika terdapat kerusakan ginjal yang signifikan. Pengobatan ini harus dimulai dengan dosis 12,5 atau 25 mg/hari. Hindari penggunaan dosis yang lebih tinggi

terutama bagi pasien yang sedang diobati dengan *ACE Inhibitor* dengan penambahan ARB, karena dapat menyebabkan hiperkalemia.³⁸

Berdasarkan ESC 2012 yang merupakan Pedoman pengobatan gagal jantung dalam berbagai tingkat rekomendasi (*class*) dan tingkat kepercayaan (*evidence*). *Spironolactone* merupakan rekomendasi kelas I dan tingkat kepercayaan level A untuk gagal jantung sistolik.⁴¹

Direkomendasikan untuk semua pasien dengan simptom menetap(kelas NYHA II-IV) dan EF $\leq 35\%$, meskipun mendapat pengobatan dengan *ACE inhibitor* (atau ARB jika *ACE inhibitor* tidak ditoleransi) dan *beta-blocker*, untuk mengurangi risiko gagal jantung rawat inap dan risiko kematian dini.⁴¹