

HIPONATREMIA SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS GAGAL JANTUNG STUDI KASUS DI RSUP DR. KARIADI SEMARANG

Vionika Vitasari¹, Ilham Uddin², Sefri Noventi Sofia²

¹ Mahasiswa Program S-1 Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Kardiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang Gagal jantung adalah salah satu masalah kardiovaskular dengan tingkat mortalitas yang tergolong tinggi. Pemeriksaan fisik dan penunjang dilakukan untuk mengetahui tingkat mortalitas pada pasien dengan gagal jantung. Hiponatremia merupakan salah satu prediktor mortalitas pada pasien dengan penyakit gagal jantung yang tergolong praktis untuk dilakukan.

Tujuan Membuktikan hubungan hiponatremia dengan kejadian mortalitas penderita gagal jantung di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Metode Observasional analitik retrospektif dengan desain *case control*. Sampel penelitian ini adalah pasien gagal jantung yang dirawat inap di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Hasil Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara pasien gagal jantung yang hiponatremia terhadap kejadian mortalitas di RSUP dr. Kariadi Semarang dengan nilai p berturut-turut $p=0,009$ dan $p=0,017$ dengan $OR = 6,067$. Tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara pasien gagal jantung dengan usia ≥ 51 tahun ($p=0,613$; $OR=1,593$), normotensi ($p=0,011$ dan $p=0,091$; $OR=5,926$), riwayat diabetes *mellitus* ($p=0,319$; $OR=1,950$), kadar kreatinin yang meningkat ($p=0,740$; $OR=0,802$) terhadap kejadian mortalitas di RSUP dr. Kariadi Semarang.

Kesimpulan Terdapat hubungan antara hiponatremia dengan kejadian mortalitas pada penderita gagal jantung di RSUP dr. Kariadi Semarang. Sehingga hiponatremia dapat dijadikan prediktor mortalitas pasien gagal jantung di RSUP dr. Kariadi Semarang.

Kata Kunci : Hiponatremia, Mortalitas, Gagal Jantung

ABSTRACT

HYPONATREMIA AS A PREDICTOR OF MORTALITY IN HEART FAILURE CASE STUDY IN THE RSUP DR. KARIADI SEMARANG

Background Heart failure is one of cardiovascular disease that have a high mortality rate. Physical examination and another test applied in variety among heart failure patients. Hyponatremia is useful as a marker for predictor mortality of patients with heart failure. In addition to considering a low cost, this applied examination is quite simple and efficient.

Objective Investigated the correlation between Hyponatremia to Mortality of heart failure patients in RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Methods Observational analytic retrospective with case control design. The subject is patients with heart failure in RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Results There was significant mean difference between heart failure patients with hyponatremia toward mortality in RSUP dr. Kariadi Semarang with p value were 0,009 and 0,017 then OR value was 6,067. There was no significant mean differences between heart failure patients with more than 51 years old ($p=0,613$; $OR=1,593$), normotensi ($p=0,011$ dan

p=0,091; OR=5,926) diabetes mellitus(p=0,319;OR=1,950), high creatinin (p=0,740;OR=0,802) toward mortality in RSUP dr. Kariadi Semarang.

Conclusion There was correlation between hyponatremia and mortality in patients of heart failure in RSUP dr. Kariadi Semarang. So hyponatremia can be the predictor mortality of heart failure patients in RSUP dr. Kariadi Semarang.

Keywords : Hyponatremia, Mortality, Heart failure

PENDAHULUAN

Heart Failure (HF) atau gagal jantung adalah suatu sindroma klinis kompleks, yang disadari oleh ketidakmampuan jantung untuk memompakan darah keseluruh jaringan tubuh secara adekuat, akibat adanya gangguan struktural dan fungsional dari jantung.¹ Penyebab utama gagal jantung meliputi abnormalitas miokardium, *overload* beban luar (contoh: hipertensi), abnormalitas katup jantung, ritme jantung yang abnormal (aritmia), kegagalan terkait perikardium (contoh: tamponade), dan kelainan kongenital deformitas jantung.²

Pemeriksaan laboratorium yang digunakan adalah pemeriksaan darah lengkap, elektrolit, urea, kreatinin, gula darah, albumin, enzim hati dan INR. Pada pemeriksaan elektrolit utamanya yang diperiksa adalah kadar natrium pada darah. Kadar natrium yang rendah memberikan prognosis buruk pada gagal jantung akut.¹

Natrium memegang peranan penting dalam homeostasis tubuh untuk mengatur pelepasan hormon vasopressin (AVP) yang berguna untuk mengatur

aktivitas pompa jantung dan sistem saraf simpatis jantung. Sehingga dapat disimpulkan semakin rendah kadar natrium pada darah maka akan semakin besar juga terjadi mortalitas pada pasien.^{3,4} Dai-Yin Lu dkk dan Byung-Su Yoo dkk menunjukkan bahwa rendahnya kadar natrium pada darah atau kadar natrium dibawah 135 mEq/L dapat dihubungkan dengan peningkatan kematian pasien dengan gagal jantung akut.^{3,4} Pada penelitian William dkk dan Chansa dkk menunjukkan sebaliknya bahwa kadar natrium darah bukan merupakan prediktor mortalitas yang kuat untuk gagal jantung.^{5,6}

Beberapa mekanisme mortalitas dapat ditemukan pada penderita gagal jantung yang hiponatremia. Mekanisme pertama yaitu terjadi penurunan *cardiac output* dan peningkatan rasa haus oleh karena aktivasi AVP sehingga menyebabkan penderita ingin minum terus-menerus sehingga akan menambah pre load karena *intake* cairan yang banyak. Pada penderita gagal jantung fungsi kerja jantung tidak semaksimal orang normal

sehingga melakukan mekanisme kompensasi dengan *remodelling* atau hipertrofi ventrikel kiri. Saat *intake* cairan makin meningkat, preload juga ikut meningkat dan jantung berusaha memompa sampai batas maksimal tertentu. Jika melebihi batas kemampuan jantung akan mengakibatkan henti jantung (*cardiac arrest*) dan berakhir dengan kematian.⁷

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

hipokalemia karena dapat meningkatkan perpindahan natrium ke tubulus distal sehingga dapat menstimulasi hormon aldosteron. Hormon aldosteron yang meningkat dapat mengakibatkan meningkatnya tingkat sensitivitas pompa natrium sehingga natrium yang direabsorpsi meningkat dan konsentrasi K^+ dan ion hidrogen banyak yang ikut terbuang lewat urin. Kondisi hipokalemia dapat menyebabkan hiperpolaritas pada sel, meningkatnya potensial istirahat, mempercepat proses depolarisasi, dan meningkatnya sistem otomatisasi dan eksitabilitas. Hipokalemia dapat memperpanjang proses potensial aksi karena repolarisasi jantung dapat terjadi jika ada influks K^+ . Potensial aksi yang memanjang dapat mengganggu sistem konduksi jantung sehingga gelombang QRS melebar dan timbul ventrikel takikardi yang dapat mengakibatkan terjadi mortalitas yang tiba-tiba.^{8,9,10}

Mekanisme ketiga adalah disfungsi sistem saraf pusat yang berkembang menjadi edema serebral. Ketika hiponatremia terjadi dalam 48 jam (hiponatremia akut) atau serum natrium konsentrasinya menurun tajam lebih dari 0.5 mEq/L/hr bisa terjadi ensefalopati hiponatremia. Ensefalopati hiponatremia adalah disfungsi sistem saraf pusat karena

hiponatremia dan terjadi saat otak gagal meregulasi volume dan terjadi disfungsi $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$. Disfungsi $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ bisa mengakibatkan hipoksia dan bisa meningkatkan kejadian kematian oleh karena depresi pusat nafas di batang otak.^{11,12}

METODE

Penelitian eksperimental dengan rancangan *case control*. Penelitian dilaksanakan di Instalasi rekam medik RSUP Dr. Kariadi Semarang mulai bulan April 2017- Agustus 2017. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien gagal jantung kronik dan usia lebih dari 18 tahun. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien sepsis, pasien gagal jantung dengan *Chronic kidney disease stage V* (GFR < 15 ml/menit), pasien gagal jantung bawaan, pasien gagal jantung dengan hipernatremia (> 145 mEq/L), pasien gagal jantung dengan LVEF $\geq 50\%$, dan pasien dengan data tidak lengkap.

Sampel diambil dengan cara *consecutive sampling*. Berdasarkan rumus besar sampel didapatkan 19 sampel tiap kelompok. Pengumpulan data dilakukan dengan mencatat data-data yang ada di rekam medik dan/atau hasil pemeriksaan laboratorium kadar natrium darah pasien gagal jantung di RSUP Dr. Kariadi

Semarang mulai bulan April 2016 sampai sampel terpenuhi. Untuk data yang dikumpulkan adalah nama, umur, jenis kelamin, tanggal lahir, pekerjaan, nomor rekaman medik, diagnosis, dan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan kadar natrium darah untuk mendapatkan data mengenai kadar natrium darah pada pasien gagal jantung, pemeriksaan EKG untuk menentukan etiologi gagal jantung diastolik/sistolik dan luas jantung dan pemeriksaan echocard untuk evaluasi kelainan struktural dan fungsional jantung.

Variabel bebas penelitian ini adalah kadar natrium darah. Variabel perancu penelitian ini adalah usia, kadar kreatinin, tekanan darah, dan riwayat diabetes *mellitus*.

Data terlebih dahulu dilakukan pengecekan kebenarannya sebelum diolah dan dianalisis, setelah itu data ditabulasi dan dimasukkan ke sistem komputer. Pada penelitian ini, nilai data kadar natrium yang normal dengan yang hiponatremia dan variabel perancu seperti usia, kadar kreatinin, tekanan darah, dan riwayat diabetes melitus diuji dengan *Chi-square*. Apabila dari data tersebut terdapat lebih dari satu variabel yang signifikan maka untuk menyingkirkan variabel perancu

juga dilakukan analisis multivariat berupa uji regresi bivariat.

HASIL

Pengambilan data penelitian dilakukan April--Agustus 2017. Jumlah sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah 38 subjek.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Rerata ± SB (min – maks)	n (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki		26 (68,4%)
Perempuan		12 (31,6%)
Mortalitas		
Ya		19 (50%)
Tidak		19 (50%)
Riwayat Diabetes Mellitus		
Ya		15 (39,5%)
Tidak		23 (60,5%)
Usia (tahun)	59,29 ± 11,193 (31-81)	
<51		5 (13,2%)
≥51		33 (86,8%)
Tekanan Darah		
Hipotensi		6 (15,8%)
Normotensi		25 (65,8%)
Hipertensi		7 (18,4%)
Kadar Natrium		
Hiponatremia		20 (52,6%)
Normonatremia		18 (47,4%)
Kadar Kreatinin		
Normal		15 (39,5%)
Meningkat		23 (60,5%)

Karakteristik penilaian dibagi berdasarkan variabel selain kejadian mortalitas, antara lain jenis kelamin, usia, diabetes *mellitus*, tekanan darah, kadar natrium, dan kadar kreatin. Kesemua variabel tersebut diuji normalitas data terlebih dahulu, kemudian dibandingkan dan dilihat signifikansinya apakah terdapat perbedaan bermakna antar variabel tersebut atau tidak dengan menggunakan uji *chi-square*. Adapun didapat hasil sebagai berikut.

Tabel 2. Faktor risiko terhadap mortalitas

Uji <i>crosstab</i>	p	OR
Diabetes Mellitus	0,319	1,950
Usia	0,631	1,593
Tekanan Darah	0,011	5,926
Kadar Natrium	0,009	6,067
Kadar Kreatinin	0,740	0,802

Didapatkan dari tiga puluh delapan sampel yang diteliti terdiri dari 26 (68.4%) laki-laki dan 12 (31.6%) perempuan. Usia berkisar antara 31 sampai 81 tahun dengan rerata 59,29 (SD ±11,193). Pada penelitian ini menggunakan metode *case control* sehingga membutuhkan pasien gagal jantung yang masih hidup sebanyak 19 orang dan 19 pasien gagal jantung yang sudah meninggal.

Riwayat diabetes mellitus dari subjek penelitian didapatkan sebanyak 15

pasien (39,5%) sedangkan yang tidak memiliki riwayat diabetes mellitus didapatkan terbanyak 23 pasien (60,5%). Pada pasien gagal jantung dengan diabetes mellitus memiliki risiko sebesar 1,95 kali untuk terjadi mortalitas dibandingkan pasien gagal jantung tidak diabetes mellitus (OR=1,950). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara riwayat diabetes mellitus dengan kejadian mortalitas karena didapatkan nilai $p=0,319$ ($p>0,05$).

Usia dari subjek penelitian dibagi kedalam rentang usia kurang dari 51 tahun dan lebih dari sama dengan 51 tahun. Pada pasien dengan rentang usia kurang dari 51 tahun hanya didapatkan 5 subjek penelitian (13,2%) sedangkan pada rentang usia lebih dari sama dengan 51 tahun merupakan rentang usia dengan jumlah subjek terbanyak yaitu 33 orang (86,8%). Rerata usia dari subjek penelitian adalah 52,29 tahun dengan usia terendah adalah 31 tahun dan usia tertinggi adalah 81 tahun. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara usia dengan kejadian mortalitas karena didapatkan nilai $p=0,631$ ($p>0,05$). Pada pasien gagal jantung dengan usia lebih dari sama dengan 51 tahun memiliki risiko sebesar 1,59 kali untuk terjadi mortalitas dibandingkan pasien gagal

jantung dengan usia kurang dari 51 tahun (OR=1,593).

Tekanan darah dari subjek penelitian dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok pertama yang memiliki tekanan darah kurang dari sama dengan 90/60 mmHg didapatkan sebanyak 6 pasien (15,8%), kelompok kedua yang memiliki tekanan darah dengan rentang 91/61 sampai 139/89 mmHg didapatkan sebanyak 25 pasien (65,8%) , dan kelompok ketiga dengan tekanan darah lebih dari sama dengan 140/90 mmHg didapatkan sebanyak 7 pasien (18,4%). Rerata tekanan darah dari keseluruhan subjek penelitian adalah normotensi dengan tekanan darah terendah adalah 70/60 mmHg dan yang tertinggi adalah 170/110 mmHg. Terdapat perbedaan yang signifikan antara tekanan darah dengan kejadian mortalitas dikarenakan nilai $p=0,011$ ($p<0,05$). Pada variabel ini tidak bisa didapatkan *Odd Ratio* karena analisis tidak bisa dilakukan pada sistem tabel 3x2. Sehingga peneliti melakukan penggabungan sel agar menjadi tabel 2x2 pada sel yang memiliki *expected counts* yang kurang dari 5 yaitu pada sel hipotensi dan hipertensi. Pada pasien gagal jantung dengan tekanan darah normal memiliki risiko sebesar 5,9 kali untuk terjadi mortalitas dibandingkan pasien gagal

jantung dengan tekanan darah rendah dan tekanan darah tinggi (OR=5,926).

Kadar natrium dari subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama yang memiliki kadar kurang dari sama dengan 135 mEq/L didapatkan sebanyak 20 pasien (52,6%) dan kelompok kedua yang memiliki kadar dengan rentang 136 sampai 145 mEq/L didapatkan sebanyak 18 pasien (38,4%). Kadar natrium terendah adalah 114 mEq/L dan yang tertinggi adalah 145 mEq/L. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar natrium dengan kejadian mortalitas dikarenakan nilai $p=0,009$ ($p<0,05$). Pada pasien gagal jantung dengan kadar natrium rendah memiliki risiko sebesar 6 kali untuk terjadi mortalitas dibandingkan pasien gagal jantung dengan kadar natrium normal (OR=6,067).

Kadar kreatin dari subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama yang memiliki kadar dengan rentang 0,6 sampai 1,3 mg/dL didapatkan sebanyak 13 pasien (39,5%) dan kelompok kedua yang memiliki kadar lebih dari sama dengan 1,4 mg/dL didapatkan sebanyak 23 pasien (60,5%). Kadar keratin terendah adalah 0,9 mg/dL dan yang tertinggi adalah 3,3 mg/dL. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar keratin dengan kejadian mortalitas dikarenakan nilai

$p=0,501$ ($p>0,05$). Pada pasien gagal jantung dengan kadar kreatinin meningkat memiliki risiko sebesar 0,8 kali untuk terjadi mortalitas dibandingkan pasien gagal jantung dengan kadar kreatinin normal (OR=0,802).

Tabel 3. Hasil Uji Regresi

	p	Exp(B)
Kadar Natrium	0,017	6,039
Tekanan Darah	0,091	0,301

Pada penelitian ini didapatkan dua variabel yang signifikan dengan kejadian mortalitas yaitu kadar natrium dan tekanan darah. Sehingga perlu dilakukan analisis multivariat berupa uji regresi dengan metode *backward left right* untuk mendapatkan variabel yang paling berpengaruh terhadap kejadian mortalitas pasien gagal jantung di RSUP dr. Kariadi. Hasil uji menunjukkan perbedaan paling signifikan antara kejadian mortalitas dengan hiponatremia dikarenakan nilai $p=0,017$ ($p<0,05$). Hasil uji juga menunjukkan pada pasien gagal jantung dengan hiponatremia memiliki risiko sebesar 6 kali untuk terjadi mortalitas dibandingkan pasien gagal jantung dengan tidak hiponatremia (OR=6,039).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan hasil yang tidak signifikan pada pasien gagal jantung dengan riwayat diabetes *mellitus* yang dirawat di RSUP dr. Kariadi Semarang. Penelitian ini sama dengan penelitian William T. A. Dkk dan Chansa P. Dkk, dilaporkan bahwa dengan adanya riwayat diabetes *mellitus* tidak berhubungan secara signifikan dengan tingkat keparahan kondisi pasien gagal jantung.^{5,6} Sehingga dapat dikatakan bahwa adanya riwayat diabetes *mellitus* tidak memiliki hubungan dengan kejadian mortalitas.

Pada penelitian kami juga didapatkan hasil analisis statistik yang tidak signifikan pada pasien gagal jantung dengan usia lebih dari sama dengan 51 tahun yang dirawat di RSUP dr. Kariadi Semarang. Penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Konstatinous dkk dan Mihai dkk, dilaporkan bahwa tidak menunjukkan hasil yang signifikan hubungan antara usia pasien dengan tingkat penurunan harapan hidup.^{13,14} Sehingga dapat dikatakan bahwa semakin meningkatnya usia pasien tidak memiliki hubungan dengan kejadian mortalitas.

Pada penelitian kami juga didapatkan hasil analisis statistik yang

tidak signifikan pada pasien gagal jantung dengan peningkatan kadar kreatinin yang dirawat di RSUP dr. Kariadi Semarang. Penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Liviu Klein dkk dan Chansa P. Dkk, dilaporkan bahwa kadar kreatinin tidak berhubungan secara signifikan dengan tingkat keparahan kondisi pasien gagal jantung.^{6,15} Sehingga dapat dikatakan bahwa adanya peningkatan kadar kreatinin tidak memiliki hubungan dengan kejadian mortalitas.

Pada penelitian kami juga didapatkan hasil analisis statistik yang signifikan pada pasien gagal jantung dengan normotensi yang dirawat di RSUP dr. Kariadi Semarang. Penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Liviu Klein dkk dan Chansa P. Dkk, dilaporkan bahwa normotensi berhubungan secara signifikan dengan tingkat keparahan kondisi pasien gagal jantung dibandingkan dengan kondisi hipertensi.^{6,15} Kondisi normotensi memiliki risiko 5,9 kali untuk terjadi mortalitas dibandingkan pasien gagal jantung yang tidak normotensi yang dirawat di RSUP dr. Kariadi Semarang. Sehingga perlu dilakukan uji lanjutan berupa analisis multivariat dan dapat dikatakan bahwa normotensi dapat dipertimbangkan menjadi prediktor

mortalitas utama pasien gagal jantung di RSUP dr. Kariadi Semarang.

Pada penelitian kami juga didapatkan hasil analisis statistik yang signifikan pada pasien gagal jantung dengan hiponatremia yang dirawat di RSUP dr. Kariadi Semarang. Penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Dai-Yin Lu. dkk dan Byung-So Yoo dkk, dilaporkan bahwa hiponatremia berhubungan secara signifikan dengan penurunan harapan hidup pasien gagal jantung.^{3,4} Kondisi hiponatremia memiliki risiko 6 kali untuk terjadi mortalitas dibandingkan pasien gagal jantung yang tidak hionatremia yang dirawat di RSUP dr. Kariadi Semarang. Sehingga perlu dilakukan uji lanjutan berupa analisis multivariat dan dapat dikatakan bahwa hiponatremia dapat dipertimbangkan menjadi prediktor mortalitas utama pasien gagal jantung di RSUP dr. Kariadi Semarang.

Analisis penelitian dilanjutkan dengan uji regresi untuk menilai variabel manakah yang paling signifikan untuk dijadikan prediktor mortalitas pasien gagal jantung di RSUP dr. Kariadi Semarang. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang bermakna pada pasien gagal jantung dengan hiponatremia untuk terjadi mortalitas pada pasien gagal jantung yang

dirawat di RSUP dr. Kariadi Semarang. Sehingga dapat disimpulkan bahwa hiponaremia dapat dijadikan sebagai prediktor mortalitas pasien gagal jantung di RSUP dr. Kariadi Semarang.

Keterbatasan penelitian ini yaitu Kelemahan pada penelitian ini adalah penelitian ini menggunakan metode *case control* sehingga tidak bisa menggambarkan keadaan pasien yang sebenarnya, selain itu penelitian ini tidak mengikuti perubahan kadar natrium sejak onset terjadinya gagal jantung hingga terjadinya mortalitas pada pasien gagal jantung di RSUP dr. Kariadi. Sehingga perlu penelitian lebih mendalam dengan menggunakan metode *cohort*.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Terbukti adanya hubungan hiponatremia dengan kejadian mortalitas pada pasien gagal jantung di RSUP dr. Kariadi Semarang. Sehingga hiponatremia dapat dijadikan salah satu prediktor mortalitas pasien gagal jantung di RSUP dr. Kariadi Semarang.

Saran

Perlu adanya data dalam rekam medis yang mendokumentasikan mengenai onset kapan penderita mulai mengalami gagal jantung hingga pemeriksaan

laboratorium yang dilakukan, data mengenai riwayat kebiasaan pasien yang lengkap sehingga informasi yang tersedia menjadi lebih akurat.

Perlu dilakukan penelitian yang lebih mendalam dengan desain penelitian *cohort* yang bersifat prospektif dan serial agar dapat mendeteksi perubahan klinis yang lebih baik dan akurat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Daulat Manurung, Muhadi. Gagal Jantung. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M SS, ed. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6th ed. Jakarta: Pusat penerbitan ilmu penyakit dalam; 2014:1136-1147.
2. Fuster V, Walsh RA HR. Pathophysiology of Heart Failure. In: Hurst's The Heart. 13th ed. McGraw Hill; 2011:721.
3. Dai-Yin Lu, MD; Hao-Min Cheng, MD, PhD; Yu-Lun Cheng, MD; Pai-Feng Hsu, MD; Wei Ming Huang, MD; Chao-Yu Guo, PhD et al. Hyponatremia and Worsening Sodium Levels Are Associated With Long-Term Outcome in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2016 Mar 23; 5.
4. Byung-Su Yoo, Jin Joo Park, Dong-Ju Choi, Seok-Min Kang, Juey-Jen Hwang, Shing-Jong Lin et al. Prognostic value of hyponatremia in heart failure patients: an analysis of the clinical characteristics and outcomes in relation with serum sodium level in asian patients hospitalized for heart failure (COAST) study. *Korean J Intern Med.* 2015 Jul; 30: 460-470.
5. William T. A, Predictors of In-Hospital Mortality in Patients Hospitalized for Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008 Jul 29; 347-356.
6. Chansa P, Lakhi1S, AndrewsB, Kalinchenko1S, Sakr R. Factors Associated with Mortality in Adults Admitted with Heart Failure at the University Teaching Hospital in Lusaka, Zambia. *Medical Journal of Zambia.* vol. 39, no. 1, pp.1-10, 2012.
7. Robert WS. Blood Urea Nitrogen and Serum Creatinine. *Circ Heart Failure.* 2008; 1:2-5.
8. Livro DC, Marco M, Carl VL. Electrolyte Disturbances in Chronic Heart Failure: Metabolic and Clinical Aspects. *Clin. Cardiol.* 1995; 18:370-376.
9. Oleg E. Osadchii. Mechanisms of hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity. *Fundamental &*

- Clinical Pharmacology. 2010; 24:547–559.
10. Agata BD, Dimitri PM, Linda J, Jacek R, Wilbert SA et al. The meaning of hypokalemia in heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2012; 158:12–17.
 11. Geoffrey T. J, MD and Jun R. C, MD, MPH. Hyponatremia in Acute Decompensated Heart Failure: Mechanisms, Prognosis, and Treatment Options. *Clin. Cardiol*. 2010; 11:666–671.
 12. Giuliani C, Peri A. Effects of Hyponatremia on the Brain. *J Clin Med*. 2014 Dec; 1163-1177.
 13. [Konstantinos D](#), [Anastasios L](#), [Peter J. K.](#), [Nina P](#), [P. C. Schulze](#), and [Ira J. Goldberg](#). Pathophysiology of Sepsis-Related Cardiac Dysfunction: Driven by Inflammation, Energy Mismanagement, or Both?. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12(2): 130–140.
 14. Mihai G, William T. A, Nancy M. A, Wendy G S, Barry H. G et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *European Heart Journal*. 2007; 28: 980–988.
 15. Liviu K, Christopher M, Jeffrey D. L, Wendy G, Ileana L. P. et al. Lower Serum Sodium Is Associated With Increased Short-Term Mortality in Hospitalized Patients With Worsening Heart Failure Results From the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Study. *Circulation*. 2005; 111:2454-2460.