HUBUNGAN HIPONATREMIA DENGAN MORTALITAS PADA GAGAL JANTUNG PASIEN RAWAT INAP

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

CHINTYA EKA ARUSYAH PUTRI
NIM: 030001900031

UNIVERSITAS TRISAKTI
FAKULTAS KEDOKTERAN
JAKARTA, JUNI 2025

Bidang Ilmu : Biomedik Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN HIPONATREMIA DENGAN MORTALITAS PADA GAGAL JANTUNG PASIEN RAWAT INAP

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

CHINTYA EKA ARUSYAH PUTRI
NIM: 030001900031

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI
FAKULTAS KEDOKTERAN
JAKARTA, JUNI 2025

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

HUBUNGAN HIPONATREMIA DENGAN MORTALITAS PADA GAGAL JANTUNG PASIEN RAWAT INAP

CHINTYA EKA ARUSYAH PUTRI

NIM: 030001900031

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Senin, Tanggal 30 Juni 2025

Pembimbing

dr. Donna Adriani K. M, M.Biomed, AIFO
NIK: 3427/USAKTI

PENGESAHAN PROPPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN HIPONATREMIA DENGAN MORTALITAS PADA GAGAL JANTUNG PASIEN RAWAT INAP

CHINTYA EKA ARUSYAH PUTRI

NIM: 030001900031

Telah diuji dan disahkan di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Senin, Tanggal 30 Juni 2025

Ketua Penguji

Nama : ....

NIK : .....

Anggota Penguji I

Nama : ....

NIK : .....

Anggota Penguji II

Nama : ....

NIK : .....

Jakarta, ...2025

Dekan

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Dr.dr.Yenny,Sp.FK.

NIK:2613/USAKTI

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga proposal skripsi ini dapat disusun sebagai langkah awal dalam penelitian yang akan dilakukan.

Saya menyampaikan terima kasih kepada dosen pembimbing yang telah memberikan arahan, wawasan, dan dukungan dalam penyusunan proposal ini. Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti atas ilmu dan bimbingan yang diberikan selama masa studi.

Kepada keluarga tercinta, yang senantiasa memberikan doa dan dukungan moral, serta sahabat dan rekan-rekan yang turut memberikan motivasi serta masukan berharga, saya haturkan rasa terima kasih yang mendalam.

Semoga proposal ini menjadi awal yang baik bagi penelitian yang akan dilakukan dan dapat memberikan manfaat bagi dunia akademik dan ilmu kedokteran.

Jakarta, 17 Juni 2025

Chintya Eka Arusyah Putri

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga proposal skripsi berjudul "**Hubungan Hiponatremia dengan Mortalitas pada Pasien Gagal Jantung Rawat Inap**" dapat diselesaikan sebagai syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

Penelitian ini dilatarbelakangi oleh tingginya angka mortalitas pada pasien gagal jantung serta pentingnya memahami kadar natrium sebagai faktor prognostik. Tujuan penelitian adalah mencegah mortalitas melalui pemahaman hubungan antara hiponatremia dan kematian pasien gagal jantung rawat inap.

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memperkaya literatur medis, menjadi rujukan dalam pengambilan keputusan klinis berbasis bukti, serta berkontribusi pada peningkatan kualitas perawatan pasien. Penulis menyadari adanya keterbatasan dalam penelitian ini dan terbuka terhadap kritik serta saran yang membangun demi perbaikan di masa mendatang. Semoga skripsi ini memberikan manfaat bagi dunia kedokteran.

Jakarta, 17 Juni 2025

Chintya Eka Arusyah Putri

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL ..... **i**
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING ..... **iii**
HALAMAN PENGESAHAN TIM PENGUJI DAN DEKAN ..... **iv**
HALAMAN UCAPAN TERIMAKASIH ..... **v**
KATA PENGANTAR ..... **vi**
DAFTAR ISI ..... **vii**
DAFTAR TABEL ..... **ix**
DAFTAR GAMBAR ..... **x**
DAFTAR LAMPIRAN ..... **xi**
DAFTAR ARTI SINGKATAN ..... **xii**
BAB I PENDAHULUAN **1**
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 2
1.3 Tujuan 2
1.3.1 Tujuan umum 2
1.3.2 Tujuan khusus 2
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat 3
1.5.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan 3
1.5.2 Manfaat untuk profesi 3
1.5.3 Manfaat untuk masyarakat 3
BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI ... **4**
2.1 Tinjauan pustaka 4
2.1.1 Gagal jantung 4
2.1.1.1 Definisi 4
2.1.1.2 Epidemiologi 4
2.1.1.3 Manifestasi klinis 4
2.1.1.4 Klasifikasi 5
2.1.1.5 Mortalitas pada pasien gagal jantung 7
2.1.1.6 Etiologi 8
2.1.1.7 Faktor risiko 9
2.1.1.8 Patofisiologi 11
2.1.1.9 Komplikasi 18
2.1.1.10 Kriteria rawat inap pada pasien gagal jantung 19
2.1.2 Hiponatremia 20
2.1.2.1 Definisi 20
2.1.2.2 Epidemiologi 20
2.1.2.3 Etiologi 20
2.1.2.4 Klasifikasi 22
2.1.2.5 Faktor risiko 22
2.1.3 Hubungan hiponatremia dengan mortalitas pada gagal jantung 24
2.2 Ringkasan Pustaka 26
2.3 Kerangka teori 28

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 29
3.1 Kerangka konsep 29
3.2 Variabel penelitian 29
3.3 Definisi operasional 30

BAB IV METODE 31
4.1 Desain 31
4.2 Lokasi dan waktu 31
4.3 Populasi dan subjek 31
4.3.1 Populasi 31
4.3.1.1 Populasi target 31
4.3.1.2 Populasi terjangkau 31
4.3.2 Subjek 31
4.3.2.1 Kriteria pemilihan subjek 31
4.3.2.2 Perhitungan jumlah subjek 32
4.4 Bahan dan instrumen 33
4.5 Analisis statistik 33
4.6 Alur kerja penelitian 34
4.7 Etika penelitian 34
4.8 Penjadwalan penelitian 35

DAFTAR PUSTAKA 36
LAMPIRAN 42

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ringkasan pustaka 26
Tabel 2. Definisi operasional 30
Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian 35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi gagal jantung 18
Gambar 2. Kerangka teori 28
Gambar 3. Kerangka konsep 29
Gambar 4. Alur kerja penelitian 34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dummytable distribusi karakteristik pasien gagal jantung 42
Lampiran 2. Dummytable hubungan karakteristik sosiodemografik dengan mortalitas pada pasien gagal jantung rawat inap.....43

DAFTAR ARTI SINGKATAN

ACC = *The american college of cardiology*
ACE = *Angiotensin-converting enzyme*
ACTH = *Adrenocorticotropic hormone*
ADH = *Antidiuretic hormone*
AHA = *American heart association*
ANP = *A-type natriuretic peptide*
ARBs = *Angiotensin receptor blockers*
AVP = *Arginin vasopresin*
BNP = *B-type natriuretic peptide*
ET-1 = *Endotelin-1*
HFpEF = *Heart failure with preserved ejection fraction*
HFrEF = *Heart failure with reduced ejection fraction*
HRV = *Heart rate variability*
K^+ = Kalium
Na^+ = Natrium
NACL = Natrium klorida
NADPH = *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*
NHLBI = *National heart, lung, and blood institute*
NO = Nitric oxide
NYHA = *New york heart association*
PND = *Paroxysmal nocturnal dyspnea*
PNPK = Pedoman nasional pelayanan kedokteran
RAAS = *Renin-angiotensin-aldosterone system*
RAS = *Renin-angiotensin system*
Riskesdas = Riset kesehatan dasar
SIADH = *Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*
SNS = *Sympathetic nervous system*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Gagal jantung merupakan sindrom klinis, bukan diagnosis tunggal, yang ditandai oleh gejala dan tanda khas akibat kelainan struktur dan/atau fungsi jantung, menurut *Universal Definition of Heart Failure*, kondisi ini disertai peningkatan peptida natriuretik dan/atau bukti kongesti paru atau sistemik.[1] Kondisi ini dapat berasal dari disfungsi sistolik maupun diastolik dan berdampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien.[2] Gagal jantung menjadi penyebab utama rawat inap pada lansia dan berkontribusi terhadap tingginya angka mortalitas secara global.[2] Di Indonesia, Riskesdas 2018 melaporkan prevalensi gagal jantung sebesar 1,5% atau 1.017.290 kasus tersebar di 34 provinsi.[4] Sementara itu, studi Reyes EB, et al. (2016) menunjukkan angka kematian 17% dalam 30 hari pasca rawat inap, tertinggi di Asia.[5]

Salah satu faktor penting yang memengaruhi prognosis pada pasien gagal jantung adalah gangguan elektrolit, terutama hiponatremia, yaitu kadar natrium serum <135 mEq/L.[6] Kondisi ini mencerminkan tidak hanya ketidakseimbangan cairan, tetapi juga aktivasi neurohormonal kompleks serta keparahan penyakit.[7] Hiponatremia disebabkan oleh disregulasi neurohormonal, seperti peningkatan sekresi arginin vasopresin (AVP), aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), dan stimulasi rasa haus oleh angiotensin II, yang mendorong retensi cairan dan hiponatremia dilusional.[7] Penurunan curah jantung memicu aktivasi kompensasi seperti RAAS dan AVP, yang meskipun terjadi pada kondisi osmolalitas rendah, tetap menyebabkan reabsorpsi air di tubulus kolektivus dan memperparah hemodilusi natrium.[7] Respons maladaptif ini memperburuk kongesti dan berkorelasi erat dengan peningkatan mortalitas jangka panjang.[7]

Beberapa studi didapatkan hasil hubungan signifikan antara hiponatremia dan peningkatan risiko mortalitas pada pasien gagal jantung. Penelitian oleh Vitasari V, *et al*. (2017) di RSUP Dr. Kariadi Semarang menggunakan desain kohort retrospektif dan didapatkan hasil hubungan bermakna secara statistik antara hiponatremia dan mortalitas, dengan nilai p sebesar 0,009 dan 0,017 ($p < 0,05$),

menunjukkan bahwa pasien dengan hiponatremia memiliki risiko kematian lebih tinggi selama perawatan.[8] Namun, hasil berbeda ditemukan dalam studi Fu Z, *et al*. (2023), yang tidak didapatkan hasil interaksi signifikan antara hiponatremia, hipokloremia, maupun rasio natrium terhadap klorida dengan risiko kematian selama 12 bulan pengamatan (P interaksi > 0,05).[9] Temuan ini mengindikasikan bahwa rasio Na/Cl tidak selalu berkorelasi dengan mortalitas pada semua populasi pasien gagal jantung.[9]

Penelitian ini dilakukan karena hiponatremia sering ditemukan pada pasien gagal jantung rawat inap dan diduga berperan dalam memperburuk luaran klinis, termasuk meningkatkan risiko kematian. Meskipun demikian, informasi terkait hubungan antara hiponatremia dan mortalitas di kalangan pasien gagal jantung masih terbatas, terutama di fasilitas pelayanan kesehatan tempat penelitian dilakukan. Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk mengkaji hubungan tersebut.

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat hubungan hiponatremia dengan mortalitas pada gagal jantung pasien rawat inap?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Untuk menurunkan angka mortalitas pada pasien rawat inap gagal jantung dengan menentukan hubungan hiponatremia dengan mortalitas pada gagal jantung pasien rawat inap.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik demografis (usia, jenis kelamin, dan tingkat pendidikan) pada gagal jantung pasien rawat inap,
2. Untuk mengetahui pravalensi hiponatremia dan angka mortalitas pada gagal jantung pasien rawat inap,
3. Untuk menentukan hubungan hiponatremia dengan mortalitas pada gagal jantung pasien rawat inap.

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan hiponatremia dengan mortalitas pada gagal jantung pasien rawat inap.

1.5 Manfaat

1.5.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi mengenai peran hiponatremia sebagai faktor prognostik dalam manajemen klinis pasien gagal jantung, khususnya pada populasi pasien rawat inaphh

1.5.2 Manfaat untuk profesi

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi berbasis data sehingga dapat membantu para sejawat dokter dan petugas profesional kesehatan lainnya bahwa hiponatremia dapat menjadi salah satu klinis untuk menentukan progosis dan manejemen klinis yang lebih tepat pada pasien gagal jantung

1.5.3 Manfaat untuk masyarakat

Penelitian ini diharapkan khususnya untuk pasien dan keluarga pasien dengan gagal jantung, dapat memperoleh manfaat dari peningkatan kualitas perawatan rumah sakit yang berbasis bukti, sehingga diharapkan menurunkan angka kematian dan meningkatkan harapan hidup penderita.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan pustaka

2.1.1 Gagal jantung

2.1.1.1 Definisi

Gagal jantung bukan merupakan suatu diagnosis patologis tunggal. Berdasarkan *Universal Definition of Heart Failure*, sindrom ini ditandai oleh gejala dan tanda khas yang timbul akibat kelainan struktur dan/atau fungsi jantung, yang disertai peningkatan kadar peptida natriuretik dan/atau adanya bukti objektif kongesti paru maupun sistemik. Kondisi ini dapat disebabkan oleh gangguan fungsi sistolik, diastolik, atau keduanya, dan memiliki dampak yang signifikan terhadap morbiditas, mortalitas, serta kualitas hidup pasien.[1,2]

2.1.1.2 Epidemiologi

Data global berdasarkan laporan *American Heart Association* (AHA), pada tahun 2019 diperkirakan terdapat sekitar 15 juta individu yang mengalami gejala gagal jantung secara global, dan angka ini diproyeksikan meningkat menjadi 23,6 juta pada tahun 2030.[3] Di Indonesia, menurut Riskesdas tahun 2018 prevalensi gagal jantung di Indonesia mencapai 1,5% dengan total keseluruhan 1.017.290 kasus dari 34 provinsi.[4]

2.1.1.3 Manifestasi klinis

Manifestasi klinis gagal jantung terdiri dari gejala dan tanda yang dapat diklasifikasikan sebagai tipikal dan kurang tipikal. Gejala tipikal meliputi sesak napas, *ortopneu*, *paroxysmal nocturnal dyspnea* (PND), penurunan toleransi aktivitas, mudah lelah, serta adanya pembengkakan pada pergelangan kaki atau bagian tubuh lainnya, termasuk *bendopnea*.[10] Sementara itu, gejala yang kurang tipikal mencakup batuk malam hari, mengi, kembung, penurunan nafsu makan, kebingungan terutama pada pasien usia lanjut, depresi, palpitasi, pusing, hingga pingsan.[19]

Tanda-tanda klinis gagal jantung juga terbagi menjadi spesifik dan kurang spesifik. Tanda spesifik meliputi peningkatan tekanan vena jugularis, refluks hepatojugular, bunyi jantung tambahan seperti S3 (irama gallop), perpindahan

apeks jantung ke lateral, serta respirasi *Cheyne-Stokes* pada fase lanjut gagal jantung.[10] Tanda kurang spesifik dapat berupa edema perifer, krepitasi pulmonal, perubahan berat badan yang signifikan (baik peningkatan maupun penurunan), *kaheksia*, murmur jantung, efusi pleura, takikardia, nadi tidak teratur, *takipnea*, hepatomegali, asites, ekstremitas dingin, oliguria, serta tekanan nadi yang sempit.[10] Gejala dan tanda ini penting untuk dikenali secara klinis guna menunjang diagnosis dan evaluasi tingkat keparahan gagal jantung.

2.1.1.4 Klasifikasi

Gagal jantung dapat dibagi menjadi dua jenis utama berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri (EF):

1. Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Tereduksi (HFrEF): Ditandai dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri <40%, yang mengarah pada gangguan kontraktilitas jantung.[11]
2. Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Terjaga (HFpEF): Terkait dengan disfungsi diastolik, di mana ventrikel kiri tidak dapat mengisi dengan efisien meskipun kontraktilitasnya masih terjaga.[10]

Terdapat dua pendekatan yang digunakan dalam mengklasifikasikan pasien dengan gagal jantung. Pendekatan berdasarkan tingkat keparahan menurut *The American College of Cardiology* dan *American Heart Association* (ACC/AHA) menitikberatkan pada aspek progresivitas penyakit, dengan fokus pada proses perkembangan dari tahap awal risiko hingga manifestasi klinis gagal jantung yang menetap.[12] Klasifikasi ACC/AHA membagi gagal jantung menjadi empat tahap (A-D) yang mencerminkan progresivitas penyakit dari risiko awal hingga kondisi lanjut sebagai berikut:[12]

- Stadium A : pasien berisiko tinggi mengalami gagal jantung tetapi belum menunjukkan kelainan struktural atau gejala. Faktor risiko termasuk hipertensi, penyakit kardiovaskular aterosklerotik, diabetes, sindrom metabolik, obesitas, paparan agen kardiotoksik, varian genetik atau kardiomiopati, atau riwayat keluarga kardiomiopati.

- Stadium B (*pre*-gagal jantung) : pasien tanpa gejala atau tanda gejala jantung tetapi memiliki bukti kelainan struktural jantung dan gejala jantung saat ini atau sebelumnya.
- Stadium C (gagal jantung simptomatik) : pasien dengan kelainan struktural jantung dan gejala gagal jantung saat ini atau sebelumnya.
- Stadium D (gagal jantung lanjut) : pasien dengan gejala gagal jantung yang parah yang mengganggu aktivitas sehari-hari dan memerlukan intervensi khusus, seperti transplantasi jantung atau dukungan sirkulasi mekanis, meskipun telah menerima terapi medis yang optimal.

Sistem ACC/AHA bersifat unidireksional, setelah pasien mencapai stadium tertentu mereka tidak dapat kembali ke stadium sebelumnya meskipun gejala membaik.[12]

Sementara itu, klasifikasi fungsional dari *New York Heart Association* (NYHA) berfokus pada kapasitas toleransi aktivitas fisik pada individu yang telah terdiagnosis gagal jantung.[13] Klasifikasi ini secara luas digunakan untuk mengevaluasi pasien yang berada pada stadium C dan D menurut sistem ACC/AHA, serta memberikan informasi tambahan mengenai status fungsional pasien secara klinis. Sistem ini bersifat dinamis, sehingga kelas fungsional pasien dapat mengalami perubahan dari waktu ke waktu tergantung pada respons terhadap terapi yang diberikan. NYHA membagi kondisi pasien ke dalam empat kelas fungsional sebagai berikut:[13]

- Kelas I : tidak ada keterbatasan aktivitas fisik. Aktivitas biasa tidak menyebabkan gejala gagal jantung.
- Kelas II : terdapat keterbatasan ringan dalam aktivitas fisik. Nyaman saat beristirahat, tetapi aktivitas fisik normal menyebabkan gejala gagal jantung.
- Kelas III : terdapat keterbatasan yang nyata dalam aktivitas fisik. Nyaman saat beristirahan, tetapi aktivitas dibawah normal menyebabkan gejala gagal ginjal.
- Kelas IV : tidak dapat melakukan segala aktivitas fisik tanpa gejala gagal jantung atau gejala gagal jantung bahkan saat istirahat. Ketidaknyamanan meningkat dengan aktivitas fisik apapun.

2.1.1.5 Mortalitas pada pasien gagal jantung

Mortalitas dalam konteks gagal jantung merujuk pada angka kematian yang terjadi akibat komplikasi atau progresivitas dari kondisi gagal jantung itu sendiri.[14] Mortalitas dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori utama, yaitu mortalitas rawat inap dan mortalitas jangka panjang.[14] Mortalitas rawat inap menggambarkan kematian yang terjadi selama pasien menjalani perawatan di rumah sakit akibat dekompensasi akut atau komplikasi lainnya.[14] Sementara itu, mortalitas jangka panjang mencerminkan angka kematian yang terjadi dalam jangka waktu berbulan-bulan hingga bertahun-tahun pasca diagnosis atau episode akut gagal jantung.[14] Tingginya angka mortalitas ini menunjukkan bahwa gagal jantung bukan hanya masalah fungsional jantung, tetapi juga sindrom sistemik yang kompleks dan progresif.[14]

Secara global, Pada tahun 2019 menurut NHLBI, Jumlah penyebab utama kematian yang disebabkan oleh gagal jantung adalah 52,8% atau sebesar 86.177 kematian (40.101 laki-laki dan 46.076 perempuan) data ini lebih tinggi dibandingkan pada tahun 2009 sebesar 56.410 kematian.[3] Di Indonesia angka mortalitas pasca rawat inap pada pasien gagal jantung cenderung lebih tinggi berdasarkan data dari studi penelitian tahun 2016 oleh Reyes EB *et al*, dilaporkan bahwa angka kematian akibat gagal jantung di Indonesia mencapai 17% dalam 30 hari setelah perawatan rumah sakit, yang merupakan salah satu yang tertinggi di Asia.[5]

Beberapa faktor klinis meningkatkan risiko mortalitas pada pasien gagal jantung, seperti usia lanjut, fraksi ejeksi rendah, dan diabetes melitus merupakan faktor risiko utama mortalitas pada pasien gagal jantung karena berkaitan dengan penurunan cadangan fisiologis, disfungsi ventrikel, dan kerusakan vaskular progresif.[11,12,25] Komorbiditas seperti PPOK dan aritmia jantung memperberat beban jantung dan mengganggu perfusi organ vital, sehingga meningkatkan angka kematian.[14,24,33] Sementara itu, kadar NT-proBNP atau BNP yang tinggi mencerminkan tekanan dinding ventrikel yang meningkat dan overload volume, yang erat kaitannya dengan prognosis buruk.[12,32,34]

2.1.1.6 Etiologi

Etiologi gagal jantung sangat beragam dan melibatkan berbagai kondisi yang melibatkan berbagai faktor yang menyebabkan kerusakan struktural maupun fungsional pada jantung.

a. Penyakit Jantung Koroner dan Iskemik

Penyakit jantung koroner merupakan penyebab utama gagal jantung pada dewasa, dengan prevalensi mencapai 60-75% dari kasus gagal jantung.[15] Iskemia miokard akut maupun kronis menyebabkan kerusakan otot jantung (miokardium), yang mengurangi kemampuan kontraktilitas ventrikel dan menurunkan curah jantung.[15-17] Infark miokard akut dapat menyebabkan gagal pompa jantung secara langsung dan komplikasi mekanik seperti ruptur otot papilari, defek septum ventrikel, atau tamponade yang memperberat gagal jantung.[16,17]

b. Hipertensi

Hipertensi kronik menyebabkan peningkatan resistensi vaskuler perifer sehingga ventrikel kiri harus bekerja lebih keras untuk mengatasi tekanan tinggi tersebut.[15] Akibatnya terjadi hipertrofi ventrikel kiri yang lama-kelamaan mengalami disfungsi diastolik dan sistolik, yang berkontribusi pada gagal jantung.[18] Hipertensi juga merupakan faktor risiko utama terjadinya penyakit jantung koroner dan kardiomiopati hipertrofi.[18]

c. Penyakit Katup Jantung

Kelainan katup seperti stenosis aorta, regurgitasi mitral, dan stenosis mitral menyebabkan beban volume atau tekanan berlebih pada ventrikel, yang lama-kelamaan dapat menyebabkan gagal jantung.[15] Penyakit katup sering ditemukan pada lansia dan dapat mempercepat progresivitas gagal jantung.[15]

d. Kardiomiopati

Kardiomiopati merupakan sekumpulan kelainan pada otot jantung yang sering berakhir dengan gagal jantung, baik akibat gangguan fungsi sistolik maupun diastolik.[19] Berdasarkan bentuk perubahan anatomi, kardiomiopati dapat dibagi menjadi tiga jenis utama, yaitu kardiomiopati dilatasi, hipertrofi, dan restriktif.[20] Kardiomiopati dilatasi, hipertrofi, dan restriktif dapat mengganggu fungsi pompa jantung.[19] Kardiomiopati dilatasi ditandai dengan pelebaran

ventrikel dan gangguan fungsi sistolik, merupakan penyebab utama gagal jantung dewasa, sedangkan kardiomiopati hipertrofi dan restriktif masing-masing menyebabkan penebalan dan kekakuan miokard yang mengganggu pengisian ventrikel dan fungsi diastolik.[19,20]

e. Penyebab lain dan Faktor Risiko

- Infeksi miokarditis, baik virus maupun bakteri, dapat menyebabkan kerusakan miokardium dan gagal jantung.[21]
- Gangguan metabolik seperti diabetes mellitus, obesitas, dan hiperlipidemia juga berperan dalam patogenesis gagal jantung dengan mempercepat aterosklerosis dan disfungsi jantung.[22]
- Faktor genetik dan riwayat keluarga meningkatkan risiko gagal jantung melalui mutasi genetik yang mempengaruhi struktur dan fungsi jantung.[23]
- Penyakit lain seperti anemia kronik, hipertiroidisme, dan defisiensi nutrisi (misalnya tiamin) dapat menyebabkan gagal jantung tipe high output.[15]

2.1.1.7 Faktor risiko

Penyakit gagal jantung berbagai faktor risiko yang dapat bersifat kardiovaskular maupun nonkardiovaskular. Beberapa faktor risiko utama yang berperan dalam perkembangan gagal jantung antara lain meliputi:[24-26]

1. Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor risiko utama untuk gagal jantung, terutama tipe dengan fraksi ejeksi terjaga (HFpEF). Hipertensi berkontribusi terhadap perkembangan penyakit arteri koroner dan gagal jantung. Kondisi ini sering tidak terdeteksi hingga menimbulkan komplikasi serius. Hipertensi kronis menyebabkan peningkatan beban kerja jantung dan kebutuhan oksigen miokardium yang berkelanjutan. Semakin lama hipertensi tidak terkontrol, semakin besar risiko terjadinya *remodeling* ventrikel dan gagal jantung. Oleh karena itu, hipertensi jangka panjang menjadi faktor kritis dalam patogenesis gagal jantung.[24]

2. Usia

Proses penuaan normal berdampak pada perubahan struktural dan fungsional jantung serta pembuluh darah. Penuaan menyebabkan peningkatan kekakuan dan penebalan dinding arteri, terutama akibat degradasi serat elastin pada media arteri

dan perkembangan aterosklerosis. Akumulasi perubahan ini meningkatkan resistensi vaskular dan beban kerja jantung, sehingga secara signifikan menaikkan risiko gagal jantung seiring bertambahnya usia, terutama pada individu di atas 40 tahun.[24]

3. Merokok

Merokok adalah faktor risiko yang signifikan untuk penyakit arteri koroner dan gagal jantung. Paparan karbon monoksida dan nikotin dalam rokok menyebabkan vasokonstriksi melalui pelepasan katekolamin, meningkatkan tekanan darah dan resistensi vaskular. Selain itu, merokok meningkatkan adhesi trombosit dan pembentukan trombus, yang memperburuk kerusakan vaskular dan mempercepat proses aterosklerosis. Kebiasaan ini secara langsung berkontribusi pada peningkatan kejadian gagal jantung.[24]

4. Riwayat keluarga

Faktor genetik memiliki peran penting dalam predisposisi terhadap penyakit kardiovaskular, termasuk gagal jantung. Riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskular meningkatkan kemungkinan seseorang mengalami aterosklerosis dan gangguan vaskular lainnya. Selain genetika, faktor lingkungan dan gaya hidup keluarga seperti pola makan tidak sehat dan kebiasaan merokok turut memperkuat risiko ini. Interaksi antara faktor herediter dan lingkungan menjadikan riwayat keluarga sebagai indikator penting dalam penilaian risiko gagal jantung.[24]

5. Jenis kelamin

Perbedaan biologis antara laki-laki dan perempuan memengaruhi risiko gagal jantung. Wanita pra-menopause cenderung memiliki proteksi alami terhadap penyakit kardiovaskular, yang diperkirakan terkait dengan efek vasoprotektif hormon estrogen. Estrogen diketahui dapat menurunkan kadar kolesterol darah dan memperbaiki fungsi endotel, sehingga mengurangi risiko aterosklerosis dan gagal jantung. Namun, setelah menopause, risiko wanita mendekati risiko laki-laki. Sebaliknya, pria memiliki risiko lebih tinggi mengalami gagal jantung, yang juga dapat dipengaruhi oleh faktor hormonal dan gaya hidup.[24]

6. Diabetes melitus

Diabetes mellitus juga merupakan faktor risiko penting dalam patogenesis gagal jantung. Hiperglikemia kronis menyebabkan disfungsi endotel, stres oksidatif, dan inflamasi yang memicu *remodeling* miokardial. Selain itu, diabetes meningkatkan risiko penyakit arteri koroner, yang merupakan penyebab utama gagal jantung. Kondisi ini memperburuk fungsi jantung dan mempercepat perkembangan gagal jantung.[25]

7. Obesites

Obesitas menimbulkan beban hemodinamik berlebih pada jantung akibat volume darah yang meningkat dan resistensi vaskular. Kondisi ini berkontribusi pada hipertrofi ventrikel kiri dan disfungsi diastolik. Obesitas juga terkait dengan inflamasi sistemik yang mempercepat kerusakan jaringan jantung dan meningkatkan risiko gagal jantung, terutama tipe dengan fraksi ejeksi terjaga.[26]

2.1.1.8 Patofisiologi

Gagal jantung merupakan kondisi kompleks yang dapat terjadi setelah terjadinya kerusakan pada miosit dan sitoskeleton miokard, baik secara akut (dalam hitungan hari hingga minggu) maupun kronik (dalam hitungan bulan hingga tahun). Salah satu mekanisme utama yang mendasari progresivitas gagal jantung, khususnya disfungsi sistolik ventrikel kiri, adalah proses *remodeling* ventrikel. Proses ini melibatkan perubahan struktural dan fungsional pada ventrikel kiri dan kanan sebagai respons terhadap kehilangan miosit serta gangguan adaptasi dari miosit yang tersisa.[27,28]

Remodeling ventrikel dipicu oleh dua mekanisme utama. Pertama, kerusakan miokard yang bersifat akut, seperti infark miokard. Kedua, mekanisme lokal dan sistemik yang berperan dalam progresivitas gagal jantung. Mekanisme lokal melibatkan jalur otonom dan adaptasi molekuler seperti apoptosis, sedangkan mekanisme sistemik melibatkan aktivasi jalur neurohormonal akibat penurunan fungsi sistolik ventrikel.[27,28] Berikut adalah mekanisme patofisiologis yang terlibat

1. Aktivasi dari sistem saraf simpatis (SNS)

Respons fisiologis tubuh terhadap perubahan hemodinamik pada kondisi gagal jantung bersifat kompleks dan melibatkan aktivasi berbagai sistem neurohumoral. Aktivasi sistem saraf simpatis merupakan salah satu respons

kompensatorik paling awal yang muncul sebagai upaya mempertahankan curah jantung dan perfusi organ vital. Penurunan curah jantung akan dideteksi oleh baroreseptor yang berada di sinus karotis dan arkus aorta, yang kemudian mengirimkan sinyal ke pusat vasomotor di medula oblongata untuk meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatis. Aktivasi ini ditandai dengan pelepasan norepinefrin dari ujung saraf simpatis perifer dan stimulasi medula adrenal untuk melepaskan epinefrin ke dalam sirkulasi sistemik.[27-29]

Peningkatan kadar katekolamin (norepinefrin dan epinefrin) menghasilkan sejumlah efek fisiologis, antara lain peningkatan frekuensi denyut jantung (efek kronotropik), peningkatan kontraktilitas miokardium (efek inotropik), serta vasokonstriksi sistemik yang bertujuan untuk mempertahankan tekanan darah dan aliran darah ke organ-organ vital. Respons ini bersifat adaptif pada fase awal gagal jantung karena mampu menjaga tekanan perfusi jaringan. Selain itu, pengurangan tonus parasimpatis yang menyertai peningkatan tonus simpatis juga mengakibatkan penurunan variabilitas denyut jantung (*heart rate variability*/HRV), yang mencerminkan gangguan regulasi otonom pada pasien gagal jantung.[27-29]

Namun demikian, aktivasi sistem saraf simpatis yang terjadi secara persisten akan menjadi maladaptif dan berkontribusi terhadap progresivitas penyakit. Stimulasi beta-adrenergik yang berkelanjutan menyebabkan desensitisasi dan *downregulasi* reseptor β1-adrenergik pada sel miokard, sehingga mengurangi efektivitas respons kontraktil jantung terhadap stres fisiologis. Vasokonstriksi sistemik kronik juga meningkatkan *afterload* (beban tekanan yang harus diatasi ventrikel selama sistol), sehingga memperberat kerja jantung. Selain itu, aktivasi simpatis kronik diketahui berperan dalam terjadinya *remodeling* ventrikel kiri, peningkatan risiko aritmia ventrikel yang mengancam jiwa, serta peningkatan apoptosis (kematian sel terprogram) miosit, yang secara keseluruhan memperburuk disfungsi jantung dan meningkatkan mortalitas.[27-29]

2. *Ventrikular remodeling*

Sebagai respons terhadap peningkatan *preload* yang disebabkan oleh peningkatan volume cairan ekstraseluler dan *venous return* serta *afterload* akibat konstriksi arteri, jantung akan mengaktifkan mekanisme kompensasi untuk

mempertahankan tekanan sistolik dalam batas fisiologis. Adaptasi ini terutama melibatkan hipertrofi ventrikel, yang dapat bersifat konsentrik maupun eksentrik tergantung pada jenis beban hemodinamik yang dominan. Beban tekanan berlebih (*pressure overload*) umumnya menghasilkan hipertrofi konsentrik, yang ditandai dengan replikasi paralel miofibril dan penebalan individual miosit. Sebaliknya, beban volume berlebih (*volume overload*) memicu hipertrofi eksentrik melalui elongasi miosit dan replikasi sarkomer secara seri. Kedua proses ini dikendalikan oleh jalur pensinyalan molekuler yang berbeda, mencerminkan perbedaan adaptasi biologis di tingkat seluler.[30]

Proses remodeling ventrikel yang terjadi sebagai bagian dari kompensasi menyebabkan perubahan struktural dan fungsional jantung, termasuk perubahan ukuran dan bentuk ventrikel, ketebalan dinding, serta kemampuan kontraksi. Adaptasi ini bersifat sementara; meskipun fungsi pompa dapat dipertahankan dalam jangka pendek, beban kerja yang berkelanjutan akan menyebabkan penurunan fungsi ventrikel secara progresif. Dilatasi ventrikel, misalnya, dapat menyebabkan peregangan anulus katup mitral dan berujung pada regurgitasi mitral fungsional. Hal ini meningkatkan tekanan intraventrikular dan memperburuk disfungsi miokard yang sudah ada, menciptakan lingkaran setan progresif yang dikenal sebagai *vicious cycle* dalam gagal jantung.[31]

Peningkatan panjang sarkomer akibat dilatasi ventrikel dapat meningkatkan interaksi antara aktin dan miosin, namun hanya sampai titik tertentu. Ketika dilatasi berlanjut, kontraktilitas miokard akan menurun. Pada tahap awal, hal ini ditunjukkan oleh penurunan fungsi isometrik jantung, dan pada tahap lanjut akan disertai penurunan kemampuan menghasilkan gaya kontraksi serta pemendekan serat otot. Akibatnya, fraksi ejeksi dan curah jantung menurun, yang kemudian menyebabkan keterbatasan kemampuan aktivitas fisik.[30]

Pemahaman mengenai mekanisme molekuler dari proses remodeling ini masih terbatas. Beberapa faktor yang diduga berperan termasuk apoptosis dan nekrosis miosit, gangguan dalam mekanisme *excitation-contraction coupling*, serta perubahan komposisi matriks ekstraseluler. Nekrosis miosit lebih sering ditemukan pada kondisi seperti infark miokard, sedangkan pada kardiomiopati atau

miokarditis, peran apoptosis dan remodeling jaringan ikat menjadi lebih dominan.[30,31]

3. Aktivasi sistem renin angiotensin aldosteron

Berbeda dengan aktivasi sistem saraf simpatis yang terjadi lebih awal, aktivasi sistem renin-angiotensin (RAS) cenderung terjadi pada fase yang lebih lanjut dalam perjalanan gagal jantung. Aktivasi ini menjadi lebih signifikan seiring dengan memburuknya fungsi jantung dan penurunan kadar natrium dalam tubuh. Pada pasien gagal jantung, peningkatan komponen plasma dari sistem RAS terjadi sebagai respons terhadap penurunan tekanan perfusi ginjal dan konsentrasi natrium yang rendah. Hal ini berkontribusi pada peningkatan sekresi renin dari aparatus jukstaglomerulus ginjal.[28-30]

Peningkatan kadar renin dimediasi oleh berbagai mekanisme, antara lain penurunan regangan (*stretching*) pada arteriol aferen glomerulus, penurunan pengantaran klorida ke makula densa, serta stimulasi sistem saraf simpatis ginjal. Meskipun sistem saraf simpatis turut berperan dalam stimulasi sekresi renin, regulasi sistem RAS dan simpatis berlangsung secara independen namun sinergis. Aktivasi RAS pada gagal jantung dapat dipicu oleh hipoperfusi ginjal, penurunan kadar natrium filtrat yang mencapai makula densa di tubulus distal, serta peningkatan aktivitas simpatis renal yang memperkuat pelepasan renin. [28-30]

Renin, sebagai enzim utama dalam sistem RAS, mengkatalisis konversi angiotensinogen, suatu prekursor yang disintesis oleh hati, menjadi angiotensin I. Selanjutnya, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II melalui aktivitas *angiotensin-converting enzyme* (ACE), yang terutama ditemukan pada permukaan endotel kapiler paru. Angiotensin II memiliki efek yang sangat poten, berperan dalam meningkatkan tekanan darah serta merangsang reabsorpsi natrium di tubulus ginjal dan sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Selain itu, angiotensin II juga meningkatkan rasa haus (polidipsia) dan retensi cairan, yang secara keseluruhan memperburuk kondisi volume overload pada pasien gagal jantung.[28-30]

Meskipun aktivasi RAS bersifat kompensatorik pada fase awal gagal jantung untuk mempertahankan perfusi organ vital, aktivasi berlebihan sistem ini justru memiliki efek maladaptif. Kelebihan angiotensin II dan aldosteron dapat memicu

fibrosis miokard, hipertrofi ventrikel, serta gangguan fungsi ginjal yang progresif. Oleh karena itu, sistem RAS menjadi target terapi utama pada manajemen gagal jantung, seperti dengan penggunaan ACE inhibitor, *angiotensin receptor blockers* (ARBs), dan antagonis aldosteron.[28-30]

4. Vasopresin

Hormon vasopresin, yang juga dikenal sebagai *antidiuretic hormone* (ADH), merupakan peptida yang disekresikan oleh neurohipofisis dan berperan krusial dalam menjaga keseimbangan cairan tubuh, osmolalitas plasma, volume sirkulasi darah, serta tekanan darah. Vasopresin bekerja dengan berikatan pada tiga jenis reseptor yang tergolong dalam kelompok *G-protein-coupled receptors*, yaitu: V1a (terletak di pembuluh darah dan bertanggung jawab atas vasokonstriksi), V2 (ditemukan di sel-sel tubulus ginjal yang mengatur reabsorpsi air), dan V3 (terdapat di hipofisis anterior yang memengaruhi pelepasan hormon ACTH).[27-29]

Pada gagal ginjal, peningkatan kadar vasopresin merupakan respons kompensatorik terhadap hipovolemia dan penurunan perfusi ginjal. Aktivasi reseptor V2 di ginjal meningkatkan ekspresi *aquaporin-2* di duktus kolektivus, yang menyebabkan reabsorpsi air yang berlebihan dan memperparah retensi cairan. Kondisi ini turut menyumbang pada hipervolemia, hiponatremia dilusional, dan peningkatan tekanan intraglomerular, yang secara progresif memperburuk kerusakan nefron.[27-29]

Selain efek di ginjal, aktivasi reseptor V1a dapat menyebabkan vasokonstriksi sistemik, yang mengurangi aliran darah ke ginjal dan berkontribusi terhadap iskemia ginjal. Sementara itu, peran vasopresin dalam meningkatkan agregasi platelet, merangsang pelepasan faktor koagulasi, dan menstimulasi proliferasi sel juga dapat meningkatkan risiko pembentukan mikrotrombus dan fibrosis interstisial, yang merupakan bagian penting dalam patogenesis gagal ginjal kronik maupun akut.[27-29]

5. *A-type* dan *B-type Natriuretic peptides*

Terdapat dua jenis utama natriuretic peptide yang berperan penting dalam regulasi hemodinamik, yaitu *A-type Natriuretic Peptide* (ANP) dan *B-type Natriuretic Peptide* (BNP). ANP terutama disekresikan oleh atrium jantung,

sedangkan BNP dilepaskan oleh ventrikel, khususnya sebagai respon terhadap peningkatan tekanan dan regangan dinding jantung akibat *overload* volume.[27,30]

Kedua hormon ini memiliki fungsi utama dalam mempertahankan homeostasis natrium dan cairan tubuh. Mekanisme kerja utamanya adalah dengan meningkatkan ekskresi natrium (natriuresis) dan air (diuresis) melalui ginjal. Selain itu, natriuretic peptides juga memiliki efek vasodilator yang signifikan, baik pada arteri maupun vena, sehingga membantu menurunkan beban kerja jantung.[30,31]

Lebih lanjut, ANP dan BNP juga berperan dalam menghambat aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) serta sistem saraf simpatis, yang keduanya diketahui berkontribusi besar terhadap progresivitas gagal jantung. Penurunan aktivitas RAAS dan simpatis ini membantu mengurangi vasokonstriksi, retensi cairan, dan beban tekanan pada jantung. Secara khusus, BNP memiliki bukti ilmiah yang menunjukkan kemampuannya dalam menghambat sekresi vasopresin arginin dan meningkatkan pelepasan endotelin, suatu mediator vasoaktif yang kompleks, sehingga turut mengatur tonus vaskular secara lebih adaptif pada kondisi jantung yang mengalami disfungsi.[27-31]

Dengan demikian, natriuretic peptides tidak hanya berperan sebagai indikator biomarker penting dalam diagnosis dan stratifikasi gagal jantung, tetapi juga berperan langsung dalam regulasi patofisiologis kondisi tersebut.

6. Peranan endotelium, *nitric oxide* dan juga *endotelin-1*

Endotelium vaskular merupakan lapisan sel yang berperan penting dalam menjaga homeostasis sistem kardiovaskular, terutama melalui produksi berbagai mediator vasoaktif. Salah satu mediator utama yang dihasilkan oleh sel endotel adalah nitric oxide (NO), yang berfungsi sebagai vasodilator kuat serta berperan dalam pengaturan tonus vaskular, inhibisi agregasi trombosit, dan penekanan proliferasi otot polos vaskular.[32]

Disfungsi endotelial yang ditandai oleh penurunan produksi dan bioavailabilitas NO merupakan fenomena yang umum terjadi seiring proses penuaan dan juga sebagai akibat dari berbagai kondisi patologis kronis, termasuk gagal jantung, hiperkolesterolemia, dan aterosklerosis. Pada pasien dengan gagal jantung, kapasitas vasodilatasi arteri koroner dan pembuluh darah sistemik

mengalami penurunan yang signifikan. Konsekuensinya adalah berkurangnya hiperemia reaktif pada jaringan perifer, penurunan perfusi jaringan, serta berkurangnya fungsi otot skeletal dan jantung akibat suplai oksigen yang tidak memadai.[32]

Selain NO, endotel juga memproduksi *endotelin-1* (ET-1), suatu peptida vasokonstriktor yang sangat poten dan memiliki sifat mitogenik terhadap sel otot polos vaskular. ET-1 berperan dalam meningkatkan resistensi vaskular sistemik serta memperburuk kondisi hemodinamik pada gagal jantung. Peningkatan kadar ET-1 secara signifikan ditemukan pada pasien gagal jantung, yang disebabkan oleh peningkatan sintesisnya di endotel vaskular sebagai respons terhadap penurunan fungsi ventrikel dan stres dinding miokard. Aktivitas ET-1 yang berlebihan menyebabkan peningkatan *afterload*, fibrosis miokard, serta memperburuk disfungsi ventrikel, sehingga mempercepat progresi penyakit.[32]

Dengan demikian, ketidakseimbangan antara efek vasodilator *nitric oxide* dan efek vasokonstriktor *endotelin-1* memainkan peran kunci dalam patofisiologi gagal jantung, terutama dalam hal disregulasi aliran darah dan peningkatan resistensi vaskular sistemik.

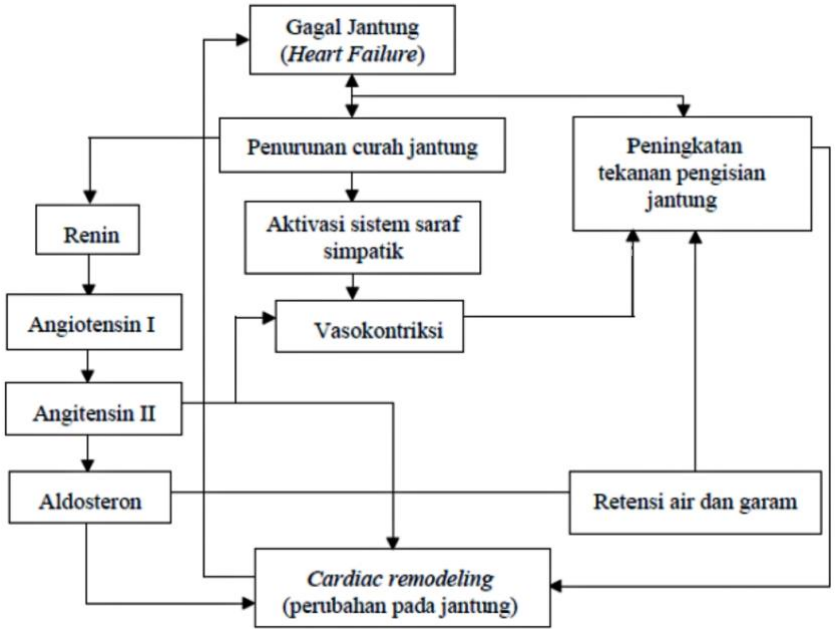
7. Stres oksidatif, *xanthine pxidase*, dan asam urat

Radikal bebas memiliki banyak efek buruk pada kasus gagal jantung. Zat ini akan menginaktivasi NO, menekan kontraktilitas miokardium, dan menyebabkan apoptosis. Sumber dari anion superoksida adalah NADPH oxidase yang diaktifkan oleh angiotensin II dan juga aldosteron. *Xanthine oxidase* juga akan meningkatkan jumlah sel radikal bebas pada pasien gagal jantung dan penting dalam menghancurkan purin hingga memiliki produk asam urat.[29-31]

8. Respon inflamasi

Respons inflamasi penting bagi kontribusi peningkatan stadium gagal jantung. Meskipun peran dari faktor neurohumoral ini masih belum jelas, beberapa sitokin sudah dipelajari secara lebih mendetail. Beberapa tipe sel akan mensekresi sitokin untuk bekerja dalam selnya sendiri (*autokrin*) atau sel-sel yang lain dalam lingkungannya yaitu parakrin. Beberapa sitokin juga berfungsi dalam sirkulasi hormon karena memiliki aksi endokrin yang signifikan. Plasma tumor necrosis

factor-a diduga memiliki peran yang signifikan terutama untuk menentukan prognosis pasien dengan gagal jantung.[29]



Gambar 1. Patofisiologi gagal jantung

2.1.1.9 Komplikasi

Gagal jantung menimbulkan berbagai komplikasi serius yang memperburuk prognosis pasien, antara lain:[33]

1. Penurunan kualitas hidup

Kelelahan, sesak napas, dan keterbatasan aktivitas yang berat mengganggu kualitas hidup pasien secara signifikan.

2. Aritmia dan kematian jantung mendadak

Disfungsi listrik jantung meningkatkan risiko gangguan irama seperti fibrilasi atrium dan takikardia ventrikel yang bisa berujung pada kematian mendadak. [33]

3. Kakesia kardiak (*cardiac cachexia*)

Kehilangan berat badan progresif dan atrofi otot yang terkait dengan proses inflamasi kronis pada gagal jantung lanjut. [33]

4. Penyakit kardiorenal

Penurunan fungsi ginjal akibat perfusi yang buruk memperberat retensi cairan dan ketidakseimbangan elektrolit. [33]

5. Disfungsi hati

Kongesti vena akibat gagal jantung kanan dapat menyebabkan hipertensi vena hepatik, fibrosis, hingga sirosis kardiak.(33)

6. Insufisiensi katup fungsional

Remodeling ventrikel menyebabkan disfungsi katup seperti regurgitasi mitral atau trikuspidal yang memperburuk gagal jantung.(33)

7. Trombus dinding jantung dan risiko tromboemboli

Stasis darah meningkatkan risiko pembentukan thrombus mural yang dapat menyebabkan emboli pada otak, paru, ginjal, dan pembuluh besar.(33)

8. Hiponatremia

Kondisi ini sering terjadi akibat retensi air yang berlebihan dan penggunaan terapi diuretik, berkontribusi pada disfungsi elektrolit dan memperburuk gejala gagal jantung serta meningkatkan risiko mortalitas.(33)

9. Rawat inap berulang dan infeksi nosokomial

Eksaserbasi gagal jantung menyebabkan kunjungan rumah sakit berulang dengan risiko infeksi nosokomial meningkat.(33)

10. Mortalitas

Komplikasi-komplikasi tersebut secara kumulatif meningkatkan angka kematian pada pasien gagal jantung.(33)

2.1.1.10 Kriteria rawat inap pada pasien gagal jantung

Kriteria rawat inap pada pasien gagal jantung menurut Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung dari *Indonesian Heart Association* tahun 2021 dan Pedoman Gagal Jantung Kemenkes tahun 2021 beberapa sumber adalah sebagai berikut:(34,35)

a. Gejala dan tanda gagal jantung yang berat atau memburuk, seperti sesak napas berat, edema akut paru, atau gagal jantung dekompensata yang tidak terkendali dengan terapi oral di rumah.(34)
b. Kelas fungsional NYHA III–IV dengan gejala yang menetap atau memburuk meskipun sudah mendapat terapi medis optimal.(34)
c. Tanda-tanda kongesti sistemik atau paru yang signifikan, seperti ronki paru, edema perifer berat, distensi vena jugularis, dan hepatomegali.35

d. Perburukan fungsi hemodinamik yang memerlukan pemantauan intensif dan terapi inotropik atau intervensi lanjutan.[34]
e. Adanya komplikasi gagal jantung akut, misalnya edema paru akut, aritmia berat, atau syok kardiogenik yang memerlukan perawatan intensif.[34]
f. Pasien dengan gagal jantung stadium D (refrakter) yang memerlukan terapi lanjutan seperti alat bantu ventrikel, transplantasi, atau perawatan paliatif.[34]
g. Kebutuhan evaluasi diagnostik lanjutan untuk menentukan penyebab atau komplikasi gagal jantung yang tidak dapat dilakukan secara rawat jalan.[34]

2.1.2 Hiponatremia

2.1.2.1 Definisi

Hiponatremia didefinisikan sebagai kadar natrium serum kurang dari 135 mmol/L dan merupakan gangguan elektrolit yang paling sering ditemukan pada pasien rawat inap, terutama pada mereka dengan gagal jantung.[6]

2.1.2.2 Epidemiologi

Menurut Siregar *et al*, di Indonesia, prevalensi hiponatremia pada pasien gagal jantung akut rawat inap mencapai 62,7%, dengan kadar natrium serum <135 mEq/L. Hiponatremia ini dikaitkan dengan peningkatan risiko mortalitas dan rehospitalisasi dalam 6 bulan.[36]

2.1.2.3 Etiologi

Hiponatremia pada pasien gagal jantung umumnya disebabkan oleh mekanisme patofisiologis yang saling berhubungan, seperti aktivasi sistem neurohormonal, retensi cairan yang berlebihan, gangguan fungsi ginjal, dan penggunaan obat-obatan tertentu. Mekanisme ini berperan penting dalam memperburuk kondisi klinis dan meningkatkan risiko mortalitas. Berikut ini adalah uraian penyebab yang mendasari terjadinya hiponatremia;

1. Aktivasi sistem neurohormonal

Penurunan curah jantung pada gagal jantung menyebabkan hipoperfusi ginjal, yang memicu aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dan sekresi antidiuretic hormone (ADH). Akibatnya, terjadi retensi cairan yang melebihi retensi natrium, sehingga terjadi hiponatremia dilusional. Studi menunjukkan bahwa

aktivasi neurohormonal ini merupakan penanda klinis penting yang berhubungan dengan derajat keparahan gagal jantung dan berkontribusi terhadap kematian pasien. [6,7]

2. Retensi cairan berlebihan (Hipervolemik)

Pada gagal jantung dan sirosis hati, tubuh salah mengenali volume intravaskular sebagai rendah (hipovolemia relatif), yang mendorong retensi cairan melalui ADH dan aldosteron. Retensi cairan ini tidak diimbangi dengan peningkatan kadar natrium, sehingga menghasilkan hiponatremia dengan status hipervolemik.[7]

3. Penggunaan obat-obatan

Obat-obatan seperti diuretik tiazid, SSRI, antiepilepsi, dan antipsikotik berperan dalam menginduksi hiponatremia, terutama pada pasien lanjut usia dan dengan penyakit penyerta. Obat tersebut dapat meningkatkan efek ADH atau meningkatkan ekskresi natrium melalui ginjal. Beberapa penelitian di Asia Tenggara juga menunjukkan peran penting polifarmasi dalam memperparah ketidakseimbangan elektrolit pada pasien gagal jantung.[6,7]

4. SIADH (*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*)

SIADH merupakan salah satu mekanisme penting hiponatremia euvolemik, di mana sekresi ADH tetap tinggi meskipun tidak ada rangsangan fisiologis. Kondisi ini mengakibatkan retensi air tanpa natrium, sehingga terjadi penurunan konsentrasi natrium serum. SIADH dapat disebabkan oleh gangguan saraf pusat, keganasan paru, dan obat-obatan tertentu.[7]

5. Polidipsia primer (asupan cairan berlebihan)

Polidipsia primer adalah kondisi ketika asupan cairan melebihi kapasitas ekskresi ginjal, menyebabkan dilusi natrium dalam serum. Hal ini lebih sering ditemukan pada pasien psikiatri atau lansia dengan penurunan fungsi ginjal. Meskipun lebih jarang, kondisi ini harus dikenali sebagai salah satu penyebab hiponatremia.[6]

6. Kehilangan natrium ekstrarenal (Hipovolemik)

Kehilangan natrium yang signifikan melalui muntah, diare, atau luka bakar dapat menyebabkan hiponatremia hipovolemik. Dalam kondisi ini, tubuh

merespons dengan meningkatkan sekresi ADH untuk mempertahankan volume, tetapi tanpa mengoreksi defisit natrium, sehingga memperparah hiponatremia. [7,8]

7. Gangguan Fungsi Ginjal

Penurunan kemampuan ginjal untuk mengekskresikan air bebas, terutama pada pasien dengan penyakit ginjal kronik atau gagal ginjal, menyebabkan akumulasi cairan tubuh dan pengenceran natrium. Selain itu, respon hormonal terhadap stres atau hipoperfusi ginjal juga memperberat kondisi ini. [6,8]

2.1.2.4 Klasifikasi

Klasifikasi berdasarkan kadar natrium meliputi; Ringan: 130–134 mEq/L, Sedang: 125–129 mEq/L, Berat: <125 mEq/L.[37] Berdasarkan onset, hiponatremia dikategorikan menjadi akut (<48 jam) dan kronis (≥48 jam), yang penting untuk menentukan risiko komplikasi neurologis dan strategi koreksi.[38]

Klasifikasi hiponatremia didasarkan pada status volume cairan tubuh, sebagai berikut :

a. Hipovolemik hiponatremia

Pada keadaan ini terjadi kehilangan natrium dan air namun kehilangan natrium lebih banyak jika dibandingkan dengan kehilangan air. Keadaan ini disebabkan oleh muntah, diare, atau penggunaan diuretik.[6]

b. Euvolemik hiponatremia

Keadaan ini biasanya disebabkan oleh peningkatan hormon antidiuretik (ADH) tanpa adanya retensi natrium yang signifikan. Keadaan ini terdapat pada sindrom sekresi ADH tidak adekuat (SIADH).[39]

c. Hipervolemik hiponatremia

Keadaan ini terjadi akibat peningkatan retensi air dan natrium, tetapi retensi air lebih dominan, seperti pada gagal jantung dan sirosis.[39]

2.1.2.5 Faktor risiko

Hiponatremia pada pasien gagal jantung tidak hanya disebabkan oleh mekanisme patofisiologis langsung, tetapi juga dipengaruhi oleh sejumlah faktor risiko klinis dan demografis yang meningkatkan kerentanan terhadap ketidakseimbangan natrium. Pengenalan terhadap faktor-faktor risiko ini sangat

penting untuk mencegah kejadian hiponatremia dan komplikasinya dalam perawatan pasien gagal jantung, khususnya pasien rawat inap.

1. Usia lanjut

Usia lanjut merupakan faktor risiko utama karena perubahan fisiologis yang terjadi seiring bertambahnya usia, termasuk penurunan fungsi ginjal, perubahan sensitivitas terhadap ADH, dan penurunan sensasi haus. Selain itu, populasi lansia cenderung memiliki lebih banyak komorbiditas dan menggunakan obat-obatan yang berisiko menyebabkan hiponatremia. Studi menyebutkan bahwa lansia dengan gagal jantung memiliki prevalensi hiponatremia yang lebih tinggi dibanding kelompok usia yang lebih muda.[6,38]

2. Polifarmasi

Polifarmasi merupakan kondisi umum pada pasien gagal jantung, di mana kombinasi obat seperti diuretik, ACE inhibitor, ARB, SSRI, dan antiepilepsi digunakan secara bersamaan. Obat-obatan ini dapat meningkatkan retensi air atau ekskresi natrium yang tidak seimbang. Beberapa agen farmakologis juga mempotensiasi efek ADH, menyebabkan penurunan kadar natrium serum. Penggunaan obat-obatan semacam ini terbukti berkontribusi terhadap kejadian hiponatremia, terutama di antara pasien lanjut usia.[7,38]

3. Penyakit penyerta

Penyakit kronis seperti sirosis hati, sindrom nefrotik, diabetes melitus, dan penyakit ginjal kronik dapat meningkatkan risiko hiponatremia melalui mekanisme retensi cairan atau gangguan ekskresi natrium. Pada sirosis, misalnya, terjadi vasodilatasi sistemik yang menyebabkan aktivasi ADH dan RAAS, menghasilkan retensi air tanpa kompensasi natrium. Diabetes melitus juga dapat menyebabkan hiponatremia osmotik akibat hiperglikemia. Beberapa studi menunjukkan bahwa kondisi-kondisi ini secara signifikan memperbesar kemungkinan hiponatremia pada pasien gagal jantung.[6,39]

4. Perawatan inap dan terapi cairan

Pasien rawat inap yang mendapat cairan intravena, khususnya larutan hipotonik, berisiko mengalami hiponatremia rumah sakit (*hospital-acquired hyponatremia*), terutama jika tidak dilakukan pemantauan kadar natrium secara

berkala. Selain itu, pembatasan asupan natrium dalam diet rumah sakit tanpa perhitungan kebutuhan cairan dan elektrolit pasien juga dapat memperparah kondisi ini. Kejadian hiponatremia yang terjadi selama rawat inap telah dikaitkan dengan peningkatan durasi perawatan dan angka mortalitas.[37,40]

2.1.3 Hubungan hiponatremia dengan mortalitas pada gagal jantung

Berbagai studi telah menunjukkan hubungan signifikan antara hiponatremia dan peningkatan risiko mortalitas pada pasien gagal jantung. Sebuah studi oleh Vitasari V, *et al* dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2018 didapatkan hasil bahwa pasien gagal jantung dengan hiponatremia memiliki risiko mortalitas lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa hiponatremia.[8] Hasil uji menunjukkan perbedaan paling signifikan antara kejadian mortalitas dengan hiponatremia dikarenakan nilai p=0,017 (p<0,05).[8] Hasil uji juga menunjukkan pada pasien gagal jantung dengan hiponatremia memiliki risiko sebesar 6 kali untuk terjadi mortalitas dibandingkan pasien gagal jantung dengan tidak hiponatremia (OR=6,039).[8]

Pada penelitian ini dapat ditemukan pada penderita gagal jantung yang hiponatremia terdapat 3 mekanisme yang terjadi. Mekanisme pertama terjadi penurunan curah jantung yang memicu aktivasi AVP dan rasa haus berlebih, sehingga asupan cairan meningkat dan menambah *preload*.[8] Jantung yang sudah lemah berusaha mengompensasi dengan hipertrofi, namun jika *preload* melebihi kapasitasnya, dapat terjadi henti jantung dan kematian.[8] Mekanisme kedua, hiponatremia berat pada gagal jantung sering disertai hipokalemia akibat penggunaan diuretik jangka panjang, terutama golongan loop dan thiazide, yang meningkatkan ekskresi natrium dan kalium.[8] Hipokalemia ini memicu gangguan konduksi jantung, meningkatkan risiko aritmia ventrikel, dan dapat berujung pada kematian mendadak.[8] Mekanisme ketiga, hiponatremia akut dapat menyebabkan ensefalopati akibat gangguan regulasi volume otak dan disfungsi Na^+/K^+-ATPase. Kondisi ini bisa menimbulkan edema serebral, hipoksia, dan depresi pusat napas, yang berujung pada kematian.[8]

Studi lainnya dilakukan oleh Yoo BS, *et al*. Tahun 2015. Pasien Asia menunjukkan dalam 12 bulan tercatat lebih tinggi pada pasien dengan hiponatremia dibandingkan dengan yang tidak mengalami hiponatremia (27,9% vs. 14,6%; $p < 0,001$).[40] Pada penelitian ini, titik akhir primer mortalitas 12 bulan adalah 2 kali lipat lebih tinggi pada kelompok hiponatremia dibandingkan dengan kelompok normonatremia, dan hiponatremia juga dikaitkan dengan hasil jangka pendek, jangka menengah, dan jangka panjang yang lebih buruk.[40] Hiponatremia pada gagal jantung berkembang seiring progresi penyakit akibat curah jantung dan tekanan darah yang rendah. Hal ini memicu peningkatan tonus simpatis, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron, dan pelepasan vasopresin non-osmotik, yang semuanya mengganggu ekskresi air bebas. Angiotensin II juga menstimulasi rasa haus dan pelepasan vasopresin, meningkatkan retensi cairan melalui akvaporin di ginjal. Penggunaan diuretik turut memperparah hiponatremia. Kondisi ini mencerminkan stadium lanjut gagal jantung dan berkaitan dengan prognosis klinis yang lebih buruk.[40]

Dari berbagai penelitian di atas menjelaskan bahwa hiponatremia merupakan indikator penting dalam menentukan prognosis pasien gagal jantung karena berkaitan erat dengan peningkatan risiko mortalitas, frekuensi rawat inap ulang, dan progresi penyakit yang lebih cepat. Kadar natrium serum yang rendah mencerminkan keparahan kondisi klinis dan menjadi prediktor independen kematian, baik jangka pendek maupun panjang. Oleh karena itu, pemantauan serta koreksi gangguan elektrolit harus menjadi bagian penting dalam penatalaksanaan gagal jantung, dengan pendekatan individual dan multidisipliner untuk meningkatkan luaran klinis dan menekan risiko komplikasi serius.

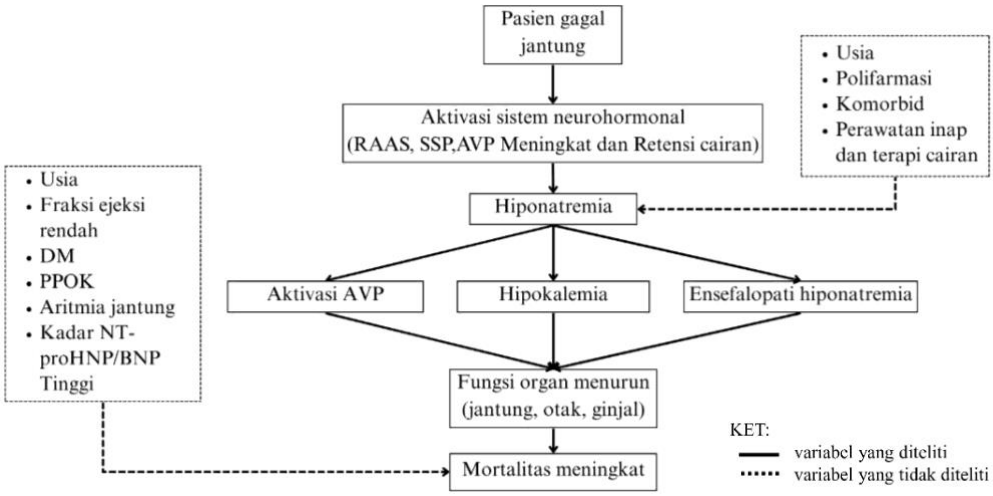
2.2 Ringkasan Pustaka

Tabel 1. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi penelitian	Studi Desain	Subjek studi	Variabel yang diteliti	Lama waktu studi	Hasil
Vitasari V, *et al*	RSUP Dr. Kariadi Semarang, Indonesia	*Case control*	38 pasien dengan diagnosis gagal jantung dengan 20 pasien memiliki kadar ≤135 mEq/L dan 18 pasien memiliki kadar dengan rentang 136-145 mEq/L	Variabel independen: hiponatremia (kadar natrium serum <135 mEq/L) pada pasien gagal jantung. Variabel dependen: mortalitas pasien gagal jantung selama perawatan di rumah sakit.	5 bulan	Terdapat hubungan antara pasien gagal jantung yang hiponatremia dan mortalitas P=0,017
Yoo BS, *et al*	Korea Selatan, Taiwan, dan China	Kohort prospektif multinasional dan multisentris.	1.470 pasien rawat inap dengan gagal jantung sistolik (fraksi ejeksi <45%).	Variabel independen: kadar natrium serum saat masuk rumah sakit (hiponatremia <135 mmol/L). Variabel dependen: mortalitas 12 bulan dan perbaikan hiponatremia selama rawat inap.	12 bulan	Terdapat hubungan antara pasien gagal jantung yang hiponatremia dan mortalitas P<0,001

Peneliti	Lokasi penelitian	Studi Desain	Subjek studi	Variabel yang diteliti	Lama waktu studi	Hasil
Fu Z, *et al*	Zigong, Tiongkok	Kohort retrospektif	Sebanyak 1.819 pasien berusia di atas 60 tahun dengan gagal jantung akut yang terdaftar dalam Zigong Heart Failure Study	Variabel independen: Rasio natrium terhadap klorida (Na/Cl) dalam serum saat masuk rumah sakit. Variabel dependen: Mortalitas akibat semua penyebab dalam 3 bulan.	12 bulan	Tidak terdapat hubungan antara hiponatremia terhadap risiko kematian P>0,05

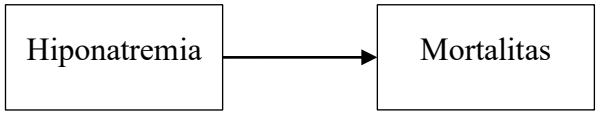
2.3 Kerangka teori



Gambar 2. Kerangka teori

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

3.2 Variabel penelitian

Pada penelitian ini terdiri dari dua variabel yaitu variabel bebas berupa hiponatremia dan variabel tergantung berupa mortalitas.

3.3 Definisi operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Hiponatremia	kadar natrium serum kurang dari 135 mmol/L	Pemeriksaan laboratorium (elektrolit serum)	Rekam medis	1. Hiponatremia: <135 mEq/L 2. Normonatremia : 135–145 mEq/L	Ordinal	Vitasari V, Uddin I, Sofia SN. Hiponatremia sebagai prediktor mortalitas gagal jantung. Medico. 2018;7(2):45-50.
Mortalitas pada gagal jantung	Kejadian kematian pada pasien selama masa perawatan di rumah sakit atau dalam periode tindak lanjut tertentu	Rekam medis	Rekam medis	1. Ya: meninggal 2. Tidak: tidak meninggal	Nominal	Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, Quan H, McAlister FA. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure hospitalizations: a population-based study of 55,097 patients over 10 years. Circ Heart Fail. 2009;2(6):489–49

BAB IV
METODE

4.1 Desain

Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* dengan analisis bivariat menggunakan uji *Chi-square*. Desain ini dipilih untuk mengkaji hubungan antara hiponatrium sebagai variabel bebas dengan mortalitas pada pasien rawat inap gagal jantung sebagai variabel tergantung. Data dikumpulkan dari rekam medis pasien gagal jantung yang dirawat inap di rumah sakit rujukan selama periode tertentu, kemudian dianalisis untuk melihat pengaruh kadar natrium serum terhadap kejadian mortalitas selama masa perawatan.

4.2 Lokasi dan waktu

Lokasi penelitian ini adalah RS Budhi Asih yang akan dilaksanakan mulai bulan Agustus 2025 sampai dengan Desember 2025.

4.3 Populasi dan subjek

4.3.1 Populasi

4.3.1.1 Populasi target

Pasien yang telah didiagnosis penyakit gagal jantung yang dirawat inap di RS Budhi Asih.

4.3.1.2 Populasi terjangkau

Pasien yang telah didiagnosis penyakit gagal jantung dan dirawat inap di RS Budhi Asih pada periode bulan Agustus tahun 2024 sampai bulan Agustus tahun 2025.

4.3.2 Subjek

4.3.2.1 Kriteria pemilihan subjek

4.3.2.2.1 Kriteria inklusi

1. Pasien yang dirawat inap dengan diagnosis gagal jantung berdasarkan rekam medis.
2. Pasien yang memiliki hasil pemeriksaan kadar natrium serum pada saat masuk RS di rekam medis.
3. Pasien dengan data rekam medis lengkap, termasuk informasi tentang status keluar rumah sakit (hidup atau meninggal).

4. Pasien yang dirawat di rumah sakit RS Budhi Asih dalam periode 6 bulan sampai 1 tahun terakhir.

4.3.2.2.2 Kriteria esklusi

1. Pasien yang meninggal akibat penyakit lain diluar komplikasi karena gagal jantung
2. Pasien yang meninggalkan rumah sakit atas permintaan sendiri (DO) atau dirujuk ke rumah sakit lain, karena data mortalitas tidak dapat dipastikan.
3. Pasien dengan diagnosis penyakit ginjal kronik stadium akhir atau sedang menjalani dialisis, karena dapat memengaruhi kadar natrium.
4. Pasien dengan gagal jantung bawaan dan pasien yang mengalami hipernatremia

4.3.2.2 Perhitungan jumlah subjek

4.3.2.2.1 Populasi infinit

$$n_0 = \frac{(Z)^2 \times p \times q}{d^2}$$

$$n_0 = \frac{(1{,}96)^2 \times 0{,}17 \times 0{,}83}{0{,}05^2} = 216{,}81\ (217)$$

Keterangan :

n_o : Besar sampel optimal yang dibutuhkan

Z : Pada tingkat kemaknaan 95% besarnya 1,96

P : Pravalensi kematian akibat gagal jantung adalah 17% (0,17)

q : (1 – p) = 0,83

d : 0,05

Berdasarkan perhitungan sampel diatas diperlukan 217 subjek penelitian

4.3.2.2.2 Populasi finit

$$n = \frac{n_0}{\left(\frac{1 + n_0}{N}\right)}$$

$$n = \frac{n_0}{\left(\frac{1 + n_0}{N}\right)} = \frac{217}{\left(\frac{1 + 217}{100}\right)} = 68{,}45\ (69) + drop\ out\ 15\% = 79$$

Keterangan :

n : Besar sampel finit yang dibutuhkan

n_o : Jumlah sampel infinit

N : Jumlah populasi (misalkan N = 100)

Berdasarkan perhitungan sampel diatas didapatkan 69 subjek penelitian ditambah dengan *drop out* 15% yaitu 10 sampel, sehingga total sampel minimal yang diperlukan adalah 79 subjek penelitian.

4.4 Bahan dan instrumen

Instrumen utama dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien rawat inap dengan diagnosis gagal jantung yang mencakup hasil pemeriksaan laboratorium, catatan klinis selama masa perawatan, dan keterangan kematian.

4.5 Analisis statistik

Data yang terkumpul dianalisis menggunakan *software* statistik yaitu SPSS untuk menentukan hubungan hiponatremia dan mortalitas pada pasien rawat inap gagal jantung.

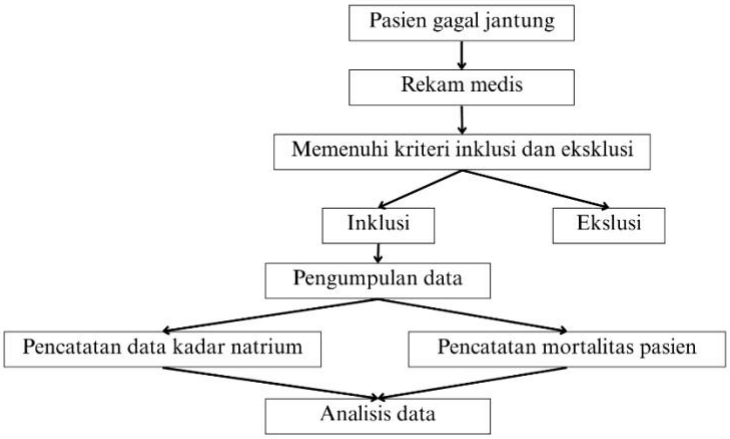
a. Analisis univariat

Untuk memperlihatkan distribusi dan frekuensi tiap variabel yang diteliti. Analisis univariat digunakan untuk mengetahui karakteristik subjek (usia, jenis kelamin, dan tingkat pendidikan) dengan variabel bebas hyponatremia dan variabel tergantung yaitu mortalitas. Hasil dari data tersebut dinyatakan dalam persentase dan disajikan dalam bentuk tabel.

b. Analisis bivariat

Untuk menganalisis hubunngan hyponatremia dengan mortalitas. Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji statistik *chi-square* karena variabel bebas dan tergantung adalah variabel kategorik. Penelitian bermakna atau terdapat hubungan jikan nilai $p<0,05$, sedangkan penelitian tidak bermakna atau tidak ada hubungan jika $p>0,05$. Jika tidak memenuhi dengan uji *chi-square*, maka akan menggunakan uji *fishers exact*.

4.6 Alur kerja penelitian



Gambar 4. Alur kerja penelitian

4.7 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

4.8 Penjadwalan penelitian

Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	WAKTU											
	Februari		Maret		April		Mei		Juni		Juli	
	15	28	15	30	1	15	1	15	1	15	1	15
Pemilihan judul												
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep & definisi operasional)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**												
Persiapan ujian												

DAFTAR PUSTAKA

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. J Card Fail. 2021;27(4):387–413. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
2. Xia YM, Wang S, Wu WD, Liang JF. Association between serum sodium level trajectories and survival in patients with heart failure. ESC Heart Fail. 2023;10(1):255–263. doi:10.1002/ehf2.14187.
3. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics 2019 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):e56–e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
4. Kementrerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (Rikesdas) 2018
5. Reyes EB, Ha JW, Firdaus I, Ghazi AM, Phrommintikul A, Sim D, et al. Heart failure across Asia: Same healthcare burden but differences in organization of care. Int J Cardiol. 2016;223:163–7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.256.
6. Suwanto D, Dewi IP, Fagi RA. Hyponatremia in heart failure: not just 135 to 145. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2021;32(3):1–8. doi:10.1515/jbcpp-2020-0399.
7. Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, Kashani KB, Riaz I, Rangaswami J, et al. Hyponatremia in heart failure: pathogenesis and management. Curr Cardiol Rev. 2019;15(4):252–61. doi:10.2174/1573403X15666190306111812. PMID: 30843491; PMCID: PMC8142352.
8. Vitasari V, Uddin I, Sofia SN. Hiponatremia sebagai prediktor mortalitas gagal jantung: studi kasus di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Jurnal Kedokteran Diponegoro. 2018;7(2):1585–95. doi:10.14710/dmj.v7i2.21492.

9. Fu Z, Zhang X, Zhao X, Wang Q. U-shaped relationship of sodium-to-chloride ratio on admission and mortality in elderly patients with heart failure: a retrospective cohort study. Curr Probl Cardiol. 2023;48(1):101419. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101419. PMID:36181785.
10. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol. 2017 Aug;70(6):776–803. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.025.
11. Golla M. Heart Failure and Ejection Fraction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2025 May 15]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553115/
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary. Circulation. 2022 May 3;145(18):e995–e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001062.
13. MSD Manual Professional Edition. New York Heart Association (NYHA) Classification of Heart Failure [Internet]. 2022 [cited 2025 May 17]. Available from: https://www.msdmanuals.com/professional/multimedia/table/new-york-heart-association-nyha-classification-of-heart-failure
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
15. Wulandari D, et al. Gagal Jantung pada Geriatri: Etiologi dan Faktor Pencetus. Medicina Udayana. 2014;41(1): Available from: https://media.neliti.com/media/publications/399774-gagal-jantung-pada-geriatri-1241eac5.pdf

16. Damluji AA, Van Diepen S, Katz JN, Menon V, Tamis-Holland JE, Bakitas M, et al. Mechanical complications of acute myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021 Jul 13;144(2):e16–e35. doi:10.1161/CIR.0000000000000985.
17. Aparicio-Ortiz AD, Alonso-Jimenez MN, Espejel-Guzman A, Cabello-Ganem A, Serrano-Roman J, Luna-Alcala S, Espinola-Zavaleta N. Mechanical complications after myocardial infarction: a comprehensive review. World J Cardiovasc Dis. 2024;14(1):43–60. doi:10.4236/wjcd.2024.141005.
18. Camafort M, Valdez-Tiburcio O, Wyss F. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. A past, present, and future relationship. Hipertensión y Riesgo Vascular. 2022;39(1):34-41. doi:10.1016/j.hipert.2021.12.003. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1889183722000010
19. Wicaksono SH, Syamsul DS, Primasari C, Gayatri A, Permana AR. MRI kardiak untuk gagal jantung akibat kardiomiopati. Jurnal Kardiologi Indonesia. 2013;34(4):286-293.
20. William. Tinjauan Pustaka Patofisiologi dan Patogenesis Kardiomiopati. Meditek. 2021;13(2):1-9. Available from: https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/Meditek/article/download/1009/1152
21. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. Circ Heart Fail. 2020;13(11):e007405. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
22. Zhou D, Lin S, Liu Z, Yuan J, Ren H, Tan H, Guo Y, Jiang X. Metabolic syndrome, left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejective fraction. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1544908. Published 2025 Apr 14. doi:10.3389/fendo.2025.1544908.
23. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peran genetika terhadap predisposisi penyakit jantung. Kesmas Nasional. 2024;5(2):1-10. [Internet].

Available from: https://keslan.kemkes.go.id/view_artikel/3284/peran-genetika-terhadap-predisposisi-penyakit-jantung [cited 2025 May 25].

24. Prahasti SD, Fauzi L. Risiko Kematian Pasien Gagal Jantung Kongestif (GJK). IJPHN. 2021;1(3): 388-95
25. Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, et al. Diabetes mellitus and risk of new-onset and recurrent heart failure: a systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2146-2174. doi:10.1002/ehf2.12782
26. Ozkan B, Ndumele CE. Exploring the mechanistic link between obesity and heart failure. Curr Diab Rep. 2023;23(12):347-360. doi:10.1007/s11892-023-01526-y)
27. Braunwald E. Heart failure. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
28. Lilly LS. Pathophysiology of Heart Disease: An Introduction to Cardiovascular Medicine. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
29. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
30. Skydykov A, Mamazhakypov A, Petrovic A, Kosanovic D, Sarybaev AS, Weissmann N, et al. Inflammatory mediators drive adverse right ventricular remodeling and dysfunction and serve as potential biomarkers. Front Physiol. 2018;9:175–8.
31. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. New Jersey: Blackwell Publishing; 2016.
32. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. BMJ. 2015;350:h910
33. Shams P, Malik A, Chhabra L. Heart Failure (Congestive Heart Failure) [Updated 2025 Feb 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/

34. Indonesian Heart Association. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung. Jakarta: InaHeart; 2021. Available from: https://www.inaheart.org/storage/guideline/d4c92daca60a4c18c6d846209646c24e.pdf
35. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan RI tentang Pedoman Gagal Jantung. 2021. Available from: https://kemkes.go.id/app_asset/file_content_download/17001081256555975d83b923.83225016.pdf
36. Siregar P, Siregar R, Siregar H, Siregar N. Admission hyponatraemia as heart failure events predictor in Indonesia. ESC Heart Fail. 2023;10(5):3560–3568. doi:10.1002/ehf2.14472.
37. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med. 2013 Oct;126(10 Suppl 1):S1-42. doi:10.1016/j.amjmed.2013.07.006.
38. Sahay M, Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. Indian J Endocrinol Metab. 2014 Nov-Dec;18(6):760-71. doi:10.4103/2230-8210.141320.
39. Christopoulou E, Liamis G, Naka K, et al. Hyponatremia in patients with heart failure beyond the neurohormonal activation associated with reduced cardiac output: a holistic approach. Cardiology. 2022;147(5-6):507–520. doi: 10.1159/000526912
40. Yoo BS, Park JJ, Choi DJ, Kang SM, Hwang JJ, Lin SJ, Wen MS, Zhang J, Ge J; COAST investigators. Prognostic value of hyponatremia in heart failure patients: an analysis of the Clinical Characteristics and Outcomes in the Relation with Serum Sodium Level in Asian Patients Hospitalized for Heart Failure (COAST) study. Korean J Intern Med. 2015 Jul;30(4):460-470. doi:10.3904/kjim.2015.30.4.460.
41. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized

Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). J Am Coll Cardiol. 2008 Jul 29;52(5):347–356. doi:10.1016/j.jacc.2008.04.028.

42. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, Gattis Stough W, Piña IL, Felker GM, Adams KF Jr, Califf RM, Gheorghiade M. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. Circulation. 2005 May 17;111(19):2454–2460. doi:10.1161/01.CIR.0000165065.82609.3D.

Lampiran 1. *Dummytable* distribusi karakteristik pasien gagal jantung

Tabel 1. Distribusi karakteristik pasien gagal jantung (n= 100)

Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia (tahun)		
≤ 55		
56 – 69		
≥ 70		
Jenis Kelamin		
Laki-laki		
Perempuan		
Tingkat pendidikan		
Tidak sekolah		
SD		
SMP		
SMA/sederajat		
Diploma/sarjana		
Natrium Serum (mmol/L)		
Hiponatremia (<135 mmol/L)		
Normonatremia (≥135 mmol/L)		
Mortalitas selama rawat inap		
Ya		
Tidak		

Keterangan : Kadar natrium diambil dari diagnosis dan terapi dalam rekam medis. Mortalitas: status hidup atau meninggal selama rawat inap.

Lampiran 2. *Dummytable* hubungan karakteristik sosiodemografik dengan mortalitas pada pasien gagal jantung rawat inap

Tabel 2. Hubungan karakteristik sosiodemografik dengan mortalitas pada gagal jantung pasien rawat inap (n = 100)

Variabel	**Mortalitas**		**Nilai p**
	Ya, n(%)	**Tidak, n(%)**	
Natrium Serum (mmol/L)			
Hiponatremia (<135 mmol/L)			
Normonatremia (≥135 mmol/L)			

Analisis data menggunakan uji chi-square. Batas kemaknaan statistik: $p < 0,05$ dianggap bermakna