

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gagal jantung

2.1.1 Definisi

Gagal jantung adalah keadaan dimana jantung tidak mampu memompakan darah dengan jumlah yang sesuai untuk memenuhi kebutuhan metabolik tubuh, atau kemampuan tersebut yang hanya dapat dicapai dengan tekanan pengisian jantung yang tinggi, atau keduanya.¹⁴

Definisi lain ialah sindroma kompleks sebagai akibat dari kelainan jantung secara fungsional maupun struktural yang mengganggu kemampuan jantung sebagai pompa untuk mendukung sirkulasi fisiologis. Sindroma dari gagal jantung dicirikan oleh gejala-gejala seperti mudah lelah dan sesak nafas, dan tanda-tanda seperti retensi cairan.¹⁵

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.¹⁶

Sebagai pompa, jantung bekerja tergantung beberapa faktor tidak hanya atas kemauan sendiri, sehingga dapat bekerja lebih optimal. Faktor-faktor tersebut

adalah denyut jantung (irama dan kecepatan/menit), beban awal, beban akhir, dan kontraktilitas miokard.¹⁴

Beban awal adalah beban yang diterima ventrikel kiri saat akhir diastol yang sama dengan volume akhir diastol dan dinyatakan sebagai volume akhir diastolik ventrikel kiri (*left ventricular end diastolik volume*) dan tekanan di akhir diastolik yang disebut dengan tekanan pengisian akhir diastolik ventrikel kiri (*left ventricular filling pressure*). Beban awal diperoleh dari jumlah darah yang kembali dari sistem vena ke jantung kanan dan dipompa ke paru-paru dan masuk ke ventrikel kiri.¹⁴

Beban akhir adalah beban saat kontraksi memompa darah keluar yang dihadapi otot jantung dari ventrikel ke aorta. Pada kenyataannya sebagian besar beban akhir ditentukan oleh tahanan perifer. Dilihat dari besarnya curah jantung, maka gagal jantung bisa dibagi dua, yaitu gagal jantung curah tinggi dan gagal jantung curah rendah.¹⁴

Pada penderita-penderita penyakit anemia berat, hipertiroid, dan penyakit paget, kondisi miokard sebenarnya normal. Jantung harus bekerja lebih kuat untuk memberikan curah jantung jantung diperlukan tubuh (*high out put stage*) karena kebutuhan metabolisme yang meningkat. Sehingga dalam keadaan istirahat curah jantung penderita ini sudah lebih besar dari normal. Bila beban metabolisme melampaui kemampuan fisiologi jantung, maka akan timbul gagal jantung dan curah jantung tersebut masih tetap lebih besar dari normal. Keadaan gagal jantung yang seperti ini yang disebut dengan gagal jantung curah tinggi.¹⁴

Curah jantung dalam keadaan istirahat masih dirasa cukup oleh tubuh pada gagal jantung yang ringan, walaupun sebenarnya masih lebih rendah dari normal. Namun, curah jantung yang yang mula-mula meningkat sedikit segera akan turun kembali pada keadaan aktivitas fisik, bahkan akan lebih rendah dari saat istirahat karena ketidakmampuan jantung untuk menerima beban tersebut. Keadaan gagal jantung yang seperti ini disebut dengan gagal jantung curah rendah.¹⁴

Faktor resiko terjadinya gagal jantung yaitu: infeksi pada paru, demam atau sepsis, anemia akut dan menahun, emboli paru, stres, emosional, dan hipertensi tak terkendali.¹⁷

Tabel 2. Etiologi Gagal Jantung²

FE Menurun (< 39%)	
Penyakit jantung koroner	Kardiomiopati iskemik terdilatasi
Infark miokard*	Kelainan genetic
Iskemia miokard*	Kelainan infiltratif*
Chronic pressure overload	Kerusakan diinduksi obat/racun
Hipertensi*	Penyakit metabolic*
Penyakit 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 kiri ke kanan ekstrakardiak	Takiaritmia kronik
FE Tidak Menurun (> 39-50%)	
Hipertrofi patologis	Kardiomiopati restriktif
Primer (Kardiomiopati hipertrofi)	Kelainan infiltrative (amyloidosis, sarcoidosis)
Sekunder (hipertensi)	
Penuaan	Penyakit simpanan (hemochromatosis)

Fibrosis

Kelainan endomiokard

Penyakit Jantung Paru

Cor pulmonale

Kelainan vaskuler paru

Status *High-Output*

Kelainan metabolik

Kelainan aliran darah berlebih

Tirotoksikosi

Pirau arteri-vena sistemik

Malnutrisi (beri-beri)

Anemia kronis

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

2.1.3 Klasifikasi

Penilaian fraksi ejeksi ventrikel kiri (*Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF*) penting dalam klasifikasi gagal jantung dikarenakan adanya perbedaan demografi komorbid, prognosis dan repons terapi serta akhir-akhir ini kebanyakan studi klinis menyeleksi pasien gagal jantung berdasarkan EF. Nilai EF tergantung dari teknik imaging yang digunakan, operator, dan metode analisa. Dikarenakan beberapa teknik pemeriksaan dapat menunjukkan adanya abnormalitas fungsi sistolik pada pasien dengan EF yang masih baik (*preserved EF*), penggunaan istilah *preserved* atau *reduced* EF lebih digunakan daripada *preserved* atau *reduced* fungsi sistolik.¹

Tabel 3. Definisi HFpEF dan HFrEF¹

Klasifikasi	EF (%)	Deskripsi
1. Gagal jantung dengan penurunan EF (<i>Reduced EF</i>)	$\leq 40\%$	Dapat juga disebut gagal jantung sistolik.

	(HFrEF))	
2.	Gagal kantung dengan EF baik $\leq 50\%$ (<i>Preserved</i> EF (HFpEF))	Dapat juga disebut gagal jantung diastolik.
	a. HFpEF borderline 41-49	Karakteristik, tatalaksana, dan tujuan terapi serupa dengan HFpEF.
	b. HFpEF perbaikan >40	Pasien gagal jantung dengan EF yang masih baik (HFpEF) yang sebelumnya memiliki EF yang menurun (HFrEF)

Untuk menilai derajat gangguan kapasitas fungsional dari HF *New York Heart Association* (NYHA) yang membagi HF menjadi 4 klasifikasi menurut tingkat aktivitas dan timbul keluhan, dari kelas 1 sampai 4 yang didasarkan pada keluhan subjektif pasien. Pada kelas 1 pasien mengalami gejala seperti lemas, palpitasi, susah nafas, dan atau nyeri dadadisebabkan oleh aktivitas fisik berlebih, gejala timbul di aktivitas sedang dan membaik saat istirahat termasuk kelas 2, gejala timbul di aktivitas ringan dan membaik saat istirahat termasuk kelas 3, sedangkan pada kelas 4 pasien timbul gejala saat sedang tidak beraktivitas atau istirahat.¹⁹

Klasifikasi lain yang dikeluarkan *American College of Cardiology /American Heart Association* (ACC/AHA) menekankan progresifitas kelainan struktural dari jantung dan pada perkembangan status fungsional. Klasifikasi ini membagi menjadi 4 *stages* dari A, B, C, dan D. Pada *stages* A dan B belum tentu HF, hanya mengingatkan pelaksana pelayanan kesehatan bahwa kondisi ini kedepannya dapat masuk ke dalam keadaan yang gawat. HF *Stage* A menandakan

ada faktor risiko tinggi (Hipertensi, penyakit jantung koroner, diabetes) terjadi gagal jantung namun belum ada kelainan struktural (kardiomegali, LVH, dan lain-lain) dan fungsional dari jantung. Sedangkan pada *stage* B ada faktor risiko dan sudah terdapat kelainan struktural tanpa kelainan fungsional dengan gejala asimtomatik. *Stage* C sedang dalam dekompensasi dan atau pernah HF yang didasari dengan kelainan struktural jantung. *Stage* D adalah pasien yang masuk *refractory* HF yang memerlukan tatalaksana khusus.¹

2.1.4 Patofisiologi

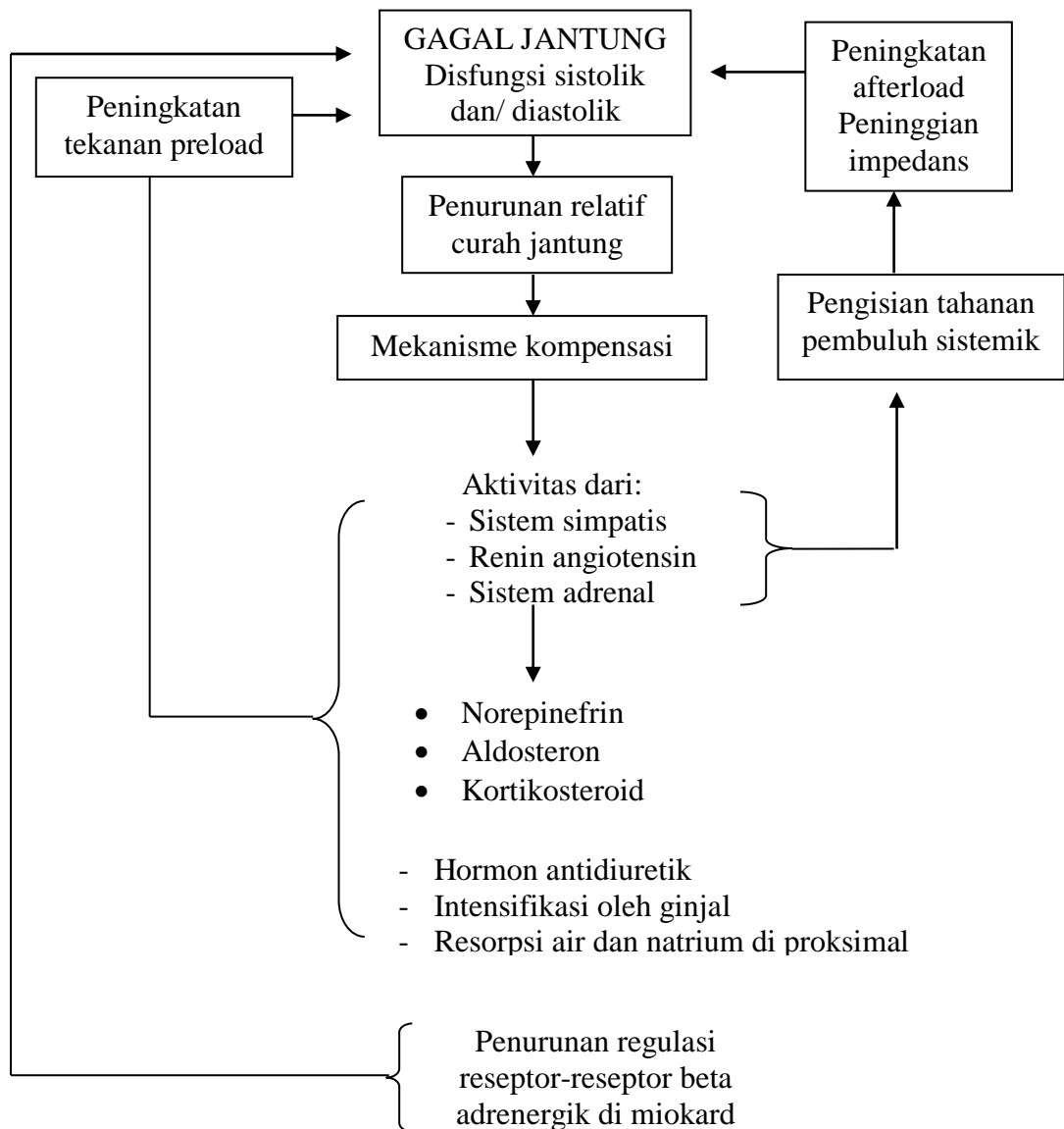
Berbagai faktor bisa berperan menimbulkan gagal jantung. Faktor-faktor ini lalu merangsang timbulnya mekanisme kompensasi yang jika berlebih dapat menimbulkan gejala-gejala gagal jantung. Gagal jantung paling sering mencerminkan adanya kelainan fungsi kontraktilitas ventrikel (gagal sistolik) atau gangguan relaksasi ventrikel (gagal diastolik).¹⁴

Penyebab gagal jantung diklasifikasikan ke 6 kategori yakni: (1) Gagal terkait abnormalitas miokardium, bisa disebabkan oleh hilangnya *myocytes* (misal: MI), kontraksi tidak terkoordinasi (misal: LBBB), tenaga kontraksi menurun (misal: kardiomiopati atau kardiotoxikosis) atau sel-sel disorientasi (misal: kardiomiopati hipertrofi); (2) Gagal terkait kerja eksternal yang berlebihan (misal: hipertensi atau stenosis aorta); (3) Gagal terkait dengan katup yang abnormal; (4) Gagal oleh karena ritme kardial yang abnormal (misal: takikardi terus-menerus); (5) Gagal oleh karena perkardium abnormal atau efusi perikardial (misal: tamponade); dan (6) Jantung cacat bawaan sejak lahir. Karena bentuk

penyakit jantung apapun bisa memicu gagal jantung, maka tidak ada mekanisme penyebab yang tunggal.²

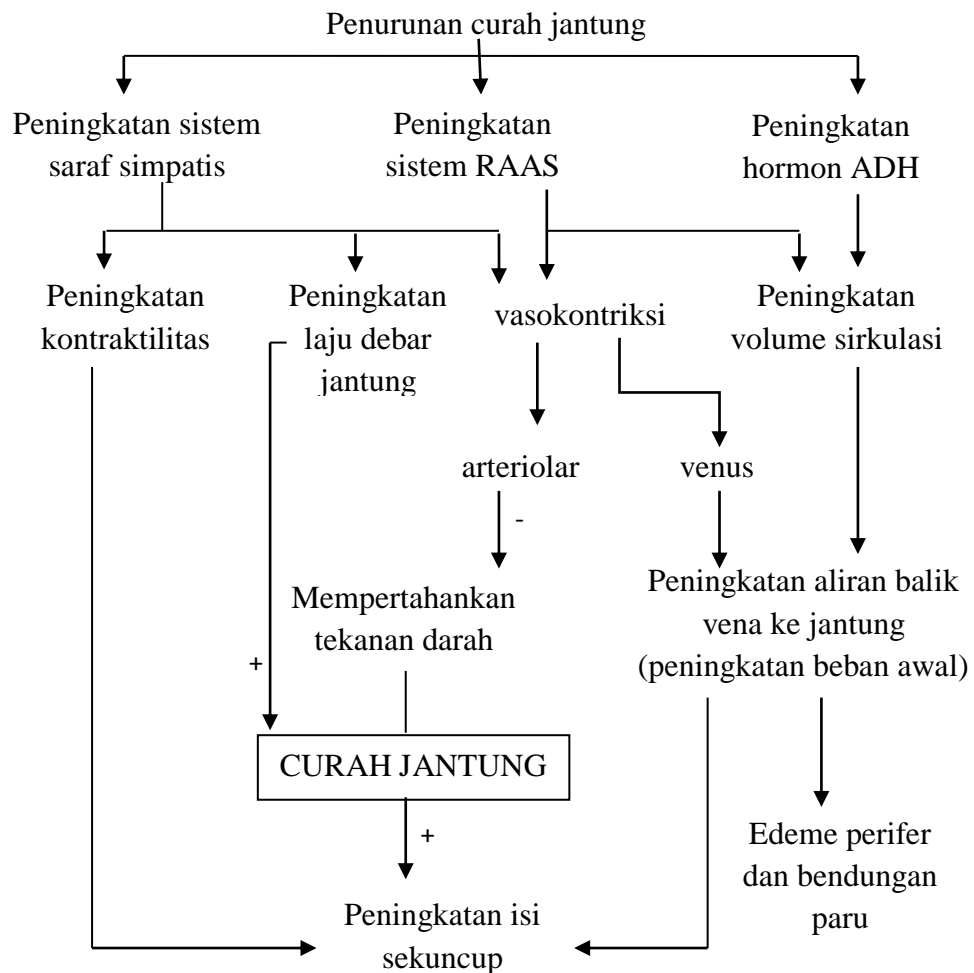
Pada saat gagal jantung terjadi, tubuh melakukan proses-proses perubahan yang terjadi mulai dari molekul, selular, dan struktural sebagai respon cedera dan menyebabkan perubahan pada ukuran, bentuk, dan fungsi yang disebut *remodeling ventricle* (*left ventricle* atau *LV remodeling*). Terjadinya *remodeling ventricle* merupakan bagian dari mekanisme kompensasi tubuh untuk memelihara tekanan arteri dan perfusi organ vital jika terdapat beban hemodinamik berlebih atau gangguan kontraktilitas miokardium, melalui mekanisme sebagai berikut:

1. Mekanisme Frank-Starling dengan meningkatkan dilasi *preload* (meningkatkan *cross-bridge* dalam sarkomer) sehingga memperkuat kontraktilitas.
2. Hipertrofi ventrikel, dengan peningkatan massa otot dengan atau tanpa dilasi kamar jantung sehingga massa jaringan kontraktil meningkat.



Gambar 1. Mekanisme patofisiologi gagal jantung.¹⁴

3. Aktivitas neurohormonal, terutama pelepasan norepinefrin meningkatkan kontraktilitas miokardium, frekuensi denyut jantung, dan resistensi vascular, aktivasi system renin-angiotensin-aldosteron; dan pelepasan *atrial natriuretic peptide* (ANP).¹⁴



Gambar 2. Mekanisme kompensasi neurohormonal pada gagal jantung.¹⁴

Mekanisme adaptif tersebut dapat mempertahankan kemampuan jantung memompa darah pada tingkat yang relatif normal, tetapi hanya untuk sementara. Perubahan patologik lebih lanjut, seperti perubahan sitoskeletal, apoptosis, sintesis, dan *remodelling* matriks ekstraseluler (terutama kolagen) juga dapat timbul dan menyebabkan gangguan fungsional dan struktural. Jika mekanisme kompensasi tersebut gagal, maka terjadi disfungsi kardiovaskular yang berakhir dengan gagal jantung.¹⁴

Kebanyakan gagal jantung merupakan konsekuensi kemunduran progresif fungsi kontraktile miokardium yang sering muncul pada cedera iskemik, *overload* tekanan, dan volume atau *dilated cardiomyopathy*. Penyebab spesifik tersering adalah penyakit jantung iskemik dan hipertensi. Terkadang kegagalan terjadi karena ketidakmampuan kamar jantung relaksasi, membesar, dan terisi dengan cukup selama diastol untuk mengakomodasi volume darah ventrikel yang adekuat, yang dapat muncul pada hipertrofi ventrikel kiri yang masif, fibrosis miokardium, deposisi amiloid, dan perikarditis restriktif. Apapun yang mendasari, gagal jantung kongestif dikarakteristikan dengan adanya penurunan curah jantung atau aliran balik darah ke sistem vena atau keduanya.¹⁴

2.1.5 Pemeriksaan fisik dan Pemeriksaan penunjang

Diagnosis gagal jantung adalah berdasarkan simtom-simtom yang ada dan penemuan-penemuan klinis. Konfirmasi dan pemantauan dari diagnosis diperoleh dari anamnesa yang teliti, pemeriksaan jasmani, EKG, foto toraks, ekokardiografi, pemeriksaan laboratorium, analisis gas darah dan biomarker spesifik.¹

2.1.5.1 Pemeriksaan Fisik

Penilaian secara sistematis presentasi klinis adalah sangat penting meliputi riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik yang teliti.

Penilaian perfusi perifer, suhu kulit, peninggian tekanan pengisian tekanan vena adalah sangat penting adanya sistolik murmur dan diastolik murmur, demikian juga irama *gallop* sangat perlu dideteksi pada auskultasi bunyi jantung. Mitral insufisiensi sangat sering ditemukan pada fase akut. Adanya

stenosis aorta atau insufisiensi aorta juga harus dideteksi. Kongesti paru dideteksi dengan auskultasi dada dimana ditemukan ronkhi basah pada kedua basal paru dan konstriksi bronkhial seluruh lapangan paru sebagai petanda peninggian dari tekanan pengisian ventrikel kiri. Tekanan pengisian jantung kanan dapat dinilai dari evaluasi pengisian vena jugularis.¹

2.1.5.2 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan elektrokardiografi dapat memberikan informasi yang sangat penting, meliputi irama jantung, frekuensi debar jantung, sistem konduksi, dan terkadang etiologi gagal jantung. Kelainan yang ditemukan dapat berupa kelainan segmen ST; berupa infark miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI) atau Non STEMI. Gelombang Q pertanda infark transmural sebelumnya. Adanya hipertrofi, *bundle branch block*, disinkroni elektrik, interval QT yang memanjang, disritmia atau perimiokarditis harus diperhatikan.¹

Foto toraks harus diperiksakan secepat mungkin saat masuk pada semua pasien yang diduga gagal jantung, untuk menilai derajat kongesti paru, dan untuk mengetahui adanya kelainan paru dan jantung yang lain seperti efusi pleura, infiltrat atau kardiomegali.¹

Analisis gas darah arterial, memungkinkan kita untuk menilai oksigenasi (pO_2), fungsi respirasi (pCO_2), dan keseimbangan asam dan basa (pH) dan harus dinilai pada setiap pasien dengan *respiratory distress* berat. Asidosis pertanda perfusi jaringan yang buruk atau retensi CO_2 dikaitkan dengan prognosis buruk. Pengukuran dengan pulse oksimetri dapat mengganti analisis gas darah arterial. Tetapi tidak bisa memberikan informasi pCO_2 atau keseimbangan asam basa, dan

tidak bisa dipercaya pada sindroma *low output* yang berat atau vasokonstriksi dan status syok.¹

Pemeriksaan darah lengkap, urea, kreatinin, albumin, elektrolit, gula darah, enzim hati dan INR harus merupakan pemeriksaan awal pada semua pasien gagal jantung. Kadar sodium yang rendah, urea dan kreatinin yang tinggi memberikan prognosis yang buruk pada gagal jantung. Peningkatan troponin yang disertai SKA merupakan pertanda prognosis yang tidak baik.¹

B-type natriuretic peptides (BNP dan NT-pro BNP) yang diperiksa fase akut dapat diterima sebagai prediktif negatif untuk mengeksklusi gagal jantung, walau tidak sepenting pada gagal jantung kongestif dalam praktik sehari-hari. Belum ada kesepakatan mengenai referensi nilai BNP atau NT-pro BNP pada gagal jantung. Pada saat serangan edema paru atau regurgitasi mitral akut, kadar BNP bisa normal saat masuk RS. Namun, pemeriksaan BNP atau NTpro- BNP saat masuk dan sebelum pulang akan memberikan informasi prognostik yang penting.¹

Ekokardiografi memegang peranan yang sangat penting untuk evaluasi kelainan struktural dan fungsional dari jantung yang berkaitan dengan gagal jantung. Semua pasien gagal jantung harus dievaluasi secepat mungkin. Penemuan dengan ekokardiografi bisa langsung menentukan strategi.¹

Pencitraan echo/dopler harus dilakukan untuk evaluasi dan memonitor fungsi sistolik ventrikel kiri dan kanan secara regional dan global, fungsi diastolik, struktur dan fungsi vaskular, kelainan perikard, komplikasi mekanis dari infark akut, adanya disinkroni, juga dapat menilai semi kuantitatif, non invasif,

tekanan pengisian dari ventrikel kanan dan kiri, stroke volume dan tekanan arteri pulmonalis, yang dengan demikian bisa menentukan strategi pengobatan. Echo/dopler bisa diulang sesuai kebutuhan, dan dapat mengganti pemeriksaan atau monitoring invasif.¹

2.2 Prediktor Mortalitas Gagal Jantung

Peningkatan insidensi mortalitas dan morbiditas gagal jantung penting untuk kita ketahui populasi pasiennya. Beberapa peneliti telah menyimpulkan risiko mortalitas setelah rawat inap untuk pasien gagal jantung melalui *database* administrasidan percobaan klinis, karena prediksi risiko berguna untuk memusatkan faktor-faktor yang mempengaruhi tanda klinis yang muncul.⁴³⁻⁴⁸

Tabel 4. Prediktor dengan prognosis buruk pada gagal jantung sistolik.¹⁹

-
- Peningkatan usia
 - Jenis kelamin
 - Tingkatan kelas NYHA
 - Tingkat keparahan penurunan ejeksi fraksi ventrikel kiri (<25%), luas *remodelling cardiac* (LVID d > 65 mm) atau penurunan indeks kardio (<25)
 - Disfungsi diastolik konkomitan
 - Penurunan fungsi ventrikel kanan
 - Fibrilasi atrium, peningkatan denyut jantung rata-rata, dan penurunan perubahan denyut jantung
 - Respirasi *Cheyne-stokes* nokturnal dan obstruksis *sleep apnea*
 - Depresi
 - Anemia
 - Level N-terminal proBNP dan plasma BNP yang tinggi
-

-
- Marker penurunan perfusi jaringan:
 - Tekanan arterial rata-rata rendah
 - Insufisiensi renal (*creatinine clearance* <60 mL/min)
 - Serum natrium <135 mg/dL
 - Tanda kongestif tetap dan retensi cairan atau gagal untuk menormalkan tekanan pengisian dengan terapi medis
 - Melemahnya respon terhadap diuretik dan ketiadaan hemodinamik dan perbaikan struktur (kemunduran *remodelling*) dengan terapi medis
 - Disinkronasi *cardiac* (QRS > 130 mS, LBBB)
 - Peningkatan level *cardiac* lain dan biomarker neurohormonal termasuk norepinefrin, renin, vasopresin, aldosteron, endotelin-1, faktor nekrosis tumor, troponin I dan T, CRP
 - Puncak VO_2 yang rendah dengan latihan maksimum (14 mL/min/kg), respon HR yang rendah terhadap latihan, peningkatan sensitivitas kimia perifer (ventilasi respon terhadap hipoksia).
-

Terdapat berbagai model yang telah tervalidasi terkait prediktor mortalitas gagal jantung di rumah sakit: (1) OPTIMIZE-HF (*Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Heart Failure*) (2) ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) (3) ESCAPE (*Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness*). SCr, tekanan darah, usia, denyut jantung, LVSD, dan natrium sebagai prediktor mortalitas gagal jantung.¹⁰

2.2.1 Patofisiologi Hiponatremia

Pada semua kasus hiponatremia sejati menunjukkan kegagalan dalam mengekskresi maksimal urin yang mengandung H₂O. Pada keadaan fungsi ginjal

yang normal, kondisi ini seringkali berhubungan dengan aksi hormon vasopresin (AVP).²⁸

AVP adalah hormon yang disintesis di supraoptic (SON) dan nucleus paraventricular pada hipotalamus dan dilepaskan dari hipofisis posterior.

Tabel 5. Aktivitas vasopresin dan reseptor.²⁷

Reseptor	Lokasi	Aktivitas
V _{1a}	Otot polos pembuluh darah	Vasokonstriksi
		Hipertofi otot jantung
	Trombosit	Agregasi
	Miometrium	Kontraksi uteri
V _{1b}	Hipofisis anterior	Pelepasan ACTH
V ₂	Tubulus kolektivus	Induksi aquaporin-2
		Aborpsi air bebas
	Endotel pembuluh darah	Pelepasan faktor von Willebrand
		Pelepasan faktor VIII

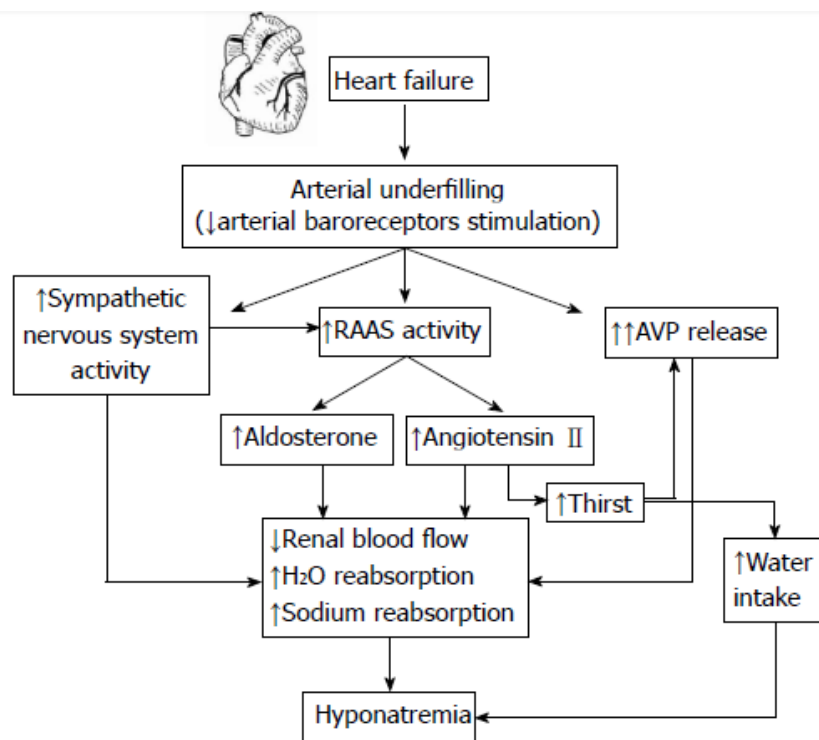
Berikatan dengan reseptor V_{1a} memicu kontraksi otot polos pembuluh darah sedangkan reseptor V₂ mengaktivasi medula pada ginjal untuk memicu reabsorpsi air bebas oleh duktus kolektivus. Berikatan dengan reseptor V₂ yang berada pada membran basolateral dari sel duktus kolektivus cortical, memicu peningkatan level mRNA aquaporin-2 (aqp-2) dan translokasi aqp-2 ke membran apikal.²⁷ Kondisi ini meningkatkan permeabilitas air pada tubular dan menjadikan air berpindah dari tubular ke medular intersisial (gradien konsentrasi rendah), sehingga menghasilkan reabsorpsi air bebas. Perpindahan air ini termasuk pasif

dan mengandalkan keadaan hipertonik medulla ginjal, yakni pada aktivitas gerbang NKCC (natrium-kalium-2chlorida) pada lengkung henle ascenden. Aktivitas AVP yang tidak ada (misal pada diabetes insipidus) memicu hilangnya volume pengenceran urin yang tinggi.²⁸

Pelepasan AVP diperantarai stimulus volume intravaskular dan osmosis juga *cardiac output*. Osmoreceptor di SON memiliki hipersensitivitas terhadap perubahan osmolalitas serum yakni dengan perubahan pelepasan AVP yang direspon dengan 1% fluktuasi pada osmolalitas serum. Sensitivitas ini menjadikan osmolalitas serum terkontrol ketat dengan ambang batas pelepasan AVP sebesar 280 mOsm/Kg. Stimulus non osmotik untuk pelepasan AVP terdiri dari reduksi *cardiac output*, volume darah intravaskular, atau tekanan darah.³⁰ Stimulus tersebut mempengaruhi tekanan baroreseptor tinggi (arcusaorta dan sinus carotis) dan rendah (atrium kiri), sehingga sekresi AVP akan meningkat untuk setiap rangangan osmolalitas.^{29,30} Akibatnya, AVP dapat dilepaskan pada osmolalitas plasma yang rendah ketika terdeteksi penurunan volume intravaskular, *cardiac output*, ataupun tekanan darah.

Pada kasus gagal jantung, penurunan curah jantung memicu keberlanjutan pelepasan AVP disamping juga terjadi penurunan osmolalitas sehingga dapat berkembang menjadi hiponatremia. Beberapa peneliti telah menunjukkan bahwa peningkatan level AVP pada gagal jantung dipengaruhi oleh inhibisi inadekuat ketika terdapat penurunan osmolalitas serum.^{31,32} Pada *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD) menunjukkan adanya peningkatan secara progresif level AVP ketika terjadi perburukan gejala gagal jantung.³³

Jumlah neurohormonal yang tidak normal juga berkontribusi dalam abnormalitas siklus natrium pada ginjal dan retensi air. Pengisian arterial menurun (akibat penurunan curah jantung) yang dideteksi oleh baroreseptor di arcus aorta, sinus carotis, dan arteriol afferen ginjal sehingga mengaktifkan sistem saraf simpatis (SNS) dan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS).³⁴



Gambar 3. Mekanisme hiponatremia pada pasien gagal jantung.⁹

Sedangkan aktivasi sistem tersebut juga menginduksi tekanan perfusi sistemik yang masih baik pada pasien gagal jantung, hal ini merupakan respon maladaptif jangka panjang yang mempengaruhi retensi air dan natrium pada segmen multipel nefron. Natrium dan air yang berlebihan memungkinkan perburukan fungsi jantung sehingga mengakibatkan siklus natrium dan retensi air terjadi terus

menerus. Angiotensin II merupakan inhibitor potensial rasa haus sehingga memungkinkan peningkatan masukan air bebas dan eksaserbasi hiponatremia.³⁵

Penurunan laju filtrasi glomerulus seringkali terjadi pada pasien gagal jantung sehingga dapat menurunkan kapasitas air dan ekskresi natrium juga dapat terpengaruh. Beban filtrasi natrium menurun bersamaan dengan penurunan GFR pada pasien yang menerima diuretik.³⁶ Sedangkan masukan natrium pada pasien gagal jantung dapat mengekskerbasi kondisi dan volume menjadi berlebih sehingga hal tersebut juga menjadikan risiko perburukan hiponatremia dengan peningkatan masukan air bebas.³⁷

Meskipun menjadi terapi utama gagal jantung, diuretik juga dapat menyebabkan hiponatremia. Obat tersebut dapat meningkatkan natrium dan ekskresi air dan menurunkan gejala kongestif dan secara teori membantu mengoptimalkan kontraktilitas jantung. Namun, Diuretik tidak menunjukkan perbaikan tingkat harapan hidup pasien gagal jantung meskipun penggunaannya telah tersebar luas.³⁸ Diuretik kebanyakan diresepkan pada 85-100% pasien simtomatik dan 16-35% pada pasien asimtomatik dengan penurunan fungsi ventrikel kiri.^{39,40,41} Loop diuretik adalah diuretik yang sering digunakan dalam menghambat gerbang NKCC di lengkung henle ascenden tebal yang dapat berakibat pengeluaran natrium berlebihan.³⁷

Beberapa ciri-ciri yang berkontribusi dalam hiponatremia: (1) Aktivasi pelepasan AVP oleh diuretik merangsang volume kontraksi (SV), (2) penurunan GFR dari volume kontraksi intravaskular, (3) Penghambatan kapasitas dilusi urin

karena gangguan absorpsi natrium di segmen distal, dan (4) hipokalemia merangsang perpindahan natrium ke intraseluler.⁴²

2.2.2 Prognosis Penderita Gagal Jantung dengan Hiponatremia

Hiponatremia adalah prediktor tunggal dari peningkatan morbiditas dan mortalitas penderita gagal jantung. Prevalensi hiponatremia pada penderita gagal jantung akut berkisar antara 8-9 %.^{20,21} Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien rawat inap dengan gagal jantung akut, hiponatremia berhubungan dengan kelangsungan hidup baik jangka pendek maupun jangka panjang, lama waktu menetap di rumah sakit, dan peningkatan biaya untuk rawat inap kembali.^{22,23} Penelitian baru-baru ini menunjukkan risiko kematian meningkat pada kadar natrium darah <140 mmol/L. Selain itu, hiponatremia juga merupakan prediksi mortalitas kedua pasien dengan penurunan ejeksi fraksi dan ejeksi fraksi yang masih baik.²⁴

Penelitian lain juga menunjukkan bahwa natrium darah memiliki hubungan dengan risiko mortalitas, pada level natrium antara 135-139 mmol/L mengindikasikan peningkatan risiko mortalitas, sedangkan pada level natrium antara 140-145 mmol/L berhubungan dengan prognosis yang lebih baik.²⁵ Pasien gagal jantung dengan NYHA *class* IV mempunyai kesempatan hidup selama satu tahun lebih singkat dengan presentase 30-50% (laju mortalitas dibandingkan dengan perburukan yang meningkat).¹⁹ Sehingga hiponatremia pada penderita gagal jantung merupakan prediktor terkuat untuk menentukan tingkat mortalitas pasien.¹³

2.2.3 Patofisiologi Hiponatremia menjadi Mortalitas

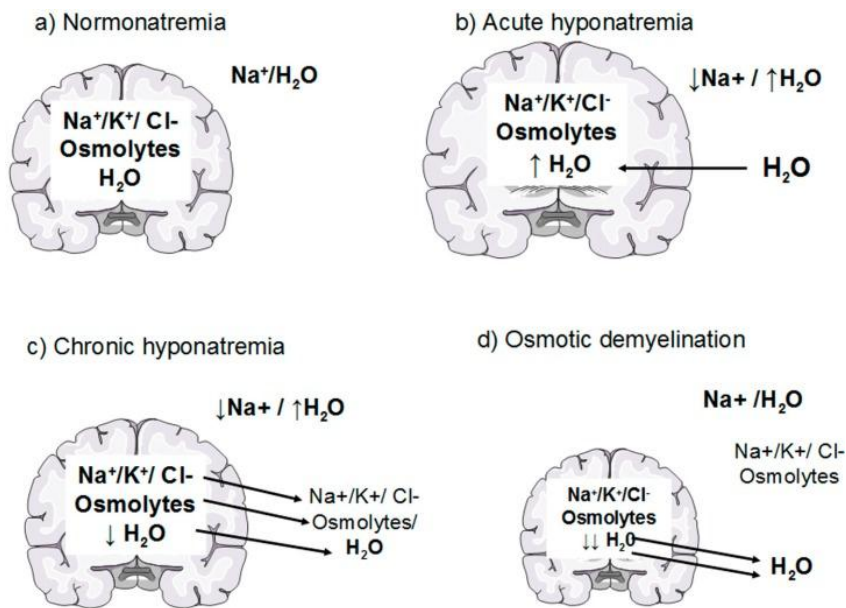
Beberapa mekanisme mortalitas dapat ditemukan pada penderita gagal jantung yang hiponatremia. Mekanisme pertama yaitu terjadi penurunan *cardiac output* dan peningkatan rasa haus oleh karena aktivasi AVP sehingga menyebabkan penderita ingin minum terus-menerus sehingga akan menambah preload karena *intake* cairan yang banyak. Pada penderita gagal jantung fungsi kerja jantung tidak semaksimal orang normal sehingga melakukan mekanisme kompensasi dengan *remodelling* atau hipertrofi ventrikel kiri. Saat *intake* cairan makin meningkat, preload juga ikut meningkat dan jantung berusaha memompa sampai batas maksimal tertentu. Jika melebihi batas kemampuan jantung akan mengakibatkan henti jantung (*cardiac arrest*) dan berakhir dengan kematian.⁵⁰

Mekanisme kedua adalah pada penderita gagal jantung yang hiponatremia berat dapat terjadi hipokalemia karena konsumsi obat diuretik terlalu lama. Obat diuretik memiliki mekanisme mengeluarkan urin dalam jumlah tinggi sehingga dapat meringankan beban preload pompa jantung bagi penderita gagal jantung. Obat diuretik yang sering mengakibatkan hipokalemia pada penderita gagal jantung adalah golongan *loop diuretics* dan thiazide. Obat golongan *loop diuretics* bekerja dengan menghambat $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -Cotransporter (NKCC) pada *Henle ascenden* yang secara normal dapat mereabsorpsi 20-30% natrium yang telah terfiltrasi. Obat golongan thiazide bekerja dengan menghambat perpindahan natrium dan chloride di bagian tubulus distal yang secara normal dapat mereabsorpsi 5% natrium yang telah terfiltrasi. Kedua obat tersebut jika digunakan dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan hipokalemia karena

dapat meningkatkan perpindahan natrium ke tubulus distal sehingga dapat menstimulasi hormon aldosteron. Hormon aldosteron yang meningkat dapat mengakibatkan meningkatnya tingkat sensitivitas pompa natrium sehingga natrium yang direabsorpsi meningkat dan konsentrasi K^+ dan ion hidrogen banyak yang ikut terbuang lewat urin. Kondisi hipokalemia dapat menyebabkan hiperpolaritas pada sel, meningkatnya potensial istirahat, mempercepat proses depolarisasi, dan meningkatnya sistem automatisasi dan eksitabilitas. Hipokalemia dapat memperpanjang proses potensial aksi karena repolarisasi jantung dapat terjadi jika ada influks K^+ . Potensial aksi yang memanjang dapat mengganggu sistem konduksi jantung sehingga gelombang QRS melebar dan timbul ventrikel takikardi yang dapat mengakibatkan terjadi mortalitas yang tiba-tiba.^{52,53,61}

Mekanisme ketiga adalah disfungsi sistem saraf pusat yang berkembang menjadi edema serebral. Ketika hiponatremia terjadi dalam 48 jam (hiponatremia akut) atau serum natrium konsentrasinya menurun tajam lebih dari 0.5 mEq/L/hr bisa terjadi ensefalopati hiponatremia. Ensefalopati hiponatremia adalah disfungsi sistem saraf pusat karena hiponatremia dan terjadi saat otak gagal meregulasi volume dan terjadi disfungsi $Na^+ K^+ ATPase$. Disfungsi $Na^+ K^+ ATPase$ bisa mengakibatkan hipoksia dan bisa meningkatkan kejadian kematian oleh karena depresi pusat nafas di batang otak. Namun, pada kasus hiponatremia yang *survive* >48 jam bisa mengakibatkan gangguan cara berjalan sehingga meningkatkan risiko jatuh dan terkena fraktur, sindrom *locked-in*, dan *spastic* quadriparesis.^{49,57}

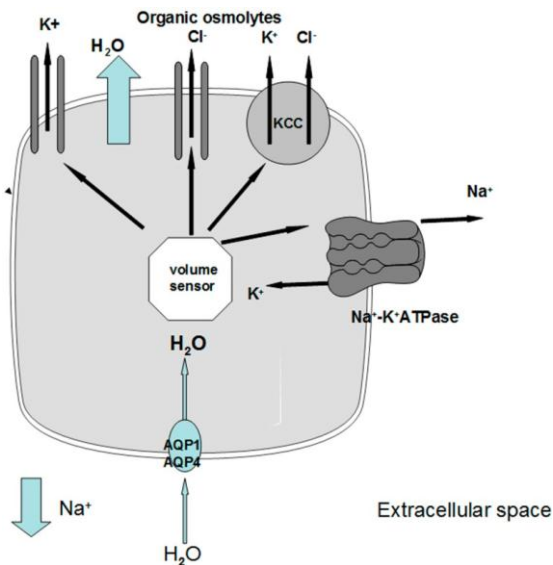
Terdapat beberapa teori patofisiologi terjadinya edema serebral, salah satunya adalah teori osmotik. Dalam kondisi fisiologis, osmolalitas otak seimbang dengan osmolalitas cairan ekstraseluler (Gambar 4a).⁵⁷



Gambar 4. Efek Hiponatremia di Otak dan Mekanisme Adaptasi.⁵⁷

Ketika hiponatremia terjadi, osmolalitas plasma menurun yang mengakibatkan air berpindah masuk ke otak sebagai respon gradien osmosis sehingga menyebabkan edema serebral (Gambar 4b). Astrosit paling banyak terlibat dalam proses pembengkakan. Astrosit adalah semacam sel glial yang merupakan konstituen dari penghalang darah-otak yang berperan dalam menjaga konsentrasi cairan dan elektrolit dari ruang ekstraseluler otak. Sel glia yang membengkak akan mengalami *stress* hipoosmolar dan penurunan neuron. Kondisi ini mengindikasikan adanya saluran air lokal tertentu dalam astrosit untuk melindungi neuron dari masuknya air. Bahkan penelitian baru menemukan fakta terbaru

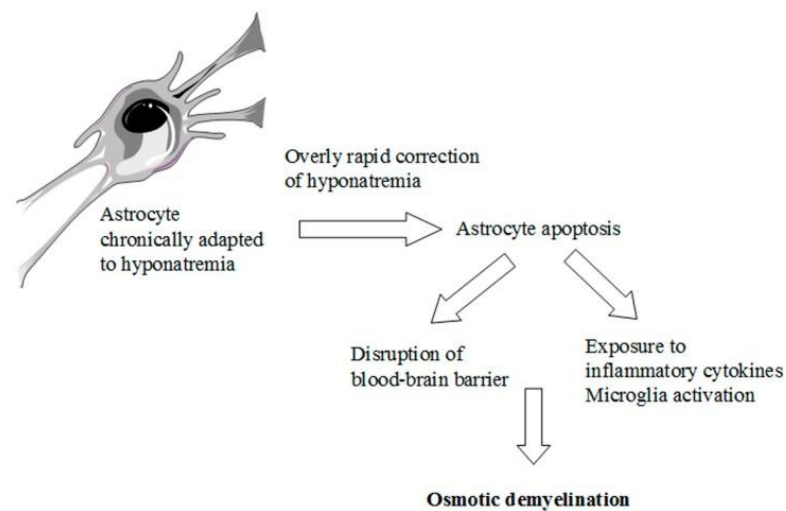
bahwa saluran aquaporin (AQP) air di glia, terutama subtipe AQP 1 dan AQP 4 berperan penting dalam proses terjadinya edema serebral selama hiponatremia. Ketika hipoosmolalitas terjadi air berpindah melalui saluran AQP 1 dan AQP 4 ke sel glia yang bukan merupakan osmometer yang sempurna sehingga pembengkakan otak terjadi. Kemudian, muncul mekanisme adaptasi untuk mengatasi pembengkakan otak dengan respon homeostatis untuk kelangsungan hidup sel, karena pada perubahan volume sel dapat mengubah fungsi sel seperti perkembangan siklus sel, proliferasi, apoptosis, stimulasi, dan metabolisme. Mekanisme adaptasi saat pembengkakan otak terjadi yang penting adalah pengaturan volume sel dan pembatasan ekspansi tengkorak. Adaptasi pertama adalah respon kompensasi perpindahan cairan dari ruang intraseluler ke cairan serebrospinal dan dari cairan serebrospinal ke sirkulasi sistemik. Mekanisme adaptif berikutnya dan berkelanjutan adalah pengaturan penurunan volume, merupakan ekstruksi cairan intraseluler bersama dengan air osmotik yang dibutuhkan untuk mengurangi inflamasi seluler dan menormalkan volume otak (Gambar 4c). Selama tiga jam pertama, sel-sel ion anorganik terutama yang hilang, seperti Na^+ , K^+ , Cl^- . Alur yang pertama kali diaktifkan saat pembengkakan otak terjadi adalah ekstruksi Na^+ oleh pompa Na^+K^+ -ATPase. Ion osmotik lain yang diekstruksi adalah Ca^{++} dependent, K^+ independent, K^+ Cl^- cotransporter dan *volume-sensitive Cl⁻ channel*. Respon kedua berupa hilangnya asam amino tertentu (glisin, taurine, glutamat), myo-inositol melalui *volume-sensitive Cl⁻ channel*. Pembengkakan yang diaktifkan melalui saluran Cl^- juga memicu ekstruksi aktif ion organik osmotik (Gambar 5).⁵⁷



Gambar 5. Skema respon seluler terhadap edema pada hiponatremia kronik.⁵⁷

Pada hiponatremia kronik terjadi penghabisan osmolyte yang berkelanjutan. Salah satu organik osmolyte yang hilang adalah glutamat, merupakan neuroprotektif. Sehingga dapat mengakibatkan kelainan neurologis sementara, seperti peningkatan aktivitas kejang dan penurunan pelepasan sinaps oleh neurotransmitter eksitator. Proses regulasi dari volume otak sangat penting untuk memahami variabilitas dalam manifestasi klinis hiponatremia. Ketika hipoosmolalitas muncul pada tingkat yang melebihi kemampuan otak untuk menyesuaikan volume dengan hilangnya elektrolit, seperti hiponatremia akut (<48 jam), edema otak dapat terjadi yang dapat menyebabkan kematian herniasi otak. Hiponatremia kronis adalah ketidakseimbangan natrium darah yang terjadi lebih dari 48 jam dengan kejadian edema otak dan neurologis mungkin tidak ada atau

hanya gejala ringan. Namun, koreksi yang terlalu cepat dari hiponatremia kronis yang melebihi kemampuan otak untuk menangkap kembali osmolytes yang hilang menyebabkan gradien osmotik terbalik dengan dehidrasi akibat dari jaringan otak dan kemungkinan demielinasi dari *white matter* (Gambar 4d). Kejadian ini disebut Sindrom Osmotik Demielinasi (ODS) dan terjadi terutama di pons (central pontine myelinolysis). Dalam patofisiologi ODS, sel-sel terlibat adalah astrosit. Sebuah penelitian terbaru menunjukkan bahwa terjadi kematian dini astrosit setelah koreksi cepat hiponatremia. Apoptosis astrosit diikuti dengan hilangnya komunikasi antara astrosit dan oligodendrocytes, yang penting untuk proses mielinisasi. Selain itu, kematian astrosit juga diikuti induksi respon inflamasi, seperti produksi sitokin pro-inflamasi dan aktivasi mikroglia, yang mengakibatkan demielinasi.



Gambar 6. Patofisiologi Osmotic Demyelination Syndrome.⁵⁷

Salah satu komplikasi ODS yang dapat meningkatkan mortalitas adalah terjadinya koma.⁵⁷

2.2.4 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Mortalitas

2.2.4.1 Kreatinin

Mekanisme perburukan fungsi ginjal terjadi karena hiponatremia mengakibatkan penurunan tekanan arterial yang mempengaruhi penurunan dilatasi ventrikular. Sehingga terjadi penurunan fungsi insufisiensi katup mitral dan tekanan dinding ventrikular serta terjadi iskemik endomiokardium. Fungsi miokardium mengalami perburukan diikuti dengan fungsi ginjal ditandai dengan penurunan GFR dan kenaikan serum kreatinin.⁵⁰

2.2.4.2 Hipotensi

Hiponatremia pada pasien gagal jantung juga dapat menurunkan tekanan darah oleh karena penurunan CO dan tekanan pengisian arterial.⁵⁰ Pada penelitian Lee disebutkan bahwa penyebab laju mortalitas meningkat pada tekanan darah sistolik rendah (<100 mmHg) dibandingkan dengan pasien dengan tekanan darah sistolik 130-139 mmHg. Sehingga pada pasien dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri fraksi ejeksi < / 0,45 dan NYHA kelas II dan III, penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik berhubungan dengan peningkatan terjadi mortalitas.⁵⁶

2.2.4.3 Hipertensi

Pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa tingkat mortalitas pada penderita gagal jantung yang hipertensi memiliki pola *U-shape* karena pada rentang tekanan 120 sampai 140 mmHg tidak menyebabkan mortalitas. Mortalitas terendah ditemukan pada tekanan sistolik 130 mmHg sedangkan mortalitas tertinggi pada tekanan darah sistolik kurang dari 120 mmHg atau diatas 150 mmHg.⁵⁸

2.2.4.4 Diabetes Mellitus

Pada penderita diabetes mellitus tipe 2 memiliki risiko lebih tinggi juga terkena gagal jantung. Beberapa faktor yang mempengaruhi seperti kurangnya aktivitas fisik, hipermetabolik, gangguan metabolisme intraselular, perburukan perfusi otot dan gizi. Kadar serum sitokin dan leptin meningkat pada pasien gagal jantung sehingga aktivasi sistem simpatis pada gagal jantung dapat meningkatkan resistensi insulin, menurunkan pelepasan insulin dari sel beta pankreas, meningkatkan produksi glukosa hepatic dengan stimulasi glukoneogenesis dan glikoneogenolisis, dan meningkatkan produksi glukagon dan lipolisis. Pasien gagal jantung yang telah memiliki penyakit diabetes mellitus tipe 2 biasanya telah melewati fase proliferasi nuklear peroksidasi, resistensi insulin, hiperinsulinemia, stres sel beta pankreas, dan kerusakan progresif yang menurunkan sekresi insulin, dan terganggunya kadar glukosa darah puasa dan post prandial. Sehingga setiap terjadi hiperglikemia, risiko komplikasi metabolik dan kardiovaskular juga meningkat yang berakibat risiko mortalitas juga semakin besar terjadi dibandingkan pasien gagal jantung dengan hiponatremia saja.⁵¹

2.2.4.5 Usia

Pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa peningkatan usia mempengaruhi tingkat mortalitas penderita gagal jantung.¹⁰ Pada usia yang semakin tua fungsi fisiologis dan kompensasi tubuh akan semakin menurun serta tingkat regenerasi sel juga semakin lambat, sehingga pada penderita gagal jantung semakin meningkat usia maka semakin tinggi pula tingkat mortalitas.

2.2.4.6 Sepsis

Sepsis adalah respon inflamasi sistemik yang diikuti infeksi bakteri. Disfungsi kardial adalah komplikasi dari sepsis yang mempengaruhi tingkat mortalitas dan morbiditas penderita. Mediator inflamasi IL-1, IL-8, dan *Tumor Necrotizing Factor* akan meningkat selama syok septik dan berhubungan dengan produksi nitrit oksida dan ketidakseimbangan kalsium. Penurunan sinyal β adrenergik memicu penurunan kontraktilitas kardial dan juga sepsis. Sehingga sepsis memiliki hubungan dengan disfungsi kardial termasuk gagal jantung, peningkatan inflamasi, penurunan energi, dan penurunan respon sinyal di jantung yang mengakibatkan kejadian mortalitas menjadi meningkat dibanding dengan pasien dengan gagal jantung biasa.⁵⁴

2.2.4.7 Chronic Kidney Disease Stage V

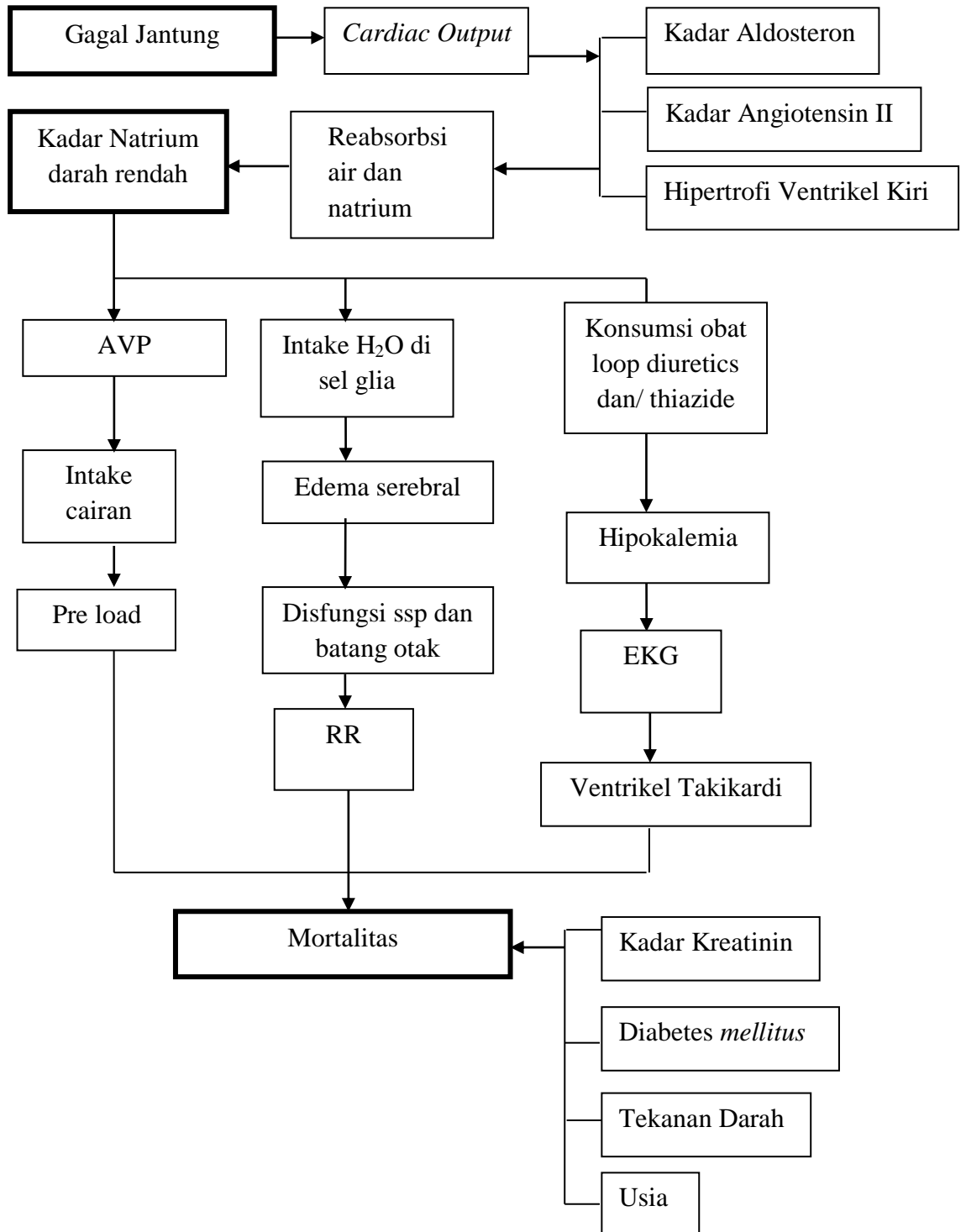
Selama satu dekade, komunitas kesehatan seluruh dunia telah meningkatkan kewaspadaan bahwa CKD adalah faktor risiko yang independen dan kuat untuk penyakit kardiovaskular. Gagal jantung merupakan komplikasi dari pasien CKD. Menurut Studi *Atherosclerosis Risk Communities* (ARIC), insiden gagal jantung lebih tinggi terjadi pada GFR $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ dibandingkan dengan GFR $\geq 90\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$. Abnormalitas struktur dan fungsi ventrikel kiri sering terjadi pada CKD. Hipertrofi miokardium berhubungan dengan reduksi densitas kapiler yang mengakibatkan ketidakseimbangan kebutuhan dan suplai oksigen sehingga dapat terjadi iskemia. Iskemia memicu sel apoptosis kemudian terjadi akumulasi kolagen dan matriks ekstraseluler sehingga mengakibatkan fibrosis intersisial, kekakuan ventrikel kiri, penurunan pengisian

ventrikel kiri, gangguan pengisian diastolik, dan disfungsi diastolik. Selain itu, fibrosis miokardium dapat memperburuk iskemia oleh karena penurunan densitas kapiler dan pengembalian koroner yang mengakibatkan meningkatnya risiko aritmia ventricular dan kematian mendadak. Sehingga semakin rendah GFR atau semakin tinggi *stage* CKD maka semakin tinggi pula tingkat mortalitas pasien. Oleh karena itu, pada CKD *stage* V dengan GFR 15 ml/menit tingkat mortalitasnya meningkat dibandingkan dengan pasien gagal jantung biasa atau gagal jantung dengan CKD *stage* ≤ 4 .⁵⁵

2.2.4.8 Penyakit Jantung Bawaan

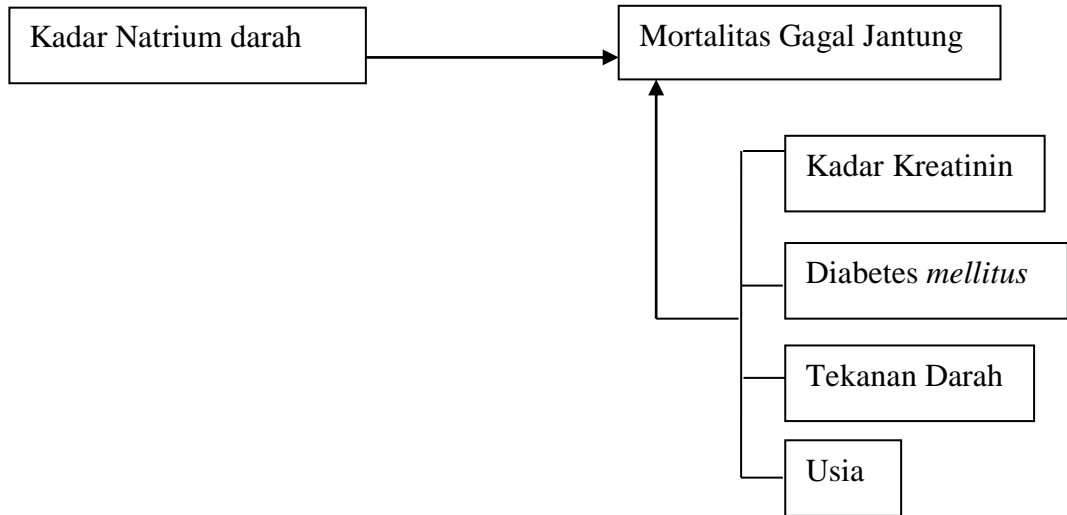
Pada penyakit gagal jantung dengan kelainan jantung sejak lahir mekanisme hiponatremia yang terjadi berbeda dengan penyakit gagal jantung tanpa kelainan jantung bawaan. Mekanisme hiponatremia bukan karena aktivasi neurohormonal saja tetapi juga karena kelainan dari struktural jantung. Populasi terbanyak gagal jantung dengan hiponatremi pada kelainan jantung bawaan adalah sindrom eisenmenger dengan presentasi 51,3% kemudian diikuti dengan pasien dengan kelainan bawaan *transposition great arteries* sebesar 25%. Patogenesis hiponatremia pada kelainan jantung bawaan hampir sama dengan gagal jantung pada umumnya. Pasien dengan *Transposition Great Arteries* dan sindrom eisenmenger memiliki tingkat tertinggi hiponatremia dan berhubungan dengan keparahan reduksi sistem CO melalui mekanisme patofisiologi yang berbeda. Sehingga pada pasien dengan kelainan jantung bawaan yang mengalami gagal jantung dengan hiponatremia tingkat mortalitasnya menjadi lebih tinggi daripada gagal jantung dengan hiponatremia saja.¹¹

2.3 Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka Teori

2.4 Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

2.5 Hipotesis

Hiponatremia memiliki hubungan dengan kejadian mortalitas pada pasien gagal jantung di RSUP dr. Kariadi Semarang.