KONSENSUS
TATALAKSANA CAIRAN PADA GAGAL JANTUNG

InaHF & Car Met

Disusun oleh:

KELOMPOK KERJA
GAGAL JANTUNG DAN PENYAKIT KARDIOMETABOLIK
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KARDIOVASKULAR INDONESIA

2020

KONSENSUS
TATALAKSANA CAIRAN PADA GAGAL JANTUNG

Disusun oleh :
KELOMPOK KERJA
GAGAL JANTUNG DAN PENYAKIT KARDIOMETABOLIK
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KARDIOVASKULAR INDONESIA
2020

KONSENSUS
TATALAKSANA CAIRAN PADA GAGAL JANTUNG

TIM PENYUSUN

EDITOR

Prof. DR. dr. Bambang B. Siswanto, SpJP(K), FIHA, FACC, FAsCC
dr. Nani Hersunarti, SpJP(K), FIHA

KONTRIBUTOR

dr. Yogi Puji Rachmawan, SpJP, FIHA
dr. Irnizarifka, SpJP, FIHA, FAPSC
dr. Vebiona Kartini Prima Putri, SpJP, FIHA
dr. Triwedya Indra Dewi, SpJP-KIC, FIHA

KATA SAMBUTAN KETUA PP PERKI

Assalamualaikum Wr, Wb.

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT, maka buku Konsensus Tatalaksana Cairan pada Gagal Jantung edisi tahun 2020 yang disusun oleh Kelompok Kerja Gagal Jantung dan Penyakit Kardiometabolik Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia ini dapat diselesaikan dengan baik.

Kami mengharapkan buku ini dapat dipergunakan sebagai pegangan teman sejawat dalam memberikan pelayanan kesehatan jantung dan pembuluh darah, khususnya dalam melakukan tatalaksana kongesti pada pasien gagal jantung.

Kami sampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada tim penyusun dan editor buku konsensus ini, yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan keahliannya sehingga buku ini dapat diterbitkan.

Sesuai dengan perkembangan ilmu dan teknologi kardiovaskular, buku konsensus ini akan selalu dievaluasi dan disempurnakan agar dapat dipergunakan untuk memberikan pelayanan yang terbaik dan berkualitas.

Semoga buku ini bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamua'alaikum Wr. Wb.
a.n. DR. Dr. Isman Firdaus, SpJP(K), FIHA, FAPSIC, FAsCC, FESC, FSCAI

Dr. Radityo Prakoso, SpJP(K), FIHA ,FAPSIC,FAsCC
Plt. Ketua Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas berkat karunia-Nya kami dapat menerbitkan “Konsensus Tatalaksana Cairan pada Gagal Jantung”. Data dari sebuah studi menunjukkan bahwa setidaknya 26 juta jiwa didiagnosis gagal jantung di seluruh dunia, hal tersebut merupakan beban bagi biaya kesehatan di setiap negara. Angka harapan hidup pasien gagal jantung dalam 5 tahun adalah 50%, sehingga tatalaksana yang tepat berdasarkan panduan diharapkan dapat meningkatkan angka harapan hidup dan menurunkan angka kesakitan penderita gagal jantung.

Kongesti adalah alasan utama rawat inap pada pasien dengan gagal jantung dekompensasi akut dan merupakan target penting dalam terapi. Namun, untuk mencapai status dekongesti yang tuntas bisa jadi tantangan tersendiri. Selain itu, kongesti residual yang sering terjadi sebelum keluar dari rumah sakit dikaitkan dengan risiko tinggi rawat inap ulang dan kematian.

Konsensus ini dibuat berdasarkan artikel dan panduan internasional terkini dengan harapan dapat membantu dan mempermudah sejawat sekalian dalam menatalaksana kongesti pada pasien gagal jantung. Semoga dengan terbitnya Konsensus ini, tujuan untuk menurunkan angka kematian dan kesakitan pada penderita penyakit gagal jantung dapat tercapai, sehingga kualitas hidup para penderita gagal jantung lebih baik.

Tim Penyusun

DAFTAR ISI

Tim Penyusun.....ii
Kata Sambutan Ketua PP PERKI.....iii
Kata Pengantar.....iii
Daftar Isi.....v
Daftar Tabel vi
Daftar Gambar vii
Bab1. Patofisiologi Kongesti pada Gagal Jantung.....1
Bab 2. Penilaian Derajat Kongesti pada Gagal Jantung 7
Bab 3. Tatalaksana Kongesti pada Gagal Jantung.....20
Bab 4. Manajemen Cairan pada Gagal Jantung Kronik dengan Komorbid 56
Kepustakaan 71

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sistem skor penilaian derajat kongesti 11
Tabel 2. Farmakologi diuretik.....22
Tabel 3. Dosis diuretik oral pada gagal jantung kronik.....42
Tabel 4. Penyebab resistensi diuretik.....45
Tabel 5. Dosis untuk infus diuretik intravena 52
Tabel 6. Terapi kombinasi diuretik 53
Tabel 7. Tatalaksana terapi cairan pasien gagal jantung dengan sepsis.....63
Tabel 8. Tatalaksana terapi cairan pasien gagal jantung dengan hiperglikemia emergensi.....70

DAFTAR GAMBAR

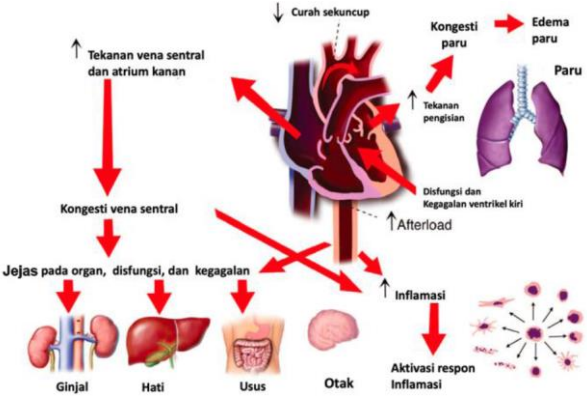
Gambar 1. Hubungan antara kongesti dan organ 2
Gambar 2. Aktivasi sistem neurohormonal pada gagal jantung.....4
Gambar 3. Patofisiologi kongesti jaringan.....6
Gambar 4. Tempat kerja, mode aksi, dan efek reabsorbsi natrium di nefron pada diuretik yang berbeda.....21
Gambar 5. Alur terapi diuretik pada GJA.....28
Gambar 6. Algoritma setelah 24 Jam 30
Gambar 7. Evaluasi kongesti sebelum rawat jalan 31
Gambar 8. Tatalaksana kongesti pada rawat jalan.....41
Gambar 9. Mekanisme resistensi diuretik.....47
Gambar 10. Algoritma tatalaksana resistensi diuretik 50
Gambar 11. Algoritma tatalaksana gagal jantung dengan sepsis 59

BAB 1
PATOFISIOLOGI KONGESTI PADA GAGAL JANTUNG

Kongesti pada gagal jantung adalah kondisi akumulasi cairan pada kompartemen intravaskular dan ruang interstisial. Hal ini disebabkan karena peningkatan tekanan pengisian jantung akibat dari retensi natrium dan air oleh ginjal.[1]

Kongesti paru terjadi bila darah tertahan di ventrikel kiri sehingga terjadi peningkatan tekanan di atrium kiri, sedangkan kongesti organ termasuk pada ruang abdomen terjadi bila darah tertahan di ventrikel kanan (Gambar 1). Kongesti mengindikasikan adanya pengisian vaskular yang berlebihan pada sistem vena sentral.[2] Tekanan pengisian tergantung dari kapasitas dan penyesuaian vena, volume plasma serta fungsi jantung itu sendiri. Transisi dari gagal jantung kronik menjadi gagal jantung akut (GJA) seringkali disebabkan oleh adanya peningkatan aviditas natrium dan volume berlebihan di ekstraseluler.[3] Dalam sebuah studi, 54 % pasien yang dirawat dengan GJA mengalami peningkatan berat badan $\leq$0.9 kg selama 30 hari sebelum dirawat, hal ini menunjukan volume yang berlebihan bukanlah satu-satunya yang berperan dalam patofisiologi GJA.[4] Beberapa penelitian menunjukan bahwa redistribusi volume lebih sering

berperan dalam peningkatan tekanan pengisian jantung dibandingkan volume yang berlebihan.[2]



Gambar 1. Hubungan antara kongesti dan organ[2]

Perbedaan Kongesti Jaringan dan Intravaskular

Akumulasi cairan pada gagal jantung dekompensasi dimulai dari kompartemen intravaskular dan berlanjut dengan meningkatnya tekanan hidrostatik di pembuluh kapiler sehingga memicu kongesti jaringan. Sebagian besar pasien gagal jantung dekompensasi mengalami kombinasi kongesti baik pada intravaskular dan jaringan. Namun biasanya terdapat satu kondisi kongesti yang dominan. Pasien dengan dominan kongesti intravaskular akan mengalami kondisi peningkatan secara cepat dan tiba-

tiba dari tekanan darah yang menyebabkan peningkatan tekanan pengisian jantung dan paru. Pada pasien dengan kongesti intravaskular akan berespon baik dengan terapi vasodilator. Sedangkan pada pasien dengan dominan kongesti jaringan akan didapatkan peningkatan tekanan pengisian jantung dan paru yang terjadi secara perlahan, disertai adanya tanda asites dan perifer, pada pasien kongesti jaringan akan memiliki respon baik dengan pemberian diuretik.[1]

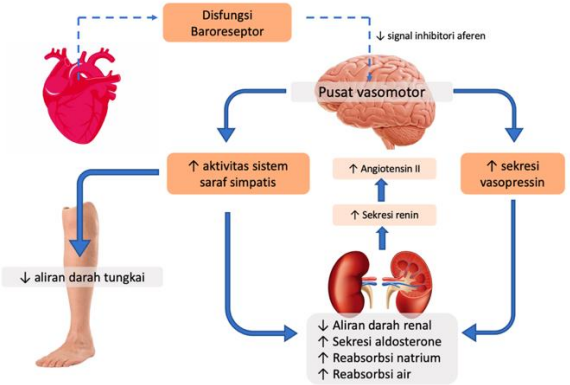
PATOFISIOLOGI KONGESTI

Kongesti Intravaskular

Kondisi gagal jantung dekompensasi terjadi akibat kombinasi faktor hemodinamik dan neurohormonal yang menyebabkan retensi natrium dan air.[5] Faktor-faktor yang berhubungan meliputi tingkat keparahan gagal jantung, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron, aktivasi sistem peptida natriuretik, dan refleks sistem saraf simpatis. (Gambar 1).

Vena splanknik (kompartemen abdomen dari sirkulasi vena) memiliki kapasitas menampung darah yang lebih besar dibandingkan vena-vena lain. Vena splanknik menampung 20-50% dari total volume darah. Vena ini akan bekerja sebagai sirkulasi terpisah dan

bekerja sebagai penampung darah yang dapat digunakan saat terjadi hipovolemia. Pada pasien dengan GJA, aktivasi berlebihan dari sistem neurohormonal dan stimulasi reseptor α-adrenergik akan menyebabkan venokonstriksi dan pergerakan darah dari kompartemen abdomen menuju kompartemen sirkulasi. Pemberian nitrat akan menyebabkan venodilatasi dan peningkatan kapasitas sistem splanknik, sehingga akan mengembalikan keseimbangan distribusi darah pada pasien dengan GJA.[1]



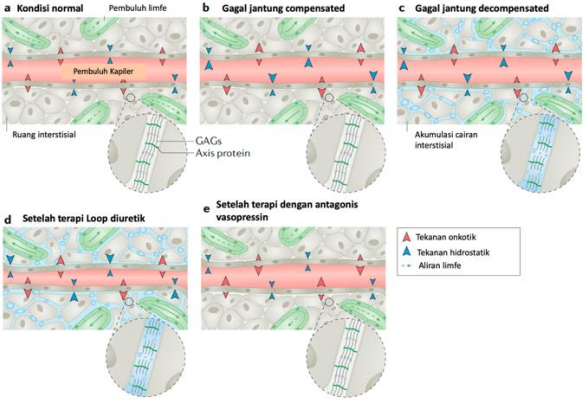
Gambar 2. Aktivasi sistem neurohormonal pada gagal jantung

Penurunan curah sekuncup pada pasien gagal jantung akan menghasilkan disfungsi baroreseptor di

ventrikel kiri, sinus carotis, dan arkus aorta. Disfungsi ini akan menyebabkan pembentukan signal aferen pada sistem saraf pusat (SSP) kemudian akan memicu aktivasi sistem saraf simpatis yang menginervasi jantung, ginjal, pembuluh darah perifer, dan otot rangka. Pusat vasomotor akan menstimulasi pengeluaran arginin vasopressin dari kelenjar pituitari posterior.[5]

Kongesti Jaringan

Edema pada jaringan terjadi akibat ketidakseimbangan antara tekanan hidrostatik dan tekanan onkotik di interstisium (Gambar 2). Jaringan interstisium terdiri dari glycosaminoglycans (GAGs), kolagen dan serat elastin. Pembentukan edema jaringan dipengaruhi 2 faktor. Pertama, ikatan antara natrium dan GAGs akan merubah bentuk dan fungsi jaringan GAGs. Perubahan ini akan mengurangi integritas jaringan GAGs sehingga akan meningkatkan tekanan pembuluh kapiler yang akan memicu edema. Kedua, beberapa komorbid akan meningkatkan permeabilitas vaskular, seperti diabetes melitus, inflamasi, sepsis, atau iskemia.[1]



Gambar 3. Patofisiologi kongesti jaringan[1]

a. Pada kondisi normal, tekanan hidrostatik dan tekanan onkotik pada pembuluh kapiler dan insterstisium adalah seimbang; **b.** Pada gagal jantung terkompensasi, tekanan hidrostatik di pembuluh kapiler meningkat, dan tekanan onkotik menurun; **c.** Pada gagal jantung dekompensasi, mekanisme kompensasi menjadi tidak cukup untuk mempertahankan keseimbangan. Tekanan hidrostatik di pembuluh kapiler dan tekanan onkotik di interstisium terus meningkat. Cairan mulai terakumulasi di ruang interstisial. Jaringan GAGs tidak lagi menyatu; **d.** Setelah terapi diuretik loop, tekanan hidrostatik di pembuluh kapiler kembali normal sehingga sebagian cairan kembali masuk ke aliran darah. Akibat dari natriuresis, tekanan onkotik di pembuluh kapiler juga akan menurun; **e.** Setelah terapi dengan antagonis vasopressin, tekanan osmotik di pembuluh kapiler akan menurun, dan sisa cairan di ruang interstisial kembali masuk ke intravaskuler.

BAB 2
PENILAIAN DERAJAT KONGESTI PADA GAGAL JANTUNG

Gagal jantung akut (GJA) dapat terjadi pertama kali (*de novo*), atau berupa dekompensasi akut dari gagal jantung kronik (GJK) yang disebabkan oleh perburukan kondisi jantung primer ataupun faktor ekstrinsik lain. Terdapat banyak klasifikasi GJA dengan kriteria yang berbeda, namun klasifikasi berdasar presentasi klinis lebih banyak digunakan dalam praktek sehari-hari. Klasifikasi klinis tersebut berdasarkan gejala atau tanda kongesti (basah atau kering) dan/atau hipoperfusi perifer (dingin atau hangat).[6]

Kongesti klinis pada gagal jantung didefinisikan sebagai peningkatan tekanan akhir diastolik ventrikel kiri, yang dihubungkan dengan gejala dan tanda gagal jantung yakni dispneu, ronki paru, dan edema. Peningkatan tekanan tersebut tanpa diikuti timbulnya gejala dan tanda disebut kongesti hemodinamik.[7]

Penderita GJK dapat dekompensasi dimana penderita mengalami perburukan status kongesti hingga membutuhkan perawatan di rumah sakit, terutama bila terjadi kongesti paru.[8] Terjadinya kongesti yang menyebabkan dekompensasi tersebut merupakan kondisi medis yang mengancam jiwa dan menjadi prediktor kuat terhadap buruknya luaran

pasien.[6] Dengan demikian, deteksi yang lebih baik dan lebih dini terhadap status kongesti tersebut menjadi langkah penting sebelum terjadinya episode dekompensasi.[8, 9]

Peningkatan tekanan akhir diastolik ventrikel kiri (kongesti hemodinamik) secara samar dapat terjadi beberapa hari atau minggu sebelum timbulnya gejala kongestif, namun hal tersebut sulit dideteksi karena tersamar oleh gejala akibat komorbid lain, seperti infeksi paru.[8] Di sisi lain, data menunjukkan bahwa 50% pasien dengan GJA masih memiliki kongesti residual saat di rawat jalan, yang diakibatkan karena tidak dilakukannya strategi evaluasi kongesti dengan benar.[9]

Gejala dan Tanda Kongesti

Pemeriksaan fisik hanya dapat mendeteksi kongesti dengan level sedang hingga berat. Meskipun gejala dan tanda kongesti telah banyak diketahui, namun belum ada satupun yang dapat secara akurat mendeteksi perubahan hemodinamik yang kemudian menjadi penyebab kongesti tersebut. Di sisi lain, mengandalkan satu penemuan klinis sebagai dasar diagnosis dekompensasi memiliki sensitivitas dan nilai prediktif yang rendah, serta anamnesis terhadap dispneu memiliki reproduksibilitas yang rendah.[8, 10]

Terdapat perbedaan presentasi klinis GJA *de novo* dan dekompensasi. Pada GJA *de novo*, terjadinya

kongesti baru dengan onset cepat terutama diakibatkan oleh peningkatan tekanan pengisian intrakardiak secara tiba-tiba dan/atau disfungsi miokard akut yang berujung pada penurunan perfusi perifer dan edema paru. Sedangkan pasien dengan GJA dekompensasi cenderung datang dengan gejala dan tanda terkait kongesti dan retensi cairan, seperti peningkatan berat badan, mudah lelah, ortopneu, dan edema perifer.[11]

Studi DOSE-AHF dan CARESS-HF menunjukkan bahwa edema perifer, peningkatan tekanan vena jugular >8 cmH_2O, dan ortopneu sebagai penanda klinis kongesti tersering pada GJA, baik pada fungsi jantung rendah maupun normal.[12] Studi PARADIGM-HF juga mendapatkan hasil bahwa edema perifer merupakan tanda kongesti tersering pada kasus GJA.[10] Edema perifer dikaitkan dengan tingginya tekanan atrium kanan, sedangkan peningkatan tekanan vena jugular dan ortopneu dikaitkan dengan tekanan baji kapiler paru yang tinggi.[12] Pemeriksaan tekanan vena jugular yang benar akan menghasilkan kombinasi terbaik untuk sensitivitas (81%), spesifisitas (80%), dan akurasi (81%) dalam memperkirakan peningkatan tekanan baji kapiler paru (≥18 mmHg).[7]

Ortopneu merupakan penanda yang memiliki sensitivitas tinggi (90%) terhadap peningkatan tekanan baji kapiler paru. Penanda tersebut dapat diuji dengan

memposisikan pasien secara supinasi selama minimal 2 menit, kemudian mengevaluasi frekuensi napas dan tanda sesak napas yang terjadi. Posisi supinasi akan memobilisasi cairan vena reservoir abdominal dan tungkai, sehingga meningkatkan aliran darah (sekitar 250-500 mL) ke kompartemen toraks. Hal tersebut akan meningkatkan tekanan kapiler dan vena pulmonalis, yang memperberat kongesti hemodinamik yang telah ada.[7]

Pada kasus gagal jantung stadium lanjut, kongesti hemodinamik sangat jarang menyebabkan ronki paru dan/atau penanda edema paru pada pencitraan toraks dengan sinar X. Hal tersebut terjadi karena adanya adaptasi patofisiologi seperti penebalan membran kapiler alveoli, peningkatan drainase limfe, dan/atau adanya hipertensi paru.[7]

Sistem Skor Klinis Kongesti

Telah banyak dikembangkan sistem skor untuk menilai derajat kongesti dengan menggabungkan banyak indikator klinis. Namun demikian, sistem skor tersebut lebih banyak digunakan untuk menilai prognosis dibandingkan sebagai alat diagnostik.[8] Beberapa sistem skor yang telah dikembangkan dapat dilihat dalam Tabel 1. Namun demikian belum ada algoritme/sistem skor standar untuk menilai status kongesti.[7]

Tabel 1. Sistem skor penilaian derajat kongesti

	Skor Lucas[13]	Skor Rohde[14]	Skor EVEREST[15]	Skor Gheorgiade[7]
Dispneu			0 = tidak ada 1 = jarang 2 = sering 3 = kontinyu	
Ortopneu	1 = Ya	Dievaluasi dalam minggu terakhir 0 = tidak memerlukan bantal >1 4 = setidaknya 1 malam tidur dalam posisi duduk	0 = tidak ada 1 = jarang 2 = sering 3 = kontinyu	0 = tidak ada 1 = ringan (1 bantal) 2 = sedang (>1 bantal) 3 = berat (tidur posisi duduk)
Ronki basah halus		0 = tidak ada 1 = <25% paru 2 = 25-50% 3 = >50% 4 = seluruh paru	0 = tidak ada 1 = basal 2 = ≤ 50% 3 = > 50%	
Edema	1 = Ya	0 = tidak ada 1-4 = sesuai indentasi di pergelangan kaki	0 = tidak ada 1 = ringan 2 = sedang 3 = berat	0 = tidak ada 1 = 1+ 2 = 2+ 3 = 3+/4+
Distensi vena	1 = ≥10	0 = normal	0 = < 6	-1 = <8 dan tidak ada

jugularis		4 = terlihat distensi vena jugular pada posisi tidur 30-45°	1 = 6-9 2 = 10-15 3 = >15	refluks hepatojugular 1 = 8-10/ada refluks hepatojugular 2 = 11-15 3 = >16
Parameter *bedside* lain	1 = kenaikan dosis diuretik dalam 1 minggu terakhir 1 = ≥0.9 kg kenaikan berat badan dibanding kontrol poli terakhir	1 = terdapat suara jantung S3	Kelelahan 0 = tidak ada 1 = jarang 2 = sering 3 = kontinyu	Hepatomagali -1 = tidak ada, vena jugularis normal 0 = tidak ada 1 = ujung hepar teraba 2 = pembesaran derajat sedang 3 = pembesaran masif
Parameter dinamis				**Tes ortostatik** -1 = penurunan TD

	sistolik/kenaikan laju nadi 0 = tidak ada perubahan TD sistolik/ laju nadi 1 = kesulitan ringan 2 = kesulitan sedang 3 = kesulitan berat **Tes jalan 6 menit** -1 = >400 m 0 = 300-400 m 1 = 200-300 m 2 = 100-200 m 3 = <100 m **Manuver valsava** -1 = respon normal 1 = tidak ada pola *overshoot* 2 = pola *square wave*
Parameter non klinis	**BNP (pg/mL)** 0 = <100 1 = 100-299 2 = 300-500

				3 = >500 **NT-proBNP (pg/mL)** 0 = <400 1 = 400-1.500 2 = 1.500-3.000 3 = >3.000
Waktu penilaian	4-6 minggu setelah rawat jalan akibat perburukan gagal jantung	Klinik rawat jalan	Saat rawat jalan	
Interpretasi	**0 = tanpa kongesti** **1-2 = kongesti ringan** **3-5 = kongesti mayor** **Prediksi kematian dalam 2 tahun** **0 = 13%** **1-2 = 33%** **3-5 = 59%**	**0 = tanpa tanda gagal jantung** **≥ 5 = kenaikan tekanan atrium kanan dan kiri** **≥ 3 = 25% kenaikan absolut dari risiko kematian dalam 6 bulan**	**Total skor = 18** **≥ 1 = 10% kenaikan absolut dari risiko rehospitalisasi dalam 6 bulan** **≥ 3 = 10% kenaikan absolut dari risiko kematian total dalam 6 bulan**	**0 = tidak ada** **1-7 = ringan** **8-14 = sedang** **15-20 = berat**

Diadaptasi dari[8]

Biomarker sebagai Evaluasi Kongesti

1. Hemoglobin dan Hematokrit

Perhitungan perkiraan volume plasma dengan menggunakan nilai hemoglobin (Hb) dan/atau hematokrit (Ht) dianggap dapat menjadi dasar evaluasi kongesti di kondisi akut maupun kronik.[16] Salah satunya yakni Formula *Strauss* sebagai berikut :

% perubahan volum plasma =

100 x (Hb[awal]/Hb[akhir]) x 1-Ht[akhir]/1-Ht[awal]) -100

Versi lain untuk memperkirakan volume plasma menggunakan Formula *Duarte* sebagai berikut : [16]

Perkiraan Volume Plasma = (1-Ht) / Hb x 100

2. Fungsi Ginjal

Evaluasi fungsi ginjal merupakan standar rutin manajemen GJA. Peningkatan kongesti vena merupakan faktor hemodinamik terpenting dalam terjadinya perburukan fungsi ginjal yang juga merupakan petanda terjadinya kongesti. Di sisi lain, perburukan fungsi ginjal yang bersifat sementara juga dapat terjadi pada dekongesti yang telah adekuat.[8] Rasio urea/kreatinin cukup berguna untuk mendeteksi disfungsi ginjal karena proses kongesti.[17] Oleh karena itu, pemeriksaan fungsi ginjal sebaiknya diulang setiap 1-2 hari.[6]

3. Fungsi Hepar

Cidera hepar kolestasis karena kongesti dapat terlihat utamanya bila tekanan vena sentral sangat tinggi, akibat tingginya tekanan intrakardiak (terutama atrium kanan). Bilirubin dan gamma-glutamil transpeptidase merupakan marker dalam darah yang dapat menjadi biomarker kongesti pada klinis pasien GJA.[8]

4. Peptida Natriuretik

Biomarker paling spesifik adalah peptida natriuretik, yang terdiri atas tipe B (BNP=*Brain Natriuretic Peptide*), fragmen N-terminal tipe pro-B (NT-proBNP), dan atrial (ANP=*Atrial Natriuretic Peptide*). Pedoman manajemen gagal jantung terkini merekomendasikan penggunaan marker tersebut (terutama NT-proBNP) untuk membantu penegakan diagnosis GJA.[6, 13] Biomarker tersebut juga menjadi faktor prognostik paska rawat jalan atau pada GJK.[14]

Penunjang Pencitraan

1. Pemeriksaan Rontgen Toraks

Pemeriksaan rontgen toraks merupakan lini pertama dalam prosedur diagnostik kongesti paru, namun tidak dikerjakan dalam posisi supinasi.[6] Meskipun tidak sensitif, namun penanda pencitraan

dengan sinar-x (*cuffing* peri-bronkial, kardiomegali, kongesti vena pulmonal, atau efusi pleura) memiliki spesifisitas yang baik.[8] Pada sekitar 20% pasien dengan GJA didapatkan hasil pemeriksaan rontgen thoraks yang normal.[6]

2. Ekokardiografi

Ekokardiografi menjadi standar baku emas pemeriksaan non-invasif untuk diagnosis dan evaluasi gagal jantung. Namun demikian, algoritma untuk menentukan peningkatan tekanan pengisian intrakardiak hanya dapat dilakukan dan diinterpretasikan oleh ahli jantung berpengalaman yang memiliki keterampilan ekokardiografi.[8] Ekokardiografi sebaiknya dilakukan dalam kurun waktu 48 jam sejak pasien masuk perawatan.[6]

Beberapa variabel pemeriksaan ekokardiografi yang berhubungan dengan kongesti antara lain diameter vena kava inferior dan fungsi diastolik ventrikel kiri. Tingginya tekanan atrium kanan akan menyebabkan dilatasi vena kava inferior dan mencegah kolapsibilitas saat inspirasi <50%. Fungsi diastolik dinilai dengan pemeriksaan doppler katup mitral dan doppler jaringan, yakni kecepatan gelombang E, gelombang E’, serta rasio E/e’.[7]

3. Ultrasonografi Paru

Ultrasonografi paru merupakan modalitas yang juga bermanfaat untuk evaluasi kondisi kongesti, terutama intrapulmonal, yang berhubungan dengan tekanan arteri pulmonal.[8]

4. Penunjang Pemeriksaan Invasif

Meskipun pemeriksaan invasif menggunakan kateterisasi jantung kanan merupakan standar baku emas pemeriksaan kongesti hemodinamik, namun tidak direkomendasikan untuk dikerjakan secara rutin. Pemeriksaan ini hanya bermanfaat terutama pada kasus tertentu dengan hemodinamik tidak stabil yang belum diketahui penyebabnya, guna menilai tekanan atrium kanan dan tekanan baji kapiler paru.[6, 7]

Sebagai kesimpulan, terdapat beberapa hal penting terkait derajat kongesti pada gagal jantung.

1. Terdapat 2 macam kongesti, yakni kongesti hemodinamik dan kongesti klinis (kongesti hemodinamik yang telah memunculkan gejala dan tanda klinis). Kongesti hemodinamik terjadi lebih dahulu dibanding kongesti klinis.
2. Terdapat perbedaan presentasi klinis kongesti pada pasien dengan GJA *de novo* (penurunan perfusi perifer dan edema pulmo) dan GJA dekompensasi

(terkait retensi cairan seperti peningkatan berat badan, mudah lelah, ortopneu, dan edema perifer).

3. Edema perifer (peningkatan tekanan atrium kanan) dan peningkatan tekanan vena jugular (peningkatan tekanan baji kapiler paru) merupakan dua presentasi klinis kongesti tersering.
4. Terdapat beberapa sistem skor kongesti, namun belum ada satupun yang telah dianggap sebagai standar.
5. Selain berdasarkan klinis, penilaian derajat kongesti juga harus menyertakan pemeriksaan biomarker khususnya NT-proBNP, pemeriksaan rontgen thoraks, dan ekokardiografi sebagai penunjang diagnosis dan prognosis.

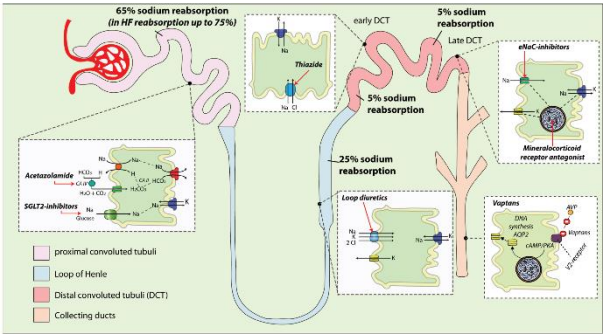
BAB 3
TATALAKSANA KONGESTI PADA GAGAL JANTUNG

Kongesti adalah alasan utama rawat inap pada pasien dengan gagal jantung dekompensasi akut dan merupakan target penting dalam terapi. Namun, untuk mencapai status dekongesti yang tuntas merupakan tantangan tersendiri. Selain itu, kongesti residual yang sering terjadi sebelum keluar dari rumah sakit dan sulit untuk diukur, dikaitkan dengan risiko tinggi rawat inap ulang dan kematian.[18]

Mengingat patofisiologi kongesti yang terkait dengan tanda dan gejala, diuretik tetap menjadi landasan penatalaksanaan gagal jantung. Meskipun pengobatan rutin dengan diuretik pada gagal jantung tampak mudah, banyak pertanyaan tentang bagaimana cara terbaik untuk menggunakan diuretik, terutama pada pasien dengan gagal jantung dekompensasi akut dan resistensi diuretik.

Terapi Diuretik pada Gagal Jantung

Diuretik adalah salah satu tatalaksana utama gagal jantung, tetapi hanya sedikit bukti uji klinis yang kuat untuk memandu penggunaan. Memahami fisiologi ginjal dan farmakologi diuretik adalah kunci keberhasilan terapi diuretik.



Gambar 4. Tempat kerja, mode aksi, dan efek reabsorbsi natrium di nefron pada diuretik yang berbeda. (diadaptasi dari[19])

Kerja diuretik yang efektif tergantung pada 4 langkah berikut:[20]

1. Absorbsi gastrointestinal (jika diberikan secara oral)
2. Distribusi ke ginjal
3. Sekresi ke dalam lumen tubulus
4. Ikatan dengan protein transpor

Farmakologi setiap agen diuretik yang sering digunakan pada terapi gagal jantung dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Farmakologi diuretik (diadaptasi dari[19])

	Acetazolamide	Diuretik loop	Diuretik Thiazide	MRA
Tempat kerja	Nefron proksimal	Loop Henle asenden	Proksimal tubulus 'convoluted' distal	Distal tubulus distal
Dosis awal/dosis kronis lazim	Oral: 250 – 375 mg IV: 500 mg	Furosemide: 20 40 mg/40 – 240 mg	HCT: 25 mg/12.5 – 100 mg	Spironolakton: 25/25 – 50 mg
Total dosis maksimum perhari	Oral: 500 mg, 3x/hari IV: 500 mg, 3x/hari	Furosemide 400 – 600 mg	HCT: 200 mg	Spironolakton: 50 – 100 mg
Waktu paruh	2,4 - 5,4 jam	Furosemide: 1.5 – 3 jam	HCT: 6 – 15 jam	
Onset	Oral: 1 jam IV: 15 - 60 menit	Oral: 30 menit – 1 jam IV: 5 – 10 menit Subkutan: 30 menit	1 – 2,5 jam	48 – 72 jam
Bioavaibilitas oral	Absorbsi bergantung pada dosis, dosis > 10 mg/kg memperlihatkan bioavailabilitas yang bervariasi	Furosemide: 10 – 100%	HCT: 65 – 75%	Spironolakton ~90%
Pengaruh makanan terhadap absorbsi	Dikonsumsi bersamaan dengan makanan. Makanan menurunkan gejala GI	Makanan memperlambat absorbsi furosemide	Tidak diketahui	Spironolakton: biovaibilitas meningkat dengan makanan tinggi lemak

Absorbsi furosemide lebih lambat daripada waktu paruh eliminasi, bioavailabilitas rata-ratanya adalah 50%, tetapi penyerapannya cukup bervariasi dan dapat dipengaruhi oleh asupan makanan.[21]

Bioavailabilitas furosemide yang rendah ini menjadi dasar rekomendasi dosis oral harus dua kali lipat ketika beralih dari intravena (IV), namun konversi dosis yang tepat masih sulit dipastikan; sehingga saat ini menentukan dosis lebih berdasarkan respons urin terhadap diuretik oral.[22]

Beberapa obat-obatan dalam menghambat sekresi diuretik ke dalam lumen tubulus sehingga merubah respon terhadap diuretik, obat yang paling sering menyebabkan hal tersebut adalah obat anti-inflamasi non-steroid. Obat-obat tersebut sering dikaitkan dengan penyebab dekompensasi dari gagal jantung.[23] Gangguan sekresi ke dalam lumen tubulus juga terjadi pada penyakit ginjal kronis.

Tips pemberian diuretik untuk para klinisi:

1. Dosis awal diuretik loop pada pasien gagal jantung yang menjalani rawat inap dan kongesti.[24]
    a. Pasien yang tidak mendapatkan diuretik sebelumnya mendapatkan dosis furosemide intravena setidaknya 20 – 40 mg. Dosis yang lebih tinggi dapat dipertimbangkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.

b. Pasien dengan riwayat penggunaan diuretik loop sebelumnya harus mendapatkan dosis intravena setidaknya sama dengan total dosis oral harian. Studi DOSE-HF mengemukakan bahwa penggunaan dosis diuretik loop yang tinggi (2,5 kali dari dosis oral harian, minimal dosis furosemide 80 mg intravena) dibandingkan dengan dosis yang rendah (ekuivalen dengan dosis oral harian) memberikan keluaran yang lebih baik dalam hal berkurangnya keluhan sesak, penurunan berat badan, dan jumlah cairan total yang dikeluarkan.

2. Penyesuaian dosis diuretik.[20]

   Dosis diuretik lanjutan harus berdasarkan respon terhadap dosis awal. Peningkatan produksi urin dalam waktu 2 jam pertama akan tampak pada dosis awal yang cukup. Jika tidak terdapat peningkatan produksi urin dalam waktu 2 jam, maka tidak dianjurkan menunggu waktu pemberian dosis berikutnya untuk meningkatkan dosis, karena kurva respons dosis diuretik loop yang bersifat logaritmik yaitu dibutuhkan peningkatan dosis (seperti meningkatkan dosis menjadi dua kali lipat), untuk meningkatkan respon terhadap diuretik.

3. Respon terhadap peningkatan kreatinin serum selama terapi diuretik untuk kongesti. [20]
   Peningkatan kreatinin serum (sampai dengan 0,5 mg/dl) selama terapi diuretik merupakan hal yang biasa tanpa harus menghentikan atau menurunkan dosis diuretik, khususnya apabila masih terdapat kondisi kongesti yang jelas. Beberapa data klinis menyebutkan bahwa peningkatan kreatinin tersebut berlangsung sementara (biasanya sampai 3 minggu) dan berkaitan dengan luaran yang sama bahkan lebih baik jika proses dekongesti berjalan efektif.

4. Mengatasi resistensi diuretik.[20]
   Kemampuan memahami mekanisme resistensi diuretik dapat memperbaiki respon diuretik pada tiap individu. Kombinasi penghambat nefron dengan menambahkan agen diuretik thiazide dapat meningkatkan diuresis, namun harus diperhatikan gangguan elektrolit akibat kombinasi tersebut.

5. Penyesuaian dosis diuretik loop kronis selama optimalisasi terapi gagal jantung berdasarkan panduan (GDMT/*Guidelines directed medical therapy*) [20]
   Secara umum penggunaan dosis diuretik kronis harus menggunakan dosis kecil yang mampu

mempertahankan status volume. Optimalisasi obat gagal jantung lain kemungkinan dapat menurunkan kebutuhan dosis diuretik, dan penurunan dosis sangat mungkin dibutuhkan untuk menghindari risiko hipotensi atau hipovolemia.

Tatalaksana Kongesti pada GJA

GJA merupakan komplikasi yang umum sering terjadi pada pasien dengan gagal jantung kronis dan berkaitan dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Pada 90% kasus GJA disebabkan oleh kongesti akibat peningkatan tekanan pengisian ventrikel (*filling pressures)*.[25] Kongesti residual pada saat rawat jalan merupakan prediktor yang kuat untuk luaran yang buruk sehingga dekongesti total merupakan target terapi pada GJA.[26]

Target Terapi pada GJA

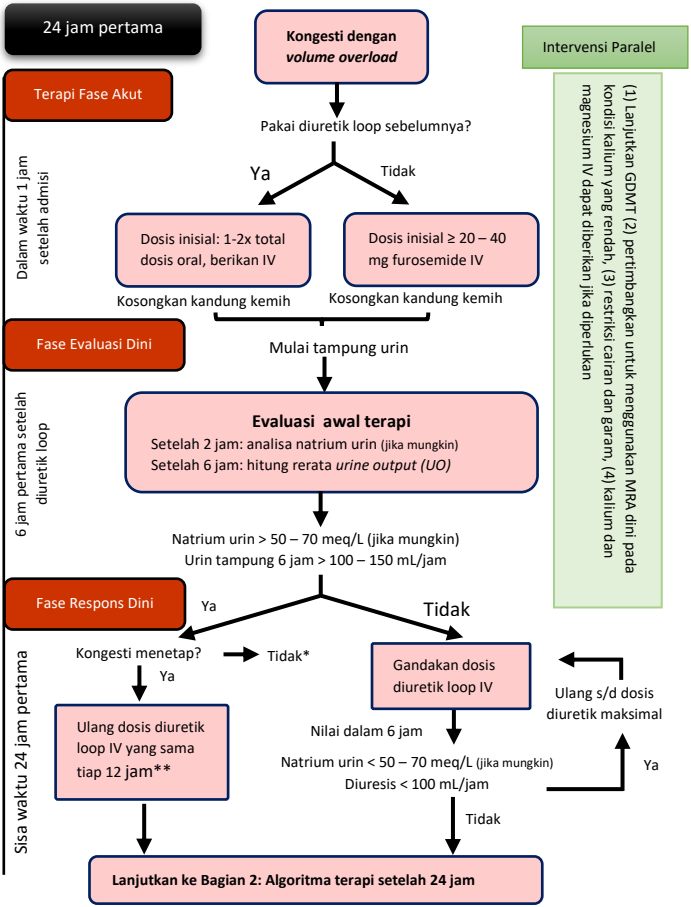
Sebelum memulai terapi dekongesti pada pasien GJA, nilai patofisiologi apa yang terjadi (mekanisme *volume overload* atau redistribusi cairan).[19]

Target terapi pada pasien dengan kongesti karena *volume overload* adalah sebagai berikut [19]:

1. Mencapai dekongesti tanpa residual *volume overload*

2. Memastikan tekanan perfusi adekuat untuk memastikan perfusi organ yang baik
3. Mempertahankan terapi gagal jantung optimal, karena terapi tersebut dapat meningkatkan respon terhadap diuretik dan memperbaiki kesintasan jangka panjang.

Langkah praktis terapi diuretik dan penilaian GJA dapat dilihat di Gambar 5 (diadaptasi dari[19]).



Gambar 5. Alur Terapi Diuretik pada GJA

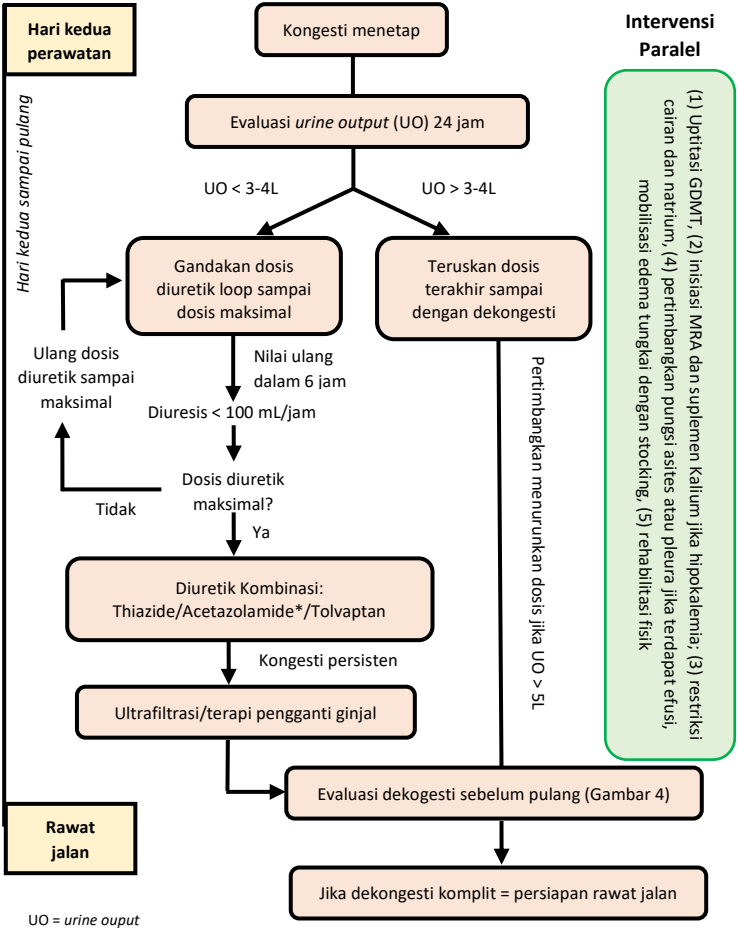
*pertimbangkan penyebab sesak lainnya

**pada pasien dengan diuresis yang baik setelah pemberian diuretik loop tunggal, dapat dipertimbangkan pemberian dosis sekali per hari

Selama menjalani terapi diuretik pada GJA, lakukan evaluasi meliputi[19]:

1. Pemantauan laju jantung, irama jantung, laju pernapasan, saturasi oksigen.
2. Cek tanda hipoperfusi. Pertimbangkan pengukuran tekanan darah secara invasif pada kasus hipotensi.
3. Pengukuran berat badan awal sebelum dan selama pemberian diuretik.

Efek diuretik loop biasanya terjadi pada beberapa jam pertama dan saat kembalinya ekskresi natrium basal pada 6-8 jam. Evaluasi dini terhadap respon diuretik harus segera dilakukan untuk mengidentifikasi pasien dengan respon diuretik yang buruk, sehingga memungkinkan intensifikasi dosis diuretik loop dan atau penggunaan strategi penghambatan nefron yang lain (kombinasi diuretik loop dengan diuretik jenis lain). Walaupun belum banyak studi mengenai kombinasi ini, namun strategi tersebut harus dipikirkan mengingat kongesti yang menetap akan memperburuk fungsi organ dan laju pengisian plasma (laju perpindahan cairan dari interstisial ke intravaskular) yang berkurang selama dekongesti.[19]



UO = *urine ouput*
*hanya tersedia oral

Gambar 6. Algoritma setelah 24 jam

	Variabel	Euvolemia → Kongesti				
Kongesti Klinis	**Ortopnea**	Tidak ada		Ringan	Moderate	Berat
	Tekanan vena jugular(cm)	< 8	< 8	8 - 10	11 - 15	> 16
	Hepatomegali	Tidak ada		Teraba	Pembesaran sedang pulsatil	Pembesaran massif dan keras
	Edema	Tidak ada		+ 1	+2	+3/+4
	6MWT	> 400 m	300-400 m	200-300 m	100-200 m	< 100 m
Evaluasi Teknis	**BNP**		<100	100-299	300-500	>500
	NTproBNP		<400	400-1500	1500-3000	>3000
	Pencitraan toraks dengan sinar X	Bersih	Bersih	Kardiomegali	Kongesti vena pulmonal Efusi pleura ringan	Edema interstisial atau alveolar
	Vena Kava (echo): - Diameter maksimal > 2.2 cm - Kolapsibilitas <50%	Tidak ada keduanya		Satu dari dua		Keduanya
	Ultrasonografi Paru	<15 B-lines saat pindai 28 tempat		15-30 B-lines saat pindai 28 tempat		>30 B-lines saat pindai 28 tempat

6MWT: 6 minutes walk test; BNP: B-type natriuretic peptide; NTproBNP: N-terminal-pro-BNP

Gambar 7. Evaluasi kongesti sebelum rawat jalan (diadaptasi dari[19])

Lakukan evaluasi paralel mulai dari hari ke-2 sampai dengan sebelum rawat jalan. Evaluasi meliputi[19]:

1. Pemantauan hemodinamik non-invasif standar: laju nadi, irama jantung, laju pernapasan, saturasi oksigen, dan tekanan darah.
2. Memantau tanda-tanda kondisi hipoperfusi.
3. Pemantauan jumlah urin/ 24 jam dan penimbangan berat badan harian.
4. Evaluasi laboratorium yang diperlukan
5. Penilaian komorbiditas, status gizi, dan rencana terapi untuk rawat jalan.

Evaluasi dan persiapan rawat jalan pada pasien gagal jantung meliputi hal berikut ini[19]:

1. Secara klinis stabil dengan obat oral setidaknya dalam 24 jam terakhir
2. Sudah dilakukan edukasi gagal jantung dan program multidisiplin dalam tatalaksana gagal jantung
3. Perencanaan evaluasi rawat jalan setidaknya dalam dua minggu ke depan
4. Perencanaan evaluasi laboratorium maksimal dalam dua minggu
5. Menentukan dosis diuretik oral yang tepat
6. Memberikan lembar tertulis yang berisi petunjuk minum obat gagal jantung

7. Memotivasi dan melibatkan fasilitas kesehatan tingkat 1 dalam perawatan multidisiplin.

Penggunaan Agen Diuretik Lain

1. Thiazide
   Rasionalisasi penggunaan thiazide pada GJA berdasarkan temuan peningkatan aviditas natrium di nefron distal pada kasus penggunaan diuretik loop jangka panjang.[27] Pada data percobaan binatang menunjukkan terjadi hipertrofi pada nefron distal pada penggunaan diuretik loop kronis yang menjelaskan terjadinya resistensi diuretik.[28] Data terbaru mendukung efektivitas thiazide pada pasien dengan penurunan laju filtrasi glomerulus/LFG (<30 mL/menit), namun manfaatnya dirasakan lebih besar jika LFG > 30 mL/menit.[29]

2. *Mineralocorticoid receptor antagonist* (MRA)
   MRA merupakan obat dengan rekomendasi kelas 1 untuk tatalaksana gagal jantung kronis dengan cara menghambat reseptor aldosteron akibat overaktivasi neurohormonal.[6] Pada studi ATHENA-HF (*Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis in Heart Failure*), terapi spironolakton 100 mg per hari tidak superior

dibandingkan dengan dosis 25 mg dalam menurunkan NT-proBNP atau meningkatkan *urine output* setelah 96 jam.[30] Namun terapi dengan MRA mungkin berguna dalam mengurangi efek hipokalemia yang disebabkan oleh diuretik loop atau thiazide.

3. Acetazolamide
   Acetazolamide adalah karbonik anhidrase yang menghambat reabsorbsi natrium di tubulus proksimal. Sebuah studi observasional pada pasien gagal jantung dekompensasi akut yang mengalami kondisi *volume overload* menunjukkan bahwa pemberian acetazolamide 500 mg intravena sebagai tambahan terapi diuretik loop dosis optimal dapat memperbaiki respon diuretik (sampai dengan ekskresi natrium 100 mmol per 40 mg dosis ekuivalen furosemide).[31] Namun sediaan intravena tidak tersedia di Indonesia.

4. Tolvaptan
   Antagonis vasopressin menghambat reabsoprsi H_2O di nefron distal dengan menghambat efek arginin vasopressin yang menyebabkan menurunnya kanal aquaporin lumen di duktus kolektivus ginjal. Hal tersebut menyebabkan peningkatan akuaresis tanpa menyebabkan

natriusesis secara signifikan. Tolvaptan adalah antagonis reseptor-V2, pada penelitian EVEREST tidak menunjukkan penurunan signifikan pada mortalias dan morbiditas pada pasien GJA, namun pada gagal jantung terjadi peningkatan kadar arginin vasopressin dapat menyebabkan ekspansi plasma sehingga menyebabkan hiponatremia dilusional. Saat ini penggunaan tolvaptan pada pasien dengan resistensi diuretik loop, hiponatremia, atau disfungsi renal menghasilkan penurunan berat badan yang lebih bermakna.[32]

Ultrafiltrasi

Ultrafiltrasi adalah memindahkan cairan plasma melewati membran semipermeabel yang dikendalikan oleh mesin dengan menciptakan gradien tekanan transmembran. Tidak banyak bukti yang mendukung ultrafiltrasi sebagai terapi lini pertama yang melebihi diuretik loop pada GJA.[33] Pada umumnya ultrafiltrasi atau terapi pengganti ginjal digunakan sebagai pilihan akhir untuk mengurangi kongesti setelah terapi farmakologi tidak berhasil.[34] Terapi pengganti ginjal diperbolehkan untuk tatalaksana komplikasi metabolik dari anuria/oliguria seperti hiperkalemia, asidosis metabolik, dan uremia, walaupun pada kebanyakan kasus memiiliki prognosis jangka panjang yang buruk, khususnya jika perfusi sistemik buruk.[34]

Tatalaksana Kongesti pada GJK

Diuretik loop direkomendasikan pada GJK untuk mencegah kongesti. Rekomendasi ini dipakai untuk berbagai spektrum fraksi ejeksi ventrikel kiri, bahkan diuretik merupakan rekomendasi kelas I pada gagal jantung dengan penurunan ejeksi fraksi atau tanpa penurunan ejeksi fraksi.[6] Namun efek diuretik pada gagal jantung terhadap morbiditas dan mortalitas hanya sedikit diteliti dengan *randomized control trial*, bahkan beberapa penelitian menghubungkan penggunaan diuretik dengan peningkatan mortalitas. Namun bias potensial banyak terdapat pada pasien dengan penyakit yang sangat berat dan menggunakan dosis diuretik yang lebih tinggi.[35]

Penghambat *triple* dengan inhibitor *angiotensin converting enzyme*, penyekat reseptor angiotensin, penyekat beta, dan MRA berkaitan dengan prognosis yang jauh lebih baik pada pasien yang mendapatkan dosis diuretik rendah, namun tidak pada pasien dengan dosis diuretik yang tinggi. Artinya, penggunaan diuretik sendiri hanya untuk mengurangi tanda dan gejala gagal jantung, sedangkan untuk menurunkan angka mortalitas dan morbiditas harus mengikuti alur GDMT.[36]

Panduan Praktis Klinis Penggunaan Diuretik Loop pada Gagal Jantung Kronis

Dosis diuretik harus disesuaikan berdasarkan kebutuhan individual. Perubahan yang jelas dari tanda dan gejala klinis, pencitraan, serta biomarker dapat digunakan untuk evaluasi kongesti pada pasien rawat jalan.[6] Namun tidak ada satupun algoritma tatalaksana yang telah dibuat untuk kebutuhan implementasi klinis sehari-hari karena identifikasi untuk kebutuhan individual masih sulit.

Panduan untuk dekongesti pasien gagal jantung pada rawat jalan dapat mengikuti tahap-tahap berikut ini:

1. Identifikasi Kongesti

   Penapisan kongesti harus dilakukan secara rutin, intervalnya bervariasi tergantung beratnya gagal jantung. Jika terdapat tanda kongesti, evaluasi klinis menyeluruh dan pemeriksaan laboratorium harus dilakukan pada setiap pasien.[6] Pemeriksaan kreatinin atau LFG, *blood urea nitrogen* (BUN), natrium dan kalium (jika stabil dapat dilakukan setiap 6 bulan). Pemeriksaan fungsi hati harus dilakukan setiap 12 bulan sekali pada pasien yang stabil, atau jika terdapat gejala kongesti.[37]

   Tidak ada definisi yang sama mengenai beratnya kongesti, namun kongesti yang sangat berat ekuivalen dengan gagal jantung dekompensasi

akut. Kelas fungsional NYHA II atau III dengan tanda dan gejala kongesti yang jelas namun tanpa perburukan akut merupakan gambaran dari kongesti yang sedang. Kongesti ringan kadang tidak dapat dideteksi. Kongesti ringan dan sedang dapat ditatalaksana saat rawat jalan dengan strategi yang tepat.[38,39]

2. Tatalaksana Kongesti

   Kongesti pada pasien gagal jantung umumnya diberikan diuretik loop. Dua faktor penting yang harus dipertimbangkan sebelum memilih dosis: (1) riwayat penggunaan diuretik loop sebelumnya, dan berapa dosis yang pasien gunakan; (2) fungsi ginjal pasien, merupakan hal penting untuk memprediksi respon terhadap diuretik. Pasien dengan penyakit ginjal kronis membutuhkan dosis yang lebih tinggi untuk mencapai diuresis yang diinginkan. Jika tidak terdapat kebutuhan mendesak maka dapat dimulai dengan dosis diuretik loop rendah.[37] Cara untuk inisiasi diuretik loop dapat dilihat pada Gambar 8.

3. Evaluasi ulang [37]

   Pasien dengan kongesti ringan dan fungsi ginjal yang normal dapat dilakukan penilaian kembali dalam 2 minggu. Seluruh pasien dengan LFG <60

mL/menit atau kongesti harus dinilai kembali dalam waktu 1 minggu. Cara penilaian kembali dapat dilihat pada Gambar 8.

Ada beberapa skrenario yang dapat terjadi saat evaluasi, yaitu :

a. Kongesti menetap

   Kongesti yang menetap seringkali terjadi karena dosis diuretik loop terlalu rendah untuk mengontrol kelebihan cairan. Dosis diuretik harus dilipatgandakan dan harus dilakukan penilaian ulang terhadap pasien. Jika dosis sangat tinggi (Tabel 3) atau eksalasi tidak efektif, kemungkinan telah terjadi resistensi diuretik. Jika terjadi GJA, maka harus dilakukan rawat inap.

b. Hipokalemia

   Hipokalemia diketahui sebagai efek samping yang dapat mengancam jiwa karena penggunaan diuretik loop. Jika kadar kalium <4,1 mmol/L dianjurkan untuk memberikan MRA atau suplementasi kalium, kecuali terdapat kontraindikasi. Jika diperlukan pemberian suplementasi kalium dan MRA dapat diberikan bersamaan, namun lakukan pemantauan ketat dan pasien perlu rawat inap.

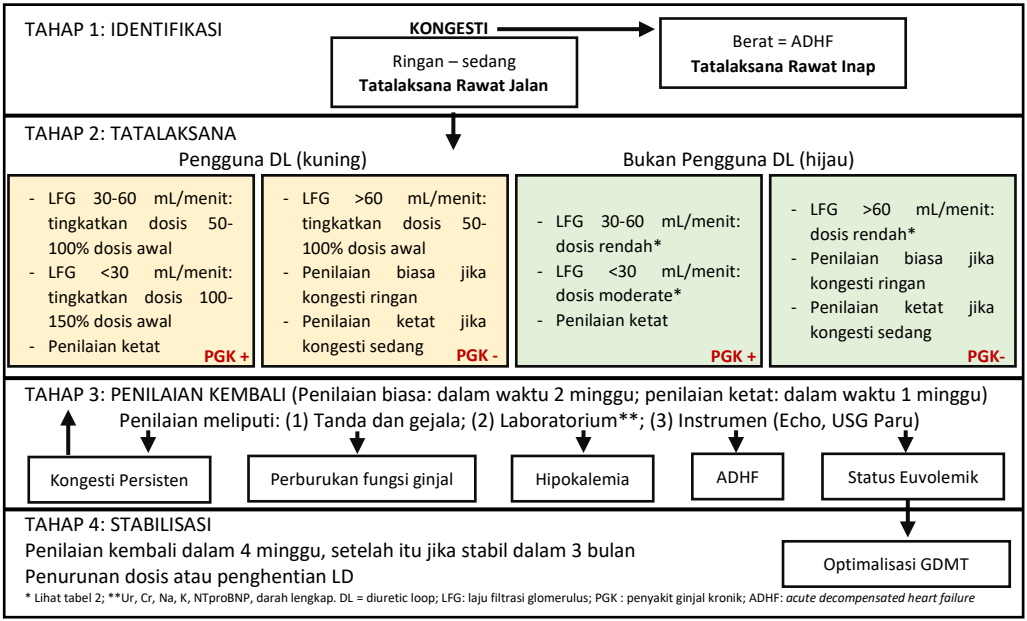
c. Euvolemia

Jika terapi awal efektif, pasien sudah tidak mengalami kongesti secara klinis, maka dapat masuk pada tahap selanjutnya yaitu tahap stabilisasi.

4. Stabilisasi[37]

Beberapa pasien euvolemik kemungkinan mendapatkan manfaat dari penurunan dosis atau mungkin penghentian diuretik loop, khususnya jika telah mencapai terapi gagal jantung yang optimal. Pemantauan yang sangat ketat sangat dibutuhkan pada pasien yang menurunkan atau menghentikan diuretik loop agar tidak terjadi episode kongesti kembali. Secara umum, target penggunaan diuretik adalah dengan dosis serendah mungkin yang cukup untuk membuat pasien dalam keadaan euvolemia, namun kebutuhan ini harus dicermati secara hati-hati karena dekongesti yang parsial dapat membahayakan pasien. Pemantauan kepatuhan pasien sangat penting karena kongesti sangat sering terjadi pada pasien yang tidak patuh (asupan cairan, obat-obatan, asupan garam).

Algoritma tatalaksana kongesti pada pasien rawat jalan dapat dilihat pada Gambar 8. Pembagian dosis diuretik dapat dilihat pada Tabel 3.



Gambar 8. Tatalaksana kongesti pada rawat jalan (diadaptasi dari[37])

Tabel 3. Dosis diuretik loop oral pada gagal jantung kronik (diadaptasi dari[37])

	Furosemide	Torsemide	Bumetanide
Dosis rendah	≤ 40 mg/hari	≤ 10 mg/hari	≤ 1 mg/hari
Dosis sedang	> 40-100 mg/hari	> 10-25 mg/hari	> 1-2,5 mg/hari
Dosis tinggi	> 100-200 mg/hari	> 25-50 mg/hari	> 2,5-5 mg/hari
Dosis sangat tinggi	> 200 mg/hari	> 50 mg/hari	> 5 mg/hari
Dosis maksimal	600-1500 mg/hari	200 mg/hari	10 mg/hari

Ketr : Torsemide dan Bumetanide tidak tersedia di Indonesia

Resistensi Diuretik

Definisi

Resistensi diuretik tidak memiliki definisi yang baku. Setiap penelitian maupun studi literatur memiliki definisi yang bervariasi. Apabila disimpulkan dari beberapa studi, maka definisi resistensi diuretik mencakup berikut ini:[40]

- Kongesti persisten walaupun sudah mendapat dosis diuretik yang adekuat dan ekskalasi diuretik loop setara dengan furosemide > 80 mg per hari
- Tidak dapat mengeksresi setidaknya 90 mmol natrium dalam waktu 72 jam dengan pemberian furosemide oral 160 mg yang diberikan dua kali per hari.

Evaluasi Respon Diuretik

Beberapa studi menggunakan dosis ekuivalen furosemide untuk menilai respon terhadap diuretik (untuk diuretik intravena: 1 mg bumetanide, 20 mg torsemide, dan 40 mg furosemide). Perubahan yang dinilai untuk melihat respon diuretik meliputi: turunnya berat badan, produksi urin, atau natrium urin.[41]

Respon diuretik yang buruk dideskripsikan sebagai:

- Perubahan berat badan 0 – 2,7 kg per 40 mg dosis furosemide (atau ekuivalen)[42]

- Respon urin <1400 mL per 40 mg dosis furosemide (atau ekuivalen)[42]
- Eksresi fraksional natrium pada basal < 0,2% [43]
- Rasio konsentrasi natrium urin dan konsentrasi furosemide urin <2 mmol/mg (keduanya diambil dari analisis urin sewaktu) dan/atau kadar terendah klorida basal 97-103 meq/L)[44]

Namun hubungan antara metrik diatas masih belum banyak diteliti dan tidak ada titik potong mutlak untuk menentukan resistensi diuretik.

Patofisiologi Resistensi Diuretik

Patofisiologi resistensi diuretik sangat kompleks dan dapat melibatkan beberapa penyebab (lihat Tabel 4). Patofisiologi berawal dari beberapa faktor, yaitu berkurangnya hantaran diuretik ke tempat aksi di lumen ginjal, aktivasi neurohormonal, adaptasi kompensasi tubular, dan interaksi obat.[45] Rangkuman ilustrasi patofisiologi resistensi diuretik loop dapat dilihat di Gambar 9.

Hantaran diuretik ke tempat aksi bergantung pada beberapa mekanisme. Pertama, diuretik oral harus diabsorbsi dengan baik di usus untuk dapat sampai ke aliran darah. Adanya edema pada saluran

cerna atau hipoperfusi usus menyebabkan gangguan pada absorbsi diuretik.[46]

Tabel 4. Penyebab resistensi diuretik (diadaptasi dari[45])

Diagnosis yang tidak tepat • Edema vena • Edema limfatik • *Overload* kompartemen ketiga dengan deplesi volume intravaskular	*Berkurangnya sekresi diuretik* • Ambilan diuretik tubular berkurang karena toksin • Berkurangnya aliran ginjal • Berkurangnya massa ginjal fungsional
Tidak patuh terhadap restriksi garam dan cairan	*Respon ginjal yang insufisien terhadap obat* • LFG rendah • Volume intravaskular efektif berkurang sedangkan volume ekstravaskular meningkat • Aktivasi RAAS dan SNS • Peningkatan hantaran dan absorbsi natrium di tubulus distal • Retensi natrium setelah periode diuretik yang efektif • Adaptasi nefron (hipertrofi dan hiperplasia sel tubulus distal) • Penggunaan AINS
Hantaran diuretik yang buruk ke lumen nefron • Ketidakpatuhan • Dosis diuretik terlalu rendah atau interval terlalu jarang • Absorbsi yang buruk • Hipoalbumin dan sindroma nefrotik • Sirosis hepatis	

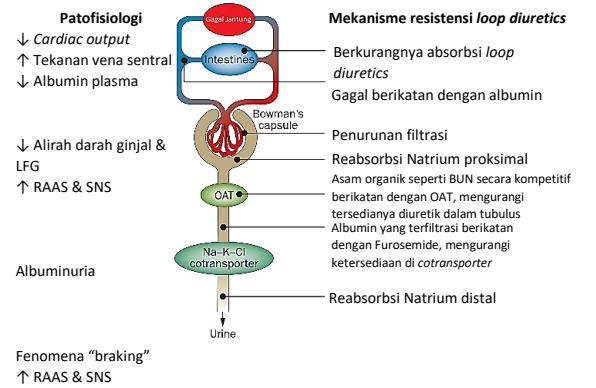
Ketr : LFG : laju filtrasi glomerulus; RAAS : *renin angiotensin aldosterone system*; SNS : *sympathetic nervous system*; AINS : anti inflamasi non steroid

Kedua, kebanyakan diuretik berikatan dengan plasma albumin. Diuretik beraksi terhadap target molekular di dalam lumen, sehingga obat ini harus difiltrasi oleh glomerulus dan secara aktif disekresi ke dalam lumen tubulus oleh transporter anion organik pada tubulus proksimal agar dapat berfungsi dengan baik. Hipoalbuminemia yang sering terjadi pada pasien gagal jantung, mengganggu sekresi furosemide aktif dan juga meningkatkan konversi ke dalam bentuk tidak aktif. Sebagai tambahan, albumin yang lepas ke dalam tubulus dapat berikatan dengan furosemide dan mencegah kerjanya pada *sodium-chloride-potassium co-transporter*.[40]

Ketiga, pasien dengan gagal jantung dan penyakit ginjal kronis memiliki kadar asam organik bersirkulasi (seperti *blood urea nitrogen*-BUN) yang tinggi, secara kompetitif menghambat transporter anion organik sehingga menurunkan ketersediaan diuretik di tempat aksi.

Aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dan sistem saraf simpatis menyebabkan resorpsi pasif urea yang bergantung aliran darah pada tubulus distal; gradien konsentrasi yang terjadi karena peningkatan resorpsi natrium dan air di tubulus proksimal menyebabkan berkurangnya aliran ke distal dan peningkatan resorpsi. Peningkatan BUN bukan hanya berkontribusi terhadap resistensi diuretik, namun juga

sebagai penanda bahwa sedang terjadi retensi air dan natrium pada ginjal.[40]



LFG: Laju Filtrasi Glomerulus; RAAS : *renin-angiotensin-aldosteron system*; SNS: *sympathetic nervus system*; OAT: *organic anion transporter*

Gambar 9. Mekanisme resistensi diuretik (diadaptasi dari[40])

Pada saat sedang menjalani terapi dengan diuretik, natriuresis menyebabkan keseimbangan natrium yang negatif, berkurangnya volume ekstraseluer memicu respon homeostatis, yang dimediasi oleh sistem saraf simpatis dan sistem renin-angiotensin-aldosteron, menyebabkan peningkatan retensi natrium pada tubulus yang bukan menjadi target kerja diuretik. Setelah beberapa hari, respon homeostatik ini mengimbangi efek diuretik, menyeimbangkan eksresi dan ambilan natrium dan

menciptakan situasi baru yang stabil dengan volume ekstravaskular yang rendah. Fenomena “braking” ini merupakan respon homeostatik yang sesuai untuk mencegah berkurangnya cairan secara berlebihan selama terapi diuretik. Namun pada pasien gagal jantung terjadi hiperaldosteronisme sekunder, hal ini menyebabkan reabsorbsi natrium yang cepat secara besar-besaran sehingga menyebabkan resistensi diuretik. Selanjutnya, hantaran natrium atau diuretik yang terjadi secara terus menerus pada tubulus distal menyebabkan hipertrofi sel tubulus distal yang memintas efek proksimal diuretik loop dan menyebabkan retensi natrium.[40]

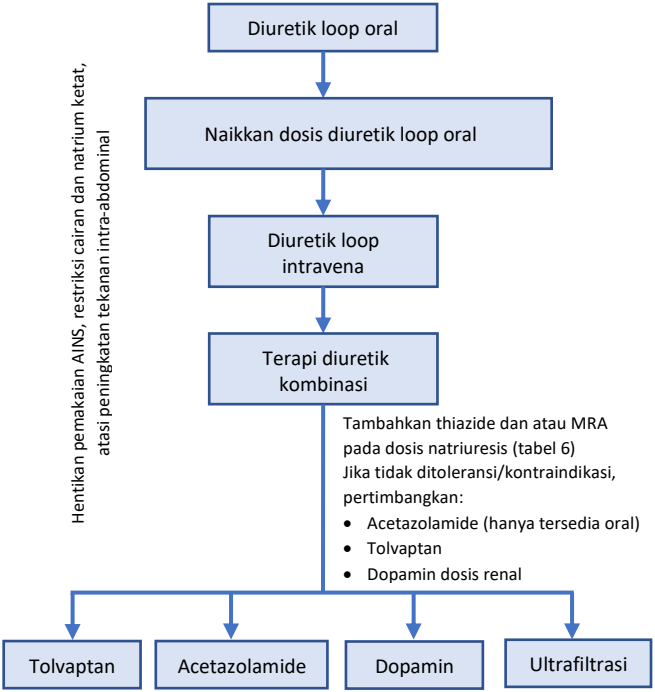
Beberapa obat, seperti anti-inflamasi non steroid (AINS) dapat mengurangi efek diuretik loop. AINS menyebabkan resistensi diuretik dengan berbagai cara, diantaranya: mengurangi sintesis prostaglandin, mengurangi vasodilatasi ginjal, meningkatkan reabsorbsi nefron pada area selain loop Henle, dan hipertensi. Pada suatu studi menunjukkan pemberian aspirin baik pada dosis rendah maupun dosis tinggi dapat menghambat venodilatasi yang disebabkan oleh furosemide sehingga menurunkan efek diuretik. Pada pasien dengan gagal jantung, aspirin harus dihindari sebisa mungkin, gunakan antitrombotik lain yang tidak mempengaruhi integritas metabolisme prostaglandin.[45]

Tatalaksana Resistensi Diuretik

Sebelum mempertimbangkan beberapa pilihan tatalaksana, penyebab lain resistensi diuretik seperti berkurangnya volume intravaskular harus disingkirkan. Restriksi garam dan cairan harus dilakukan dengan baik. Restriksi garam kurang dari 100 mEq/hari mengurangi efek retensi natrium paska diuretik. Jika pasien menggunakan AINS, segera hentikan AINS. Penghentian AINS secara signifikan memperbaiki efektivitas diuretik. Gambar 10 menunjukkan algoritma yang diajukan untuk tatalaksana resistensi diuretik, bersamaan dengan mengatasi penyebab resistensi diuretik yang telah dijelaskan di atas.[45]

Langkah-langkah tatalaksana resistensi diuretik:

1. Tetapkan dosis tunggal yang efektif
   Diuretik memiliki kurva respon dosis dan efek hanya akan dimulai jika kadar diuretik mencapai ambang di lumen tubulus. Pada kasus penyakit ginjal kronis atau sindroma kardiorenal pasien membutuhkan dosis yang lebih tinggi untuk mencapai dosis terapeutik. Dosis dibawah ambang tidak efektif, jadi lebih dibutuhkan dosis tunggal yang lebih tinggi namun efektif, daripada memberikan dosis yang tidak adekuat namun lebih sering.[47]



Gambar 10. Algoritma tatalaksana resistensi diuretik (diadaptasi dari[40])

2. Tingkatkan frekuensi diuretik loop
   Karena kebanyakan diuretik memiliki kerja singkat, meningkatkan frekuensi dosis efektif dapat mengatasi retensi natrium paska diuretik dan memperbaiki respon diuretik.[47]
3. Ganti jenis diuretik loop
   Absorbsi gastrointestinal dan bioavailabilitas tiap diuretik berbeda walaupun masih dalam satu kelas. Furosemide memiliki bioavaibilitas sekitar 50%, sedangkan bumetanide dan torsemide sekitar 80-100% (hamper seluruhnya diabsorbsi). Mengganti furosemide dengan bumetanide atau torsemide pada dosis setara dapat memperbaiki diuresis.[47] Namun kedua obat ini tidak tersedia di Indonesia.
4. Berikan diuretik intravena
   Absorbsi diuretik mungkin berubah pada keadaan edema gastrointestinal, gastroparesis, dan pengosongan lambung yang lambat. Konsentrasi obat pada lumen tubulus kemungkinan tidak adekuat karena GJA, hipoperfusi renal, atau sekresi yang terganggu karena hipoalbuminemia.[48]
   Pemberian diuretik secara kontinyu intravena lebih efektif bila dibandingkan dengan dosis bolus intermiten untuk memperbaiki diuresis. Hal tersebut dapat menurunkan fluktuasi volume intravaskular sehingga produksi urin per jam lebih konstan dengan penambahan dosis secara

bertahap. Drip diuretik loop juga mengurangi kemungkinan efek retensi natrium paska diuretik.[49] Bolus diuretik loop harus diberikan terlebih dulu sebelum memberikan drip diuretik (dosis dapat dilihat pada Tabel 5).

Tabel 5. Dosis untuk infus diuretik intravena (diadaptasi dari[45])

Diuretik	Dosis inisial (mg)	Laju infus (mg/jam) berdasarkan LFG (mL/menit)		
		< 25	25-75	> 75
Furosemide	40	20 kemudian 40	10 kemudian 20	10
Bumetanide	1	1 kemudian 2	0.5 kemudian 1	0.5
Torsemide	20	10 kemudian 20	5 kemudian 10	5

Ketr : Torsemide dan Bumetanide tidak tersedia di Indonesia

5. Penghambatan nefron sekuensial

   Penghambatan reabsorsi natrium pada segmen nefron yang berbeda artinya menggunakan kombinasi dua diuretik atau lebih dari kelas diuretik yang berbeda, dapat menghasilkan aksi yang sinergistik dari mekanisme kerja sehingga meningkatkan respon diuretik. Sebagai contoh, penggunaan diuretik loop yang dikombinasikan dengan thiazide dengan atau tanpa MRA merupakan hal lazim pada praktek sehari-hari.

Namun harus diingat, kombinasi terapi diuretik ini berkaitan dengan peningkatan efek samping yang signifikan seperti gangguan elektrolit, hipovolemia, dan gangguan ginjal.[47]

Tabel 6. Terapi kombinasi diuretik (diadaptasi dari[45])

Saat dosis efektif atau maksimal diuretik loop telah tercapai, tambahkan:
Diuretik yang bekerja di tubulus konvulsi distal Metalazone 2,5 – 10 mg perhari per oral (tidak tersedia di Indonesia) Hydrochlorthiazide 25 – 100 mg per hari per oral
Diuretik yang bekerja di tubulus proksimal Acetazolamide 250 – 375 mg per hari sampai dengan 500 mg intravena (hanya sediaan oral tersedia di Indonesia)
Diuretik hemat Kalium Spironolaktone 100 – 200 mg per hari Amiloride 5 – 10 mg per hari (tidak tersedia di Indonesia)

6. Menurunkan tekanan intra-abdominal
   Hipertensi intra-abdominal didefinisikan sebagai tekanan intra-abdominal bertahan pada 12 mmHg atau lebih. Kongesti splaknik atau kongesti interstisial kemungkinan merupakan penyebab hipertensi intra-abdominal jika tidak terdapat asites. Peningkatan tekanan intra-abdominal juga menyebabkan peningkatan tekanan interstisial

ginjal yang melawan tekanan filtrasi. Hal tersebut menyebabkan gangguan ginjal dan resistensi diuretik. Jika terdapat hipertensi intra-abdominal, dapat dilakukan mobilisasi cairan ruang ketiga dengan kombinasi diuretik, vasodilator, dan atau inotropik. Asites harus diatasi dengan parasentesis. Tujuan terapi ini adalah untuk mencapai tekanan perfusi abdominal (tekanan arteri rerata dikurangi tekanan intra-abdominal) >60 mmHg (dengan tekanan intrabdominal 5-7 mmHg) sehingga mencapai luaran yang diinginkan (perbaikan fungsi ginjal dan diuresis).[45]

7. Terapi farmakologi alternatif
   a. Dopamin dosis renal
      Dopamin dosis rendah (<3 mcg/kg/menit) secara selektif bekerja pada reseptor dopaminergik perifer dan menyebabkan vasodilatasi renal, arteri koroner, splaknik, dan sirkulasi serebral.[50] Namun pemberiannya harus hati-hati karena dapat menyebabkan aritmia.
   b. Tolvaptan
      Pada studi EVEREST, tolvaptan pada dosis 30 mg tidak memiliki efek terhadap total mortalitas, namun secara signifikan mengurangi berat badan, sesak napas, dan edema.[32]

Dosis awal dapat diberikan 7,5-15 mg per hari tanpa melihat kadar natrium, namun pemberiannya harus dihentikan jika terjadi hipernatremia.

8. Ultrafiltrasi

   Ultrafiltrasi sangat efektif dalam memindahkan cairan plasma melalui membran semipermeabel yang memungkinkan molekul kecil lewat melalui perbedaan tekanan menuju cairan ultrafiltrasi.[50] Pada studi RAPID-CHF menemukan bahwa ultrafiltrasi dapat ditoleransi baik, dan menghasilkan turunnya berat badan dan pengeluaran cairan yang signifikan.[52]

   Pasien yang menjalani ultrafiltrasi memiliki *adverse event* yang lebih tinggi.[53]

   Panduan gagal jantung yang dikeluarkan *European Society of Cardiology* pada tahun 2016 mengatakan bahwa tidak ada bukti yang mendukung ultrafiltrasi sebagai terapi lini pertama dibandingkan diuretik loop pada GJA. Ultrafiltrasi dapat dilakukan apabila tatalaksana dengan diuretik gagal untuk mencapai dekongesti.[6]

BAB 4
MANAJEMEN CAIRAN PADA GAGAL JANTUNG KRONIK DENGAN KOMORBID

Pendahuluan

Gagal jantung akan menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas serta menjadi beban pada sistem kesehatan dunia. Pasien dengan gagal jantung seringkali memiliki berbagai kondisi komorbid yang berkaitan adanya kelainan kardiovaskular dan non kardiovaskular. Kondisi komorbid yang dimiliki pasien gagal jantung akan meningkatkan risiko kematian dan menurunkan kualitas hidup penderita. Pasien gagal jantung dengan komorbid yang dirawat di rumah sakit dianggap lebih kompleks dalam manajemen terapi.[54]

Beberapa kondisi emergensi non kardiak dapat terjadi pada pasien gagal jantung kronik seperti perdarahan, syok sepsis, hiperosmolar non ketotik atau ketoasidosis diabetikum. Kekhawatiran klinisi terjadi pada saat menangani pasien gagal jantung kronik yang membutuhkan cairan dalam jumlah yang banyak.

Gagal Jantung dan Infeksi

Sepsis merupakan kondisi terjadinya disfungsi organ mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh akibat adanya infeksi. Sepsis dan syok sepsis merupakan masalah kesehatan utama, mengenai lebih dari satu juta pasien di dunia setiap

tahunnya, dan membunuh satu dari empat pasien. Identifikasi awal dan tatalaksana sesuai pada jam-jam pertama sepsis akan memperbaiki luaran pasien.[55]

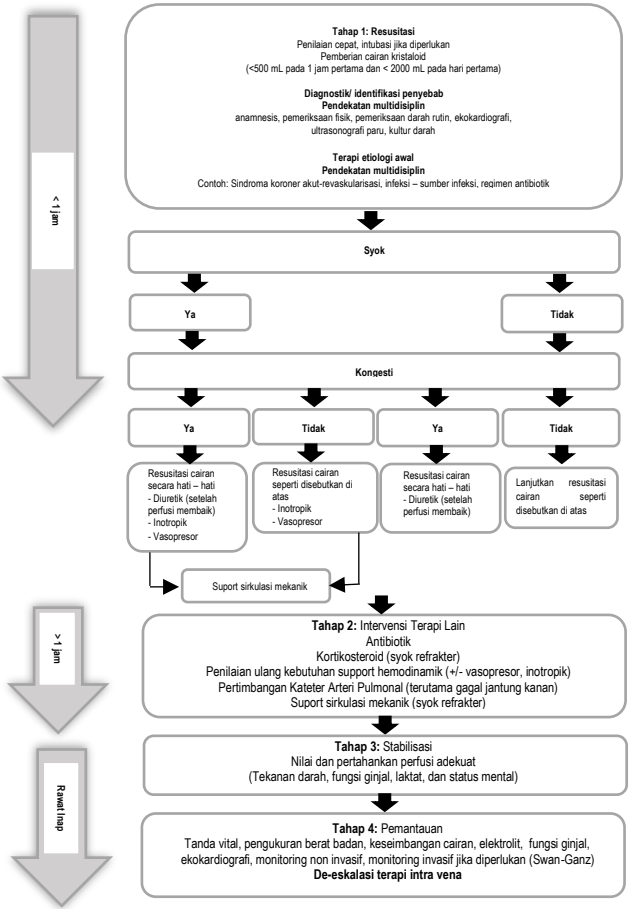
Sepsis pada GJA akan memperburuk luaran dengan angka kematian yang tinggi. *Walker dkk*. menilai dampak sepsis terhadap kematian pada pasien gagal jantung dan dikatakan bahwa sepsis menyebabkan kematian pada satu dari empat pasien dengan gagal jantung. Angka ini menekankan perlunya identifikasi segera, pemeriksaan penunjang sesuai, dan tatalaksana secara cepat dan tepat pada pasien gagal jantung dengan sepsis. [56]

Rivers dkk. pertama kali mengeluarkan protokol *early goal-directed therapy* (EGDT) untuk tatalaksana sepsis pada tahun 2001, yang kemudian mengalami perkembangan menjadi *Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update*.[57,58] Termasuk di dalam pembaharuan panduan terapi adalah "bundel 1 jam" sebagai upaya mendorong klinisi untuk menilai urgensi dan melakukan terapi sesegera mungkin. Bundel 1 jam mencakup 5 intervensi yang mencakup resusitasi awal: pengukuran laktat, kultur darah sebelum pemberian antibiotik, pemberian antibiotik spektrum luas, pemberian cairan kristaloid secara cepat 30 mL/kg untuk memperbaiki tekanan darah, dan tambahan vasopresor jika pasien tetap hipotensi setelah

pemberian cairan resusitasi dengan target MAP > 65 mmHg.[58]

Pasien dengan gagal jantung biasanya berada dalam kondisi kongesti. Kongesti pada gagal jantung akan memberat dan memperburuk luaran jika pasien sepsis dan mendapatkan *loading* cairan. Pasien gagal jantung berisiko tinggi mengalami kelebihan cairan dan akan berpengaruh terhadap respon pemberian cairan serta obat yang biasanya diberikan pada pasien dengan sepsis. *Wardi dkk*. melaporkan pasien gagal jantung dengan ejeksi fraksi menurun/*heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) mendapatkan cairan resusitasi lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa gagal jantung pada 6 jam pertama. Mereka juga melaporkan bahwa pada pasien sepsis dengan HFrEF yang tidak menerima cairan yang cukup pada 6 jam pertama akan meningkatkan mortalitas.[59]

Melainis dkk. memaparkan algoritma tatalaksana pasien gagal jantung dengan sepsis. Terdapat beberapa pendekatan yaitu: resusitasi, diagnosis simultan dan intervensi terapi (antibiotik), stabilisasi, dan monitoring (gambar 11).[60]



Gambar 11. Algoritma tatalaksana gagal jantung dengan sepsis (diadaptasi dari[60])

Tatalaksana Cairan

Terapi utama pasien sepsis pada fase akut adalah resusitasi cairan. Menurut *Surviving Sepsis Guidelines*, tipe cairan yang dipilih adalah cairan kristaloid, diberikan dengan dosis 30 mL/kg pada satu jam pertama. Berdasarkan penelitian SALT-ED dan SMART maka jenis kristaloid yang dipilih adalah kristaloid balans. Kedua penelitian ini membandingkan dua tipe kristaloid (*balans vs salin*) pada sepsis dan menunjukkan superioritas oleh kristaloid balans (*ringer laktat*, *plasma-lyte*) jika dibandingkan dengan cairan salin dalam hal fungsi ginjal dan kematian.[61,62]

Pasien dengan disfungsi jantung sebelumnya dan/atau gagal jantung sudah berada dalam kondisi kelebihan cairan, sehingga keputusan mengenai jumlah cairan yang dibutuhkan akan sangat sulit untuk ditentukan.[63,64] *Singh dkk*. mendapatkan adanya peningkatan kematian di rumah sakit pada pasien dengan gagal jantung dan sepsis yang mendapatkan cairan >3 liter. Peningkatan kematian pada penelitian ini belum diketahui dengan jelas akibat cairan itu sendiri atau karena derajat beratnya sepsis.[65]

Duttuluri dkk. menilai adanya peningkatan kematian di rumah sakit pada pasien sepsis dengan gagal jantung yang mendapatan cairan yang tidak adekuat (< 30 mL/kg). Sebagai tambahan data penelitian oleh *Akhter dkk*. melihat pada pasien yang

mendapatkan setidaknya 30 mL/kg cairan di unit emergensi pada pasien yang volume sensitif (gagal jantung dan/atau gagal ginjal) tidak meningkatkan kemungkinan intubasi jika dibandingkan dengan mereka yang mendapatkan cairan <30 mL/kg.

Terapi alternatif dari *Surviving Sepsis Guidelines*, terhadap pasien yang volume sensitif adalah pemberian albumin sebagai upaya penurunan total cairan yang diberikan. *Hydroksietil starches* tidak disarankan untuk diberikan karena menurut SAFE trial membandingkan albumin 4% dengan saline pada 6997 pasien dan didapatkan adanya penurunan kematian pada 28 hari lebih rendah pada pasien mendapatkan albumin, dan data ini juga didapatkan oleh *Delaney dkk*. pada suatu meta analisis.[60]

Dapat diambil kesimpulan dari beberapa penelitian di atas yaitu klinisi dapat mengikuti tatalaksana pemberian cairan dengan menggunakan kristaloid pada dosis 30 mL/kg, bahkan pada pasien dengan gagal jantung. Lakukan pemeriksaan fisik, evaluasi berkala tanda vital pasien (laju nadi, tekanan darah, saturasi, laju nafas, suhu, urin, dll) di waktu bersamaan. Penilaian dinamik status cairan pasien menjadi bagian yang penting, dapat digunakan peninggian kaki secara pasif, test cairan dengan menilai volume sekuncup jantung, variasi tekanan sistolik, dll. Penggunaan ultrasonografi dapat digunakan untuk

penilaian lebih objektif dan akurat. Kombinasi ekokardiografi, vena kava inferior, ultrasonografi paru dapat memberikan informasi lebih tepat lagi terhadap status cairan, respon pemberian cairan, dan kebutuhan pemberian cairan selanjutnya pada pasien sepsis dengan gagal jantung. Apabila pemeriksaan ultrasonografi tidak mendapatkan gambaran *B-line* pada USG paru, fungsi ventrikel kiri yang hiperdinamik, vena kava inferior kolaps, maka klinisi dapat melanjutkan pemberian cairan secara liberal. Sebaliknya apabila ditemukan gambaran *B-line* difus di kedua lapang paru, ventrikel kiri hipodinamik, dan vena kava inferior besar dan tidak kolaps, maka pemberian cairan harus dilakukan secara hati-hati, dengan cairan inisial sampai 500 mL kristaloid dan hindari pemberian cairan selanjutnya.[54,60]

Pemberian vasopresor dan inotropik dapat dipertimbangkan segera. Selain jumah cairan, kecepatan pemberian cairan juga harus diturunkan dengan hati-hati. Pemeriksaan perubahan kadar laktat dapat dianggap sebagai marker terhadap adekuatnya perfusi jaringan, kombinasi jumlah urin dan pemeriksaan fisik.[60]

Tabel 7. Tatalaksana terapi cairan pasien gagal jantung dengan sepsis

• Apabila tidak ditemukan tanda kelebihan cairan, maka mulai pemberian cairan kristaloid (solute balans, contoh ringer laktat lebih dipilih daripada salin) secara liberal, >200 mL/15-30 menit sampai 500 mL pada satu jam pertama • Kecepatan infus diturunkan sampai total cairan mencapai 2 liter • Pasien dipantau secara ketat; evaluasi berkala tanda vital, laktat, hemodinamik, dan pemeriksaan ultrasonografi • Berdasarkan data yang ada sebelumnya maka pemberian cairan jangan melebihi 2 liter pada pasien • Pertimbangkan pemberian albumin atau pemberian segera vasopresor dan inotropik apabila pada saat fase pemantauan hemodinamik (cairan > 500 mL tetapi kurang dari 2 L) untuk menurunkan jumlah cairan yang diberikan

Gagal Jantung dan Diabetes

Gagal jantung dan diabetes sering terjadi bersama-sama dan penelitian saat ini menunjukkan hubungan dua arah dengan peningkatan risiko gagal

jantung pada pasien diabetes dan juga peningkatan risiko diabetes pada pasien gagal jantung.[66]

Tatalaksana gagal jantung pada pasien dengan diabetes dengan glikemia stabil cukup jelas, tetapi terapi akan menjadi lebih sulit pada saat menghadapi dua kondisi kegawatdaruratan hiperglikemia seperti ketoasidosis diabetikum (KAD) atau status hiperosmolar hiperglikemia (SHH). Diuretik dan pembatasan cairan menjadi terapi dasar pada tatalaksana gagal jantung, sementara pemberian cairan intravena secara agresif diindikasikan pada KAD dan SHH.[67-69]

Obat Diabetes dan Fungsi Jantung

Obat-obatan diabetes dan efeknya terhadap fungsi jantung dapat mempengaruhi terjadinya gagal jantung melalui beberapa mekanisme patofisiologi berkaitan dengan peningkatan kadar insulin, retensi cairan dan ketersediaan gula yang rendah untuk miokardium. Terapi dengan mengontrol gula secara ketat pada penelitian terkahir belum menunjukkan dapat menurunkan insidensi gagal jantung, sementara hipoglikemia sendiri memberikan hasil luaran yang lebih buruk.

Tiazolinidedion (TZD) menyebabkan retensi cairan, dan rosiglitason sudah ditarik dari peredaran karena adanya peningkatan risiko gagal jantung.

Metformin dan empaglifozin menunjukkan keamanan dan efektifitas pada pasien diabetes dan gagal jantung, walaupun harus lebih berhati-hati apabila memiliki gangguan fungsi ginjal. Penelitian EMPA-REG memberikan hasil yang baik, dimana empaglifozin secara bermakna menurunkan kematian dan rawat inap karena gagal jantung.[66,67, 71]

Tatalaksana Hiperglikemia Emergensi pada Pasien dengan Ketoasidosis Diabetikum (KAD) dan Status Hiperosmolar Hiperglikemia (SHH)

Hiperglikemia emergensi yang mengancam jiwa dapat terjadi dalam bentuk ketoasidosis diabetikum dan status hiperosmolar hiperglikemia sehingga membutuhkan diagnosis segera dan terapi agresif. Adanya gagal jantung akan membawa masalah sendiri baik klinisi maupun pasien. Gangguan hemodinamik, terapi cairan, terapi yang berkaitan dengan gangguan metabolik seperti gangguan fungsi ginjal, asidemia, dan kelebihan basa akan membawa tantangan tersendiri dalam tatalaksana pasien diabetes dan gagal jantung.

Ketoasidosis diabetikum biasanya terjadi secara akut, kurang dari 24-48 jam, sementara SHH terjadi beberapa hari sampai minggu dan dapat lebih menyebabkan dehidrasi yang lebih berat. Gejala seperti poliuria, polidipsi, pandangan kabur, gangguan kognitif, lemah badan, dan penurunan berat badan

dapat terjadi pada kedua keadaan. Gelaja muntah dan nyeri abdomen sering dikeluhkan oleh pasien KAD.[70]

Seperti pasien diabetes lainnya, pasien gagal jantung dengan diabetes juga memiliki risiko terjadinya kondisi ini. Penyebab paling sering KAD dan SHH adalah infeksi, terutama gastroenteritis; kondisi stress seperti tindakan bedah mayor, infark miokard, pankreatitis, atau stroke; atau insufisiensi insulin. Pasien yang belum diketahui diabetes sebelumnya dapat datang dengan manifestasi KAD atau SHH. Beberapa obat seperti steroid, tiazid, obat antipsikotik juga dapat mencetuskan KAD dan SHH.[72]

Terapi utama kondisi emergensi pada diabetes adalah insulin, cairan dan perbaikan elektrolit, dan pasien sebaiknya dirawat di ruangan semi intensif. Belum ada panduan khusus terapi hiperglikemia emergensi pada pasien dengan gagal jantung walaupun panduan dari UK mengatakan 'terapi cairan sebaiknya dimodifikasi'.[72] Faktor pencetus harus dicari, evaluasi nilai HbA1c terakhir, ekokardiografi pasien sebelumnya, riwayat rawat inap berkaitan dengan gagal jantung untuk dapat memberikan gambaran lebih mengenai fungsi jantung, status cairan, dan riwayat pengobatan jantung. Penilaian berat badan dilakukan untuk menilai jumlah cairan yang hilang karena sulit menilai status cairan pada pasien seperti ini. Pasien gagal jantung dapat memiliki edema perifer dan tidak

menggambarkan volume intravaskular. Pasien biasanya secara intravaskular mengalami penurunan cairan saat kondisi hiperglikemia tetapi dengan kondisi edema perifer yang nyata. Penilaian status volume harus dilakukan dengan cermat. Beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk menilai status cairan adalah melakukan penialian tekanan vena jugular, luasnya edema perifer, bukti kongesti paru (secara klinis dan pemeriksaan rontgen thoraks), ukuran vena kava inferior dan kolapsibilitasnya dengan ekokardiografi, tekanan vena sentral, rasa haus dan permukaan mukosa. Status hemodinamik dapat dinilai dengan mengukur tekanan darah/tekanan rerata arteri dan perfusi organ (urin, kesadaran, waktu pengisian kapiler). Harus diingat bahwa pasien gagal jantung dapat memiliki tekanan darah yang rendah karena penurunan curah jantung dan efek pengobatan; sehingga dapat diminta data tekanan darah rerata pasien sebelumnya. Jumlah urin yang banyak menggambarkan kondisi hiperglikemia dan tidak menjamin pasien memiliki cairan yang cukup. Jumlah urin yang sedikit menggambarkan gangguan perfusi ginjal. Pemeriksaan darah antara lain gula darah vena, keton, analisa gas darah, osmolalitas serum (dihitung atau diukur) dan troponin jika ada indikasi. Pemeriksaan EKG juga harus dilakukan.[70,72]

Tatalaksana spesifik yang berkaitan dengan gangguan keseimbangan cairan pada KAD maupun SHH berkaitan dengan defisit cairan yang banyak dan gangguan elektrolit. Derajat dehidrasi biasanya lebih berat pada SHH dibandingkan dengan KAD. Terapi cairan penting untuk memperbaiki volume intravaskular, interstisial dan intraselular, dan perfusi ginjal. Rata-rata pasien mengalami defisit cairan sekitar 5-7 liter pada KAD dan dapat mencapai 22 liter pada SHH.

Panduan terapi pemberian cairan pada KAD adalah pemberian cairan satu liter dalam 1 jam pertama dilanjutkan 500 mL/jam selama 4 jam kemudian. Pada SHH, panduan merekomendasikan pemberian setengah defisit cairan pada 12 jam pertama dan sisanya pada 12 jam kemudian. Jumlah cairan yang besar ini dapat mencetuskan dekompensasi pada pasien dengan gagal jantung. Cairan salin normal (NaCl 0.9%) dengan tambahan kalium dipilih untuk terapi cairan pada KAD dan SHH karena elektrolit yang terbuang adalah natrium, klorida, dan kalium. Suatu penilaian *Cochrane* merekomendasikan penggunaan cairan kristaloid dibandingkan koloid pada pasien KAD dan SHH, dan didapatkan data bahwa penggunaan *ringer laktat* (cairan *Hartmann*) pada SHH dan KAD tidak

menunjukkan manfaat jika dibandingkan dengan salin normal.[70,73]

Pemberian cairan pasien dengan gagal jantung harus lebih berhati-hati. Pemberian cairan dilakukan sebanyak 1-1.5 liter salin normal dalam waktu 1-2 jam dengan monitoring hemodinamik dan klinik lebih sering pada saat resusitasi awal. Resusitasi cairan selanjutnya diberikan sesuai status klinik dan respon pasien. Apabila terjadi perburukan tanda-tanda hemodinamik seperti tekanan darah yang rendah atau gangguan perfusi, akral dingin atau penurunan produksi urin, maka pemberian cairan sebaiknya tidak dilanjutkan dan berikan obat vasoaktif.[73]

Perlu diingatkan kembali bahwa edema paru non kardiogenik juga dapat terjadi pada pasien KAD akibat pemberian cairan terlalu banyak atau kebocoran kapiler-alveolar (sindroma distress nafas akut) walaupun pasien tidak memiliki kelainan jantung ataupun ginjal. Keadaan ini jarang terjadi, tetapi dapat mempersulit resusitasi cairan.

Apabila target gula sudah mencapai target akan tetapi keton/asidosis belum perbaikan, maka pada KAD dilanjutkan dengan pemberian infus dextrose 10% untuk mencegah hipoglikemia. Pada pasien dengan gagal jantung, cairan infus dapat diganti dengan dextrose 20% untuk mencegah kelebihan cairan dan hipoglikemia karena hanya dibutuhkan setengah

cairan. Pemberian cairan dapat diberikan melalui vena sentral karena memiliki osmolaritas yang tinggi untuk mencegah terjadinya iritasi.

Tabel 8. Tatalaksana terapi cairan pasien gagal jantung dengan hiperglikemia emergensi

- Terapi cairan menjadi lebih sulit pada pasien ini; penilaian status cairan perlu dilakukan secara tepat dan berkala
- Harus diingat bahwa pasien gagal jantung dapat tampak seperti kelebihan cairan di perifer sementara intravaskular kurang pada saat keadaan hiperglikemia
- Nilai berat badan sebelumnya, evaluasi ekokardiografi dan status cairan
- Pemberian cairan dengan menggunakan salin normal
- Pemberian normal salin secara berhati-hati sebanyak 1-1,5 liter dalam 1-2 jam dengan pemantauan hemodinamik secara berkala dan pemantauan kondisi klinis saat melakukan resusitasi awal pasien dengan gagal jantung
- Resusitasi cairan disesuaikan dengan status klinis pasien dan respons. Apabila terjadi perburukan hemodinamik maka sebaiknya digunakan obat vasoaktif dan eskalasi terapi

sesuai kondisi sakit kritis

KEPUSTAKAAN

1. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, Burkhoff D, Zannad F, Udelson JE and Voors AA. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nature reviews Cardiology*. 2020;17:641-655.
2. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Chioncel O, Collins SP, Doehner W, Filippatos GS, Flammer AJ, Fuhrmann V, Lainscak M, Lassus J, Legrand M, Masip J, Mueller C, Papp Z, Parissis J, Platz E, Rudiger A, Ruschitzka F, Schafer A, Seferovic PM, Skouri H, Yilmaz MB and Mebazaa A. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European journal of heart failure*. 2017;19:821-836.
3. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, Aranda JM, Jr., Abraham WT, Smart FW, Stevenson LW, Kueffer FJ and Bourge RC. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. 2008;118:1433-41.
4. Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM and Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation*. 2007;116:1549-54.
5. Hartupee J and Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nature reviews Cardiology*. 2017;14:30-38.

6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P and Group ESCSD. 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)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37:2129-2200.
7. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, Dickstein K, Drazner MH, Fonarow GC, Jaarsma T, Jondeau G, Sendon JL, Mebazaa A, Metra M, Nieminen M, Pang PS, Seferovic P, Stevenson LW, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Anker SD, Rhodes A, McMurray JJ, Filippatos G, European Society of C and European Society of Intensive Care M. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *European journal of heart failure*. 2010;12:423-33.
8. Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, Kenizou D, Maillier B, Nazeyrollas P, Roul G, Fillieux L, Abraham WT, Januzzi J, Jr., Sebbag L, Zannad F, Mebazaa A, Rossignol P, Ini-Crct GN and the EFHFG. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart failure*. 2018;6:273-285.
9. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, Maggioni AP, Cook T, Swedberg K, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Udelson JE, Zannad F, Gheorghiade M and Investigators ET. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction:

findings from the EVEREST trial. *European heart journal*. 2013;34:835-43.
10. Selvaraj S, Claggett B, Pozzi A, McMurray JJV, Jhund PS, Packer M, Desai AS, Lewis EF, Vaduganathan M, Lefkowitz MP, Rouleau JL, Shi VC, Zile MR, Swedberg K and Solomon SD. Prognostic Implications of Congestion on Physical Examination Among Contemporary Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: PARADIGM-HF. *Circulation*. 2019;140:1369-1379.
11. Kurmani S and Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Current heart failure reports*. 2017;14:385-392.
12. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, Dunlay SM, Vader JM, AbouEzzeddine OF, DeVore AD, Khazanie P, Redfield MM, Goldsmith SR, Bart BA, Anstrom KJ, Felker GM, Hernandez AF and Stevenson LW. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circulation Heart failure*. 2015;8:741-8.
13. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL, American College of Cardiology F and American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:e147-239.
14. Lassus J, Gayat E, Mueller C, Peacock WF, Spinar J, Harjola VP, van Kimmenade R, Pathak A, Mueller T, Disomma S, Metra M, Pascual-Figal D, Laribi S, Logeart D, Nouira S, Sato N, Potocki M,

Parenica J, Collet C, Cohen-Solal A, Januzzi JL, Jr., Mebazaa A and Network G. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *International journal of cardiology*. 2013;168:2186-94.

15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH and van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:1167.
16. Duarte K, Monnez JM, Albuisson E, Pitt B, Zannad F and Rossignol P. Prognostic Value of Estimated Plasma Volume in Heart Failure. *JACC Heart failure*. 2015;3:886-93.
17. Brisco MA, Coca SG, Chen J, Owens AT, McCauley BD, Kimmel SE and Testani JM. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Circulation Heart failure*. 2013;6:233-9.
18. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, Lee KL, Redfield MM, Tracy RP, Braunwald E, O'Connor CM, Felker GM, Committee NHFNS and Investigators. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circulation Heart failure*. 2013;6:240-5.
19. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F and Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2019;21:137-155.

20. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL and Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75:1178-1195.
21. Brater DC. Update in diuretic therapy: clinical pharmacology. *Seminars in nephrology*. 2011;31:483-94.
22. Ellison DH and Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2018;378:684-685.
23. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH and Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Archives of internal medicine*. 1998;158:1108-12.
24. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM and Network NHFCR. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *The New England journal of medicine*. 2011;364:797-805.
25. Fang J, Mensah GA, Croft JB and Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:428-34.
26. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Task Force for the D, Treatment of A, Chronic Heart Failure of the European Society of C, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H,

Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P and Guidelines ESCCfP. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2012;14:803-69.

27. Rao VS, Planavsky N, Hanberg JS, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, Wilson FP, Jacoby D, Chen M, Tang WHW, Cherney DZI, Ellison DH and Testani JM. Compensatory Distal Reabsorption Drives Diuretic Resistance in Human Heart Failure. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017;28:3414-3424.
28. Kaissling B, Bachmann S and Kriz W. Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. *The American journal of physiology*. 1985;248:F374-81.
29. Agarwal R and Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2012;6:299-308.
30. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, Mann DL, Margulies KB, McNulty SE, Mentz RJ, Redfield MM, Tang WHW, Whellan DJ, Shah M, Desvigne-Nickens P, Hernandez AF, Braunwald E, National Heart L and Blood Institute Heart Failure Clinical Research N. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*. 2017;2:950-958.
31. Verbrugge FH, Dupont M, Bertrand PB, Nijst P, Penders J, Dens J, Verhaert D, Vandervoort P, Tang WH and Mullens W. Determinants and impact of the natriuretic response to diuretic therapy in heart failure with reduced ejection fraction and volume overload. *Acta cardiologica*. 2015;70:265-73.
32. Cavalcante JL, Khan S and Gheorghiade M. EVEREST study: Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome

Study with Tolvaptan. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2008;6:1331-8.
33. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, Redfield MM, Deswal A, Rouleau JL, LeWinter MM, Ofili EO, Stevenson LW, Semigran MJ, Felker GM, Chen HH, Hernandez AF, Anstrom KJ, McNulty SE, Velazquez EJ, Ibarra JC, Mascette AM, Braunwald E and Heart Failure Clinical Research N. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *The New England journal of medicine*. 2012;367:2296-304.
34. Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, Agostoni P, Barasch J, Fonarow GC, Gottlieb SS, Jaski BE, Kazory A, Levin AP, Levin HR, Marenzi G, Mullens W, Negoianu D, Redfield MM, Tang WHW, Testani JM and Voors AA. Extracorporeal Ultrafiltration for Fluid Overload in Heart Failure: Current Status and Prospects for Further Research. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69:2428-2445.
35. Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, Cleland JG, Komajda M, Wedel H, Waagstein F and McMurray JJ. Diuretik loop, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2016;18:328-36.
36. Kapelios CJ, Malliaras K, Kaldara E, Vakrou S and Nanas JN. Diuretik loop for chronic heart failure: a foe in disguise of a friend? *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*. 2018;4:54-63.
37. Simonavicius J, Knackstedt C and Brunner-La Rocca HP. Diuretik loop in chronic heart failure: how to manage congestion? *Heart failure reviews*. 2019;24:17-30.
38. Buckley LF, Carter DM, Matta L, Cheng JW, Stevens C, Belenkiy RM, Burpee LJ, Young MA, Weiffenbach CS, Smallwood JA, Stevenson LW and Desai AS. Intravenous Diuretic Therapy for the Management of Heart Failure and Volume Overload in a Multidisciplinary Outpatient Unit. *JACC Heart failure*. 2016;4:1-8.

39. Ryder M, Murphy NF, McCaffrey D, O'Loughlin C, Ledwidge M and McDonald K. Outpatient intravenous diuretic therapy; potential for marked reduction in hospitalisations for acute decompensated heart failure. *European journal of heart failure*. 2008;10:267-72.
40 ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G and Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nature reviews Cardiology*. 2015;12:184-92.
41. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR and Tang WH. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. *Circulation Heart failure*. 2014;7:261-70.
42. ter Maaten JM, Dunning AM, Valente MA, Damman K, Ezekowitz JA, Califf RM, Starling RC, van der Meer P, O'Connor CM, Schulte PJ, Testani JM, Hernandez AF, Tang WH and Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-an analysis from ASCEND-HF. *American heart journal*. 2015;170:313-21.
43. Kumar D and Bagarhatta R. Fractional excretion of sodium and its association with prognosis of decompensated heart failure patients. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2015;9:OC01-3.
44. Singh D, Shrestha K, Testani JM, Verbrugge FH, Dupont M, Mullens W and Tang WH. Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2014;20:392-9.
45. Jardim SI, Ramos Dos Santos L, Araujo I, Marques F, Branco P, Gaspar A and Fonseca C. A 2018 overview of diuretic resistance in heart failure. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2018;37:935-945.

46. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T and Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1995;57:601-9.
47. Iqbal J and Javaid MM. Diuretic resistance and its management. *British journal of hospital medicine*. 2014;75:C103-7.
48. Asare K. Management of loop diuretic resistance in the intensive care unit. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2009;66:1635-40.
49. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG and Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996;28:376-82.
50. Vazir A and Cowie MR. Decongestion: Diuretics and other therapies for hospitalized heart failure. *Indian heart journal*. 2016;68 Suppl 1:S61-8.
51. Bowman BN, Nawarskas JJ and Anderson JR. Treating Diuretic Resistance: An Overview. *Cardiology in review*. 2016;24:256-60.
52. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, Mackedanz S, Sobotka PA, Schollmeyer M and Goldsmith SR. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:2043-6.
53. Grodin JL, Carter S, Bart BA, Goldsmith SR, Drazner MH and Tang WHW. Direct comparison of ultrafiltration to pharmacological decongestion in heart failure: a per-protocol analysis of CARRESS-HF. *European journal of heart failure*. 2018;20:1148-1156.
54. Sharma A, Zhao X, Hammill BG, Hernandez AF, Fonarow GC, Felker GM, Yancy CW, Heidenreich PA, Ezekowitz JA and DeVore AD. Trends in Noncardiovascular Comorbidities Among Patients Hospitalized for Heart Failure: Insights From the Get With The

Guidelines-Heart Failure Registry. *Circulation Heart failure*. 2018;11:e004646.
55. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL and Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43:304-377.
56. Walker AMN, Drozd M, Hall M, Patel PA, Paton M, Lowry J, Gierula J, Byrom R, Kearney L, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT and Cubbon RM. Prevalence and Predictors of Sepsis Death in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009684.
57. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M and Early Goal-Directed Therapy Collaborative G. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. 2001;345:1368-77.
58. Levy MM, Evans LE and Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive care medicine*. 2018;44:925-928.
59. Wardi G AW, Sell R, Malhotra A, Beitler J. Impact of fluid resuscitation on septic patients with systolic heart failure. *Critical care medicine*. 2016; 44:446.
60. Arfaras-Melainis A, Polyzogopoulou E, Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Ikonomidis I, Mebazaa A and Parissis J. Heart

failure and sepsis: practical recommendations for the optimal management. *Heart failure reviews*. 2020;25:183-194.
61 . Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, Slovis CM, Lindsell CJ, Ehrenfeld JM, Siew ED, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW and Investigators S-E. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *The New England journal of medicine*. 2018;378:819-828.
62. Semler MW, Self WH and Rice TW. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *The New England journal of medicine*. 2018;378:1951.
63. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Byrne DW, Wang L, Atchison L, Felbinger M, Jones ID, Russ S, Shaw AD, Bernard GR and Rice TW. Saline versus balanced crystalloids for intravenous fluid therapy in the emergency department: study protocol for a cluster-randomized, multiple-crossover trial. *Trials*. 2017;18:178.
64. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, Wang L, Byrne DW, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW, * SI, the Pragmatic Critical Care Research G and Investigators S. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195:1362-1372.
65. Harsimar Singh MI SS, Simmons B, Rabines A, Hassen GW The effect of initial volume resuscitation for sepsis in patients with congestive heart failure: is it associated with higher mortality. *J Card Fail* 2016;22:2.
66. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot JS, Marx N, Paulus WJ, Rossignol P, Taegtmeyer H, Bauersachs J, Bayes-Genis A, Brutsaert D, Bugger H, Clarke K, Cosentino F, De Keulenaer G, Dei Cas A, Gonzalez A, Huelsmann M, Iaccarino G, Lunde IG, Lyon AR, Pollesello P, Rena G, Riksen NP, Rosano G, Staels B, van Laake LW, Wanner C, Farmakis D, Filippatos G, Ruschitzka F, Seferovic P, de Boer RA and Heymans S. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-

the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2018;39:4243-4254.
67. Patric Campel SK, and Hector Ventura. The bi-directional impact of two chronic illnesses: heart failure and diabetes – a review of the epidemiology and outcomes. . *Card Fail Rev* 2015;1:8-10.
68. Tousoulis D. EO, and Christodoulos Stefanadis. Diabetes mellitus and heart failure. *Eur Cardiol Rev*. 2014;9.:37–42.
69. Stratton IM AIA, H Andrew W Neil, David R Matthews, Susan E Manley, and Cull CA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12.
70. Scott AR, Joint British Diabetes Societies for Inpatient C and group Jhhg. Management of hyperosmolar hyperglycaemic state in adults with diabetes. *Diabet Med*. 2015;32:714-24.
71. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE and Investigators E-RO. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373:2117-28.
72. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JA, Courtney CH, Hilton L, Dyer PH, Hamersley MS and Joint British Diabetes S. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med*. 2011;28:508-15.
73. Perel P, Roberts I and Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013:CD000567.