

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit gagal jantung adalah salah satu penyakit jantung terbesar di dunia, dengan angka prevalensi yang tinggi. Estimasi populasi dunia yang menderita gagal jantung adalah 64,3 juta orang. Lebih dari setengahnya adalah pasien gagal jantung dengan ejeksi fraksi *preserved* (*Heart Failure preserved Ejection Fraction*). Hal ini diatributkan dengan berkembangnya modalitas diagnosis gagal jantung dan definisi gagal jantung yang terus berkembang. Di negara maju, angka prevalensi gagal jantung yang terdeteksi mencakup 1%-2% seluruh populasi. (Groenewegen, et al., 2020) Berdasarkan data *GBD (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study)* tahun 2019, prevalensi gagal jantung di Asia sebesar 31,89 juta, atau, dengan memperhitungkan *age-standardized rate (ASR)*, 722,45 per 100.000 populasi. Untuk di Indonesia, angka prevalensinya adalah 900,90 per 100.000 populasi, atau 0,94% dari populasi. Angka ini menjadikan Indonesia sebagai negara dengan prevalensi gagal jantung tertinggi kedua di Asia, setelah China. Selain itu, angka insidensi gagal jantung di Asia juga menunjukkan angka tinggi. Di China, angka insidensi adalah 275 per 100.000 orang per tahun, atau 3 juta diagnosis gagal jantung baru untuk populasi di atas usia 25 tahun. Di Jepang, angkanya adalah 10 per 1000 individu di atas usia 65 tahun (Feng, et al., 2024)

Tingginya angka prevalensi dan insidensi gagal jantung adalah hal yang mengkhawatirkan. Ini karena tingginya angka rehospitalisasi dan biaya untuk pengobatan. Data prevalensi rehospitalisasi gagal jantung sistolik dengan EF <40% oleh O'Connor et al. tahun 2010 menggunakan data program EVEREST menunjukkan bahwa dari 4133 pasien, 2159 pasien mengalami rehospitalisasi setidaknya satu kali. Penyebab rehospitalisasi terbanyak adalah gagal jantung, di mana angkanya adalah 31,1% dari seluruh populasi. Insidensi rehospitalisasi adalah 24,1% pada 30 hari pertama, 18,2% pada rentang 31-60 hari, dan melonjak 58,7% setelah 60 hari. (O'Connor, et al., 2010). Rehospitalisasi juga meningkatkan beban biaya perawatan gagal jantung. Data dari Amerika Serikat menunjukkan biaya yang dikeluarkan akibat rehospitalisasi untuk satu pasien adalah \$14,631. Ini diatributkan dengan tingginya angka rehospitalisasi, yang mana mencapai 40,2% dalam 90 hari paska lepas rawat. (Kilgore, et al., 2017) Penelitian lain membandingkan biaya antara pasien HF yang mengalami rehospitalisasi karena HF dalam 30 hari pertama. Biaya yang dibutuhkan untuk pasien rehospitalisasi adalah \$15.618 ± 25.264, dibandingkan dengan pasien yang tidak rehospitalisasi yaitu \$11.845 ± 22.710. (Kwok, et al., 2021).

Kadar darah natrium telah lama diprediksi dapat menjadi indikator luaran pasien gagal jantung secara keseluruhan. Studi telah menemukan bahwa pasien dengan kadar natrium yang rendah yaitu < 135 mg/dL akan memiliki luaran yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan kadar natrium di atas 135 mg/dL. Luaran ini akan mempengaruhi peluang readmisi pasien gagal jantung setelah perawatan. (Abebe, et al., 2018)

Hal sama juga ditemukan pada kadar kreatinin pasien gagal jantung. Pasien dengan kadar *creatinine clearance* rendah < 60 ml/min, memiliki prognosis yang rendah dibandingkan pasien yang tidak. Bahkan, kadar *creatinine clearance* > 90 ml/min memiliki nilai prognostik baik yang signifikan dibandingkan kelompok dengan nilai antara 60 – 89 ml/min. Ini dapat dipahami karena keterkaitan antara fungsi ginjal dan jantung yang telah lama diketahui memberikan hubungan timbal balik.

Kegagalan pada salah satu organ yang signifikan dapat memberikan efek pada organ lainnya. (Zamora, et al., 2007)

Metode stratifikasi risiko rehospitalisasi dalam bentuk sistem skoring telah tersedia sejak lama. Beberapa di antaranya adalah LACE, HOSPITAL (Robinson & Hudali, 2017), dan 8Ps untuk pasien di atas usia 65 tahun. Sistem - sistem skoring tersebut menggabungkan berbagai parameter klinis dan subjektif dari pasien sebagai variabel dalam penentuan skor risiko kejadian rehospitalisasi. LACE, misalnya memakai empat parameter, yang mana salah satunya adalah C, yaitu *Charlson Comorbidity Index*. (van Walraven, et al., 2010) Dalam perhitungan skor ini, salah satu poinnya adalah CKD (*Chronic Kidney Disease*/Gagal Ginjal Kronik) yang didefinisikan sebagai pasien yang menjalani dialisis, paska transplantasi ginjal, dan kreatinin lebih dari 3 mg/dL. (Radovanovic, et al., 2014) Pada sistem penilaian HOSPITAL, salah satu parameter yang dipakai adalah kadar natrium darah pada saat pulang. (Donzé, et al., 2013) Ini menunjukkan bahwa parameter natrium dan kreatinin telah lama dipakai sebagai indikasi prognosis rehospitalisasi suatu pasien. Walaupun begitu, parameter-parameter ini belumlah spesifik pada pasien dengan gagal jantung

Khusus untuk pemeriksaan readmisi yang lain pada pasien gagal jantung, beberapa parameter lain telah dibuat. RAHF (*Readmission After Heart Failure*) skor memakai beberapa parameter, dan juga memakai perhitungan natrium dan kreatinin di dalamnya. Ini terwujud dalam bentuk gagal ginjal dan imbalance elektrolit dalam skor. Namun skor ini tidak menspesifikkan natrium, melainkan semua gangguan elektrolit yang ada. (Chamberlain, et al., 2018)

Hal ini menjadi dasar pemikiran bahwa parameter status volume yang digambarkan natrium dan osmolalitas serta fungsi ginjal dalam hal kreatinin dan *eGFR* dapat menjadi faktor independen dalam menilai angka rehospitalisasi sebagai salah satu luaran dari pasien dengan gagal jantung. Atas dasar pemikiran ini, kami membuat penelitian ini untuk membuktikan hipotesis tersebut.

1.2. Rumusan Masalah

“Apakah penurunan kadar natrium, osmolalitas, dan fungsi ginjal yang digambarkan dalam kreatinin dapat menjadi prediktor meningkatnya kemungkinan rehospitalisasi pasien gagal jantung?”

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan bahwa parameter status volume yang digambarkan natrium dan osmolalitas serta fungsi ginjal dalam hal kreatinin dan *eGFR* dalam memprediksi kemungkinan rehospitalisasi pasien. *Endpoint* primer pada penelitian ini adalah angka rehospitalisasi karena kausa gagal jantung kongestif dalam 90 hari sejak pasien dipulangkan.

Hal yang akan diteliti adalah karakteristik parameter gangguan natrium darah dan tipe osmolalitas, serta karakteristik parameter gangguan ginjal yang digambarkan dalam kreatinin pada pasien gagal jantung. Parameter kadar natrium dan kadar kreatinin sebagai prediktor readmisi akan dibandingkan apabila berdiri sendiri atau digabungkan terhadap angka rehospitalisasi..

1.4. Hipotesis Penelitian

- **H0**→ Penurunan kadar natrium, osmolalitas, dan fungsi ginjal yang digambarkan dalam kreatinin dan *eGFR* tidak dapat menjadi prediktor meningkatnya kemungkinan rehospitalisasi pasien gagal jantung

- **Ha→** Penurunan kadar natrium, osmolalitas, dan fungsi ginjal yang digambarkan dalam kreatinin dan *eGFR* dapat menjadi prediktor meningkatnya kemungkinan rehospitalisasi pasien gagal jantung

BAB II METODE PENELITIAN

2.1. Populasi Studi

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang masuk dan menjalani hospitalisasi di Instalasi Rawat Inap Pusat Jantung Terpadu RS. Wahidin Sudirohusodo dengan diagnosa Gagal Jantung Kongestif dan telah terdaftar ke dalam *Heart Failure Registry (HF Registry)* yang berjalan di Pusat Jantung Terpadu RS Wahidin Sudirohusodo. Rentang waktu pengambilan sampel berlangsung sejak Maret hingga Juli tahun 2023.

Pasien yang dimasukkan dalam penelitian memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: a) pasien rawat inap dengan diagnosa gagal jantung kongestif, b) berusia 18 tahun ke atas, dan c) memiliki nilai ejeksi fraksi kurang dari 50%. Adapun kriteria eksklusi yang kami terapkan adalah: a) Pasien yang menjalani prosedur intervensi dengan tujuan terapi untuk memperbaiki gangguan struktural jantung (seperti pemasangan *cardiac resynchronization therapy*, *valvular heart replacement*), b) pasien dengan penyakit perikard (efusi perikard, perikarditis konstriktif), c) pasien dengan disinkroni atrio-ventricular (AV blok total, paska pemasangan alat pacu jantung permanen), dan d) Tidak bersedia mengikuti prosedur / pemeriksaan penelitian

2.2. Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah studi *cohort retrospective*, observasi dilakukan secara prospektif dengan pengambilan data yang dilakukan pada saat pasien dirawat inap di Pusat Jantung Terpadu RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dengan diagnosis gagal jantung kongestif. Data - data klinis yang dibutuhkan diambil pada 24 jam pertama saat pasien masuk RS. Data laboratorium admisi juga diambil dalam 24 jam pertama. Data laboratorium *pre-discharge* diambil sebagai *follow-up* setelah data laboratorium admisi diambil, sebelum pasien diperbolehkan rawat jalan. Kemudian pasca perawatan, dilakukan observasi secara periodik pada 90 hari pasca rawat jalan untuk menilai angka rehospitalisasi pada subjek penelitian.

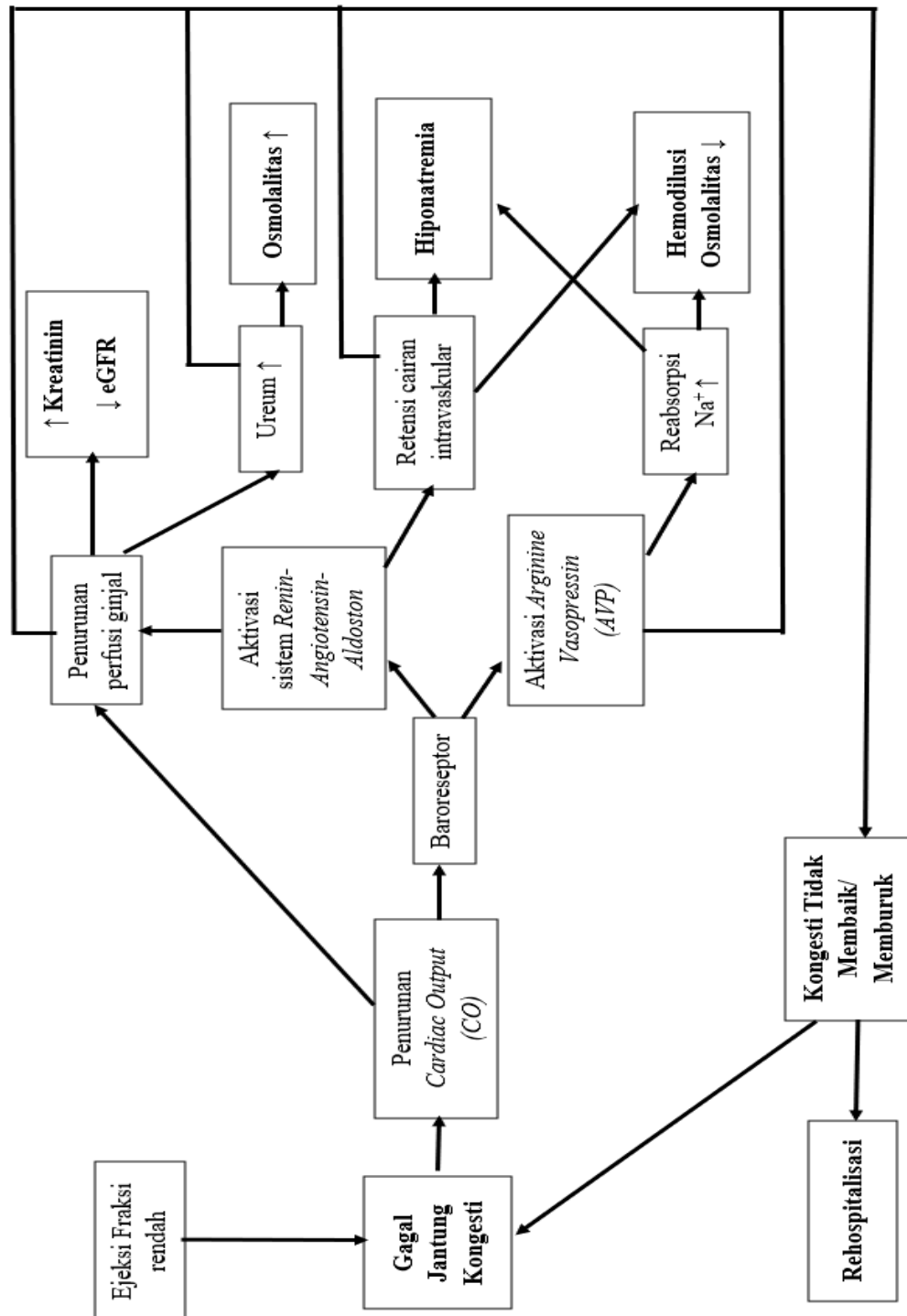
2.3. Pengumpulan Data

Kami mengambil data berupa nama, usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, riwayat penyakit terdahulu, riwayat obat gagal jantung terdahulu, diagnosa utama dan diagnosa penyerta, laboratorium admisi dan *pre-discharge* melalui data pada *HF Registry*. Data yang masih kurang dalam *registry* dilengkapi dengan mencari data tersebut melalui rekam medis pasien di rumah sakit Pusat Jantung Terpadu. Setelah pasien pulang, kami memantau kondisi pasien 90 hari setelahnya dengan menghubungi pasien atau keluarganya dan menanyakan kondisi pasien dan apakah pasien masuk ke rumah sakit atau fasilitas kesehatan lain dengan keluhan gagal jantung kongestif. Bila pasien memasuki Pusat Jantung Terpadu RS Wahidin Sudirohusodo dalam pemantauan 90 hari tersebut dengan diagnosis gagal jantung kongestif, kami secara otomatis memasukkan data bahwa pasien

readmisi.

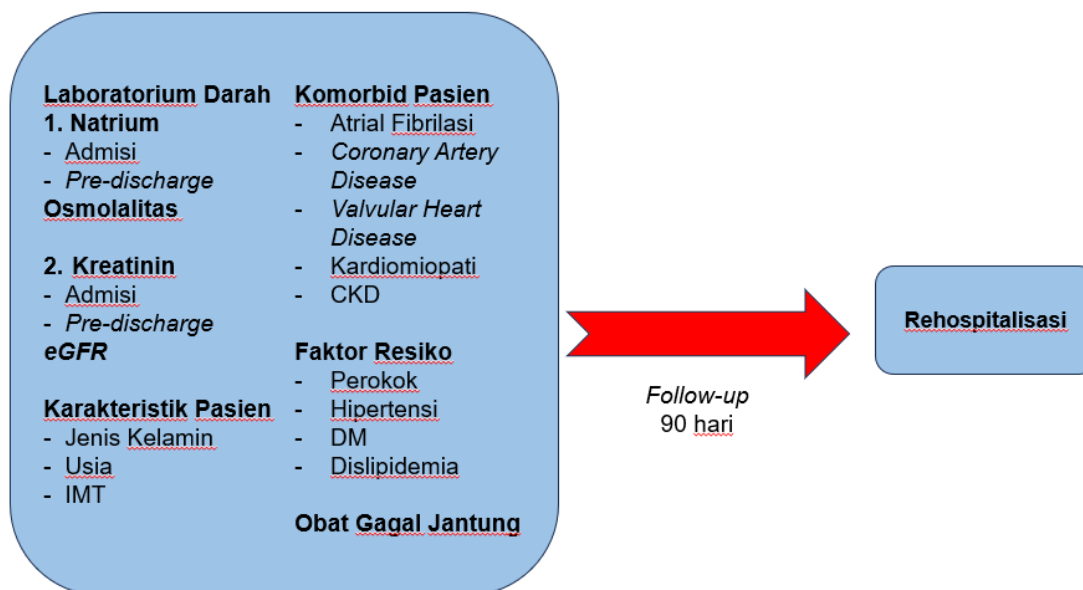
Kami menghitung data laboratorium yang memerlukan kalkulasi dengan data yang tersedia. Data tersebut adalah Indeks Massa Tubuh (IMT), *estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)*, *Blood Urea Nitrogen (BUN)*, dan osmolalitas darah. Penjelasan mengenai cara perhitungan dijabarkan dalam definisi operasional. Data laboratorium yang diambil dalam laboratorium adalah ureum, dan karenanya data tersebut dikonversi menjadi BUN.

2.4. Kerangka Teori



Gambar 1. Alur Dasar Teori Mekanisme Penyebab Gangguan Natrium dan Fungsi Ginjal yang Menyebabkan Rehospitalisasi Gagal Jantung

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2. Alur Konsep Penelitian Memakai Data Laboratorium dan Variabel Lainnya untuk Readmisi Gagal Jantung

2.6. Analisa Statistik

Metode analisis yang digunakan terdiri dari beberapa tahapan yang saling berhubungan. Langkah pertama adalah deskripsi karakteristik responden, yang mencakup data demografis dan klinis pasien, seperti usia, jenis kelamin, serta status penyakit penyerta yang relevan dengan kondisi gagal jantung dan risiko rehospitalisasi.

Setelah itu, dilakukan perbandingan parameter elektrolit dan fungsi ginjal antara pasien yang mengalami rehospitalisasi dan yang tidak, menggunakan Independent t-test atau Mann-Whitney U test, bergantung pada distribusi data masing-masing. Uji ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang signifikan dalam parameter-parameter seperti natrium, osmolalitas, kreatinin, dan eGFR antara kedua kelompok pasien. Hasil uji ini memberikan informasi awal mengenai pengaruh masing-masing parameter terhadap kemungkinan rehospitalisasi.

Langkah berikutnya adalah penentuan cut-off parameter elektrolit dan fungsi ginjal dengan menggunakan ROC curve yang dikombinasikan dengan Youden Index untuk menemukan nilai cut-off yang optimal. ROC curve digunakan untuk menilai kemampuan setiap parameter dalam membedakan antara pasien yang berisiko rehospitalisasi dan yang tidak, sedangkan Youden Index membantu dalam memilih titik cut-off yang memberikan keseimbangan terbaik antara sensitivitas dan spesifisitas. Nilai AUC (Area Under the Curve) dihitung untuk menilai akurasi keseluruhan dari model prediksi yang dihasilkan.

Setelah itu, dilakukan analisis hubungan cut-off parameter elektrolit dan fungsi ginjal dengan status rehospitalisasi menggunakan Chi-square test. Uji ini menguji apakah terdapat hubungan yang signifikan antara parameter-parameter yang telah ditentukan dengan status rehospitalisasi

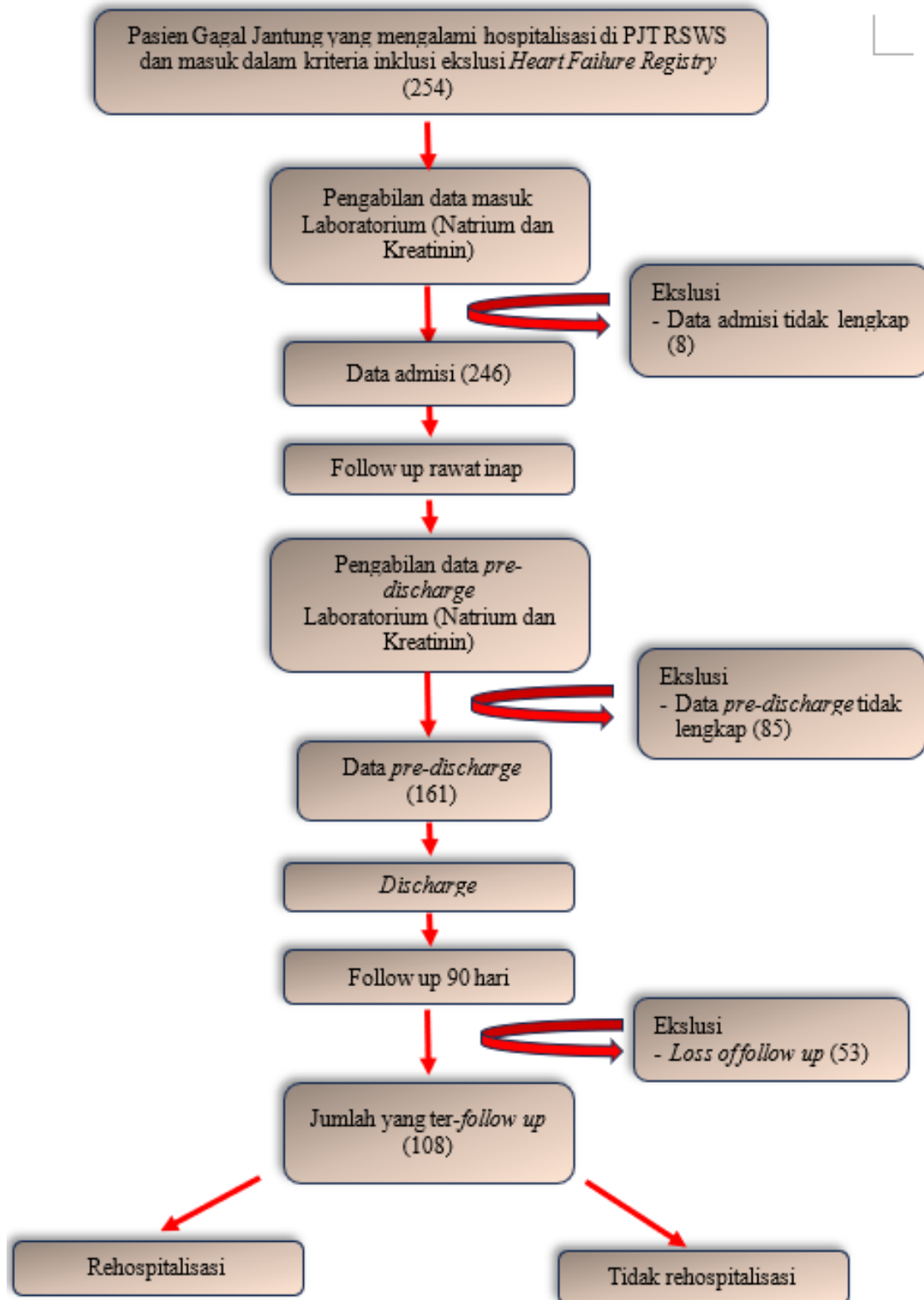
dalam 90 hari. Dengan menggunakan p-value yang lebih kecil dari 0,05, uji ini menunjukkan variabel-variabel yang berhubungan erat dengan rehospitalisasi.

Akhirnya, dilakukan analisis CART (Classification and Regression Tree) untuk membangun model prediksi berdasarkan parameter-parameter yang telah dianalisis sebelumnya. Model CART digunakan untuk mengidentifikasi kombinasi parameter yang paling efektif dalam memprediksi rehospitalisasi. Model ini kemudian dievaluasi menggunakan akurasi, sensitivitas, spesifisitas, dan AUC untuk menilai kinerjanya dalam memprediksi rehospitalisasi. Hasil dari model ini memberikan wawasan yang berguna untuk menentukan pasien yang berisiko tinggi mengalami rehospitalisasi, serta membantu dalam pengambilan keputusan klinis yang lebih tepat.

2.7. Izin Etik Penelitian

Izin etik penelitian ini telah diselesaikan dan disetujui oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sesuai dengan yang tertuang dalam surat No. 1036/UN 4.6.4.5..31/PP36/2024. Penelitian ini tunduk pada regulasi sesuai pada Deklarasi helsinki dan regulasi lokal.

2.8. Alur Penelitian



Gambar 3. Alur Penelitian dan Pengumpulan Data menggunakan Data HF Registry

2.9. Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi Operasional

Nama Variabel	Definisi Variabel	Hasil ukur
Jenis kelamin	Jenis kelamin pasien	- Laki-laki - Perempuan
Usia	Usia pasien saat admisi rumah sakit	Satuan tahun
Berat badan	Berat badan pasien saat admisi rumah sakit	Satuan kilogram
Tinggi badan	Tinggi badan pasien saat admisi rumah sakit	Satuan sentimeter
Indeks massa tubuh	Indeks massa tubuh pasien saat admisi rumah sakit	
<i>Coronary Artery Disease</i>	Apabila pasien memiliki riwayat setidaknya satu episode infark miokard sebelum pasien masuk ke rumah sakit dan/atau pernah dilakukan tata laksana reperfusi miokard sebelumnya (PCI, CABG, angioplasti). Riwayat penyakit jantung koroner juga dapat ditegakkan apabila pasien memiliki salah satu kriteria berikut: - Temuan EKG yang mengarah kepada old myocardial infarction yaitu Q patologis pada elektrokardiografi dengan atau tanpa gejala, tanpa bukti adanya etiologi non-iskemik lainnya - Temuan pemeriksaan radiologis/pencitraan berupa gangguan kinetik segmental berdasarkan pemeriksaan ekokardiografi atau hilangnya viabilitas miokardium (penipisan atau penurunan kontraktilitas) tanpa bukti adanya etiologi non-iskemik lainnya - Temuan infark miokardium berdasarkan pemeriksaan histopatologis.	- Ya - Tidak

Gagal jantung kronik	Apabila pasien memiliki riwayat gagal jantung kronik sebelum admisi. Gagal jantung kronik didefinisikan sebagai adanya temuan klinis gagal jantung berupa keluhan sesak yang muncul saat beraktivitas (dyspnea on exertion), sesak yang timbul saat posisi telentang (ortopnea), retensi cairan atau adanya ronki, distensi vena jugularis, dan edema paru. Fraksi ejeksi rendah tanpa adanya bukti gagal jantung berdasarkan klinis pasien tidak diklasifikasikan sebagai gagal jantung. Klasifikasi gagal jantung berdasarkan fraksi ejeksi untuk ejeksi fraksi abnormal (<50%) Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) Gagal jantung kronik dengan fraksi ejeksi $\leq 40\%$. Heart failure with mildly reduced (HFmrEF) Gagal jantung kronik dengan fraksi ejeksi 41-49%.	- Ya - Tidak
Atrial fibrilasi	Adanya riwayat atrial fibrilasi sebelumnya atau temuan atrial fibrilasi pada pemeriksaan EKG saat admisi. Temuan dapat meliputi first-detected AF, paroxysmal AF, persistent AF, atau permanent AF. ³	- Ya - Tidak
Perokok/Ex-smoker	Apabila pasien merupakan perokok aktif atau ex-smoker (orang yang telah merokok 100 batang rokok selama hidupnya namun tidak merokok selama setidaknya 6 bulan sejak admisi). ⁴	- Ya - Tidak

Hipertensi	Apabila pasien memiliki diagnosis hipertensi berdasarkan temuan berikut: - Riwayat terdiagnosis hipertensi sebelumnya dan menerima terapi medikamentosa, diet, dan/atau aktivitas fisik - Temuan pemeriksaan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg pada pasien tanpa diabetes atau penyakit ginjal kronik, atau tekanan darah sistolik ≥ 130 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 80 mmHg pada pasien dengan diabetes atau penyakit ginjal kronik setidaknya pada dua pemeriksaan berulang - Sedang menerima terapi hipertensi	- Ya - Tidak
Diabetes melitus	Apabila pasien telah didiagnosis diabetes melitus sebelumnya dan/atau sedang menerima terapi diabetes. Diagnosis diabetes melitus ditegakkan berdasarkan kriteria berikut: - HbA1c $\geq 6,5\%$; atau - Glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL; atau - Glukosa darah 2 jam post-prandial ≥ 200 mg/dL pada tes toleransi glukosa oral; atau - Pasien dengan gejala khas diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia) atau dengan krisis diabetes yang disertai dengan hasil pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL Tidak termasuk diabetes gestasional.¹	- Ya - Tidak

Valvular heart disease	Apabila pasien telah didiagnosis menderita penyakit katup jantung sebelumnya atau terdapat temuan kelainan katup (mitral regurgitasi/mitral stenosis/trikuspid regurgitasi/trikuspid stenosis/aortic regurgitasi/aortic stenosis/pulmonary regurgitasi/pulmonary stenosis) atau pasien memiliki riwayat prosedur valve replacement dengan katup prostetik atau katup bio	- Ya - Tidak
Kardiomiopati	Apabila pasien telah terdiagnosis kardiomiopati sebelumnya atau terdapat salah satu jenis kardiomiopati berikut: - Kardiomiopati dilatasi - HCM - ARVC atau ARVD - Kardiomiopati restriktif ⁶	- Ya - Tidak
Dislipidemia	Apabila pasien telah didiagnosis dislipidemia dan/atau sedang menerima terapi antidislipidemia. Kriteria dislipidemia mencakup temuan berikut: - Kolesterol total > 200 mg/dL - LDL $\geq$ 130 mg/dL - HDL < 40 mg/dL pada pria dan < 50 mg/dL pada wanita - Lipoprotein (a) > 40 mg/dL, atau peningkatan trigliserida persisten $\geq$ 175 mg/dL - Sedang menerima terapi anti-dislipidemia ⁴	- Ya - Tidak
Penyakit ginjal kronik (chronic kidney disease)	Apabila pasien didapatkan memiliki laju filtrasi glomerulus < 60 mL/menit/1,73 m ² berdasarkan rumus CKD-EPI selama $\geq$ 3 bulan	- Ya - Tidak
Fraksi ejeksi	Fraksi end-diastolic volume yang diejeksikan dari ventrikel tiap kontraksi sistolik.	Satuan dalam persen
Kreatinin	Kadar kreatinin yang diperiksa pada saat perawatan pasien di rumah sakit	Satuan miligram per desiliter (mg/dL)

eGFR	Nilai eGFR dihitung berdasarkan rumus CKD-EPI	Satuan mililiter per menit per 1,73 m ²
Ureum	Nilai ureum yang pertama kali diperiksa pada saat perawatan pasien di rumah sakit	Satuan miligram per desiliter
BUN	Nilai BUN yang pertama kali diperiksa pada saat perawatan pasien di rumah sakit	Satuan miligram per desiliter
Natrium (Na⁺)	Kadar ion Na ⁺ yang pertama kali diperiksa pada saat perawatan pasien di rumah sakit	Satuan mEq per liter
Osmolalitas	Kadar osmolalitas darah pasien, dihitung dengan formula = (2xNa) + (BUN/2,8) + (Glukosa Sewaktu/18)	Satuan mOsm per kilogram
ACE-i/ARB	Pemberian obat-obatan golongan ACE-inhibitor atau ARB yang diberikan selama perawatan	- Ya - Tidak
CCB	Pemberian obat-obatan golongan calcium-channel blocker yang diberikan selama perawatan	- Intravena kontinyu - Peroral - Intravena kontinyu dan peroral - Tidak
Beta blocker	Pemberian obat-obatan golongan beta blocker yang diberikan selama perawatan	- Ya - Tidak
Diuretik	Pemberian obat-obatan golongan diuretik yang diberikan selama perawatan	- Intravena (kontinyu) - Intravena (bolus berkala) - Peroral - Tidak
Nitrat	Pemberian obat-obatan golongan nitrat yang diberikan selama perawatan	- Ya - Tidak

Statin	Pemberian obat-obatan golongan statin yang diberikan selama perawatan	- Ya - Tidak Jenis: - Atorvastatin - Rosuvastatin - Simvastatin - Agen lain - N/A
Antagonis aldosteron	Pemberian obat-obatan golongan antagonis aldosteron yang diberikan selama perawatan	- Ya - Tidak
Tolvaptan	Pemberian obat-obatan golongan tolvaptan yang diberikan selama perawatan	- Ya - Tidak
Ivabradin	Pemberian ivabradin yang diberikan selama perawatan	- Ya - Tidak
ARNI	Pemberian obat-obatan golongan ARNI yang diberikan selama perawatan	- Ya - Tidak
Digoxin	Pemberian obat digoxin yang diberikan selama perawatan	- Ya - Tidak
SGLT-2 Inhibitor	Pemberian obat-obatan golongan SGLT-2 Inhibitor yang diberikan selama perawatan	- Ya - Tidak