



Dosis dan Rute Pemberian Diuretik *Loop* pada Gagal Jantung Akut

Patricia Feliani Sitohang

Rumah Sakit Awal Bros Panam, Riau, Indonesia

ABSTRAK

Gagal jantung akut adalah sindrom klinis yang ditandai dengan kongesti dan retensi cairan. Diuretik *loop* intravena merupakan terapi lini pertama gagal jantung akut, namun efektivitas dan keamanan terkait dosis dan rute pemberian obat masih tidak pasti. Tulisan ini membahas 2 episode gagal jantung dekompensasi akut pada pasien yang sama. Pada serangan pertama, diberikan furosemid bolus intravena dengan dosis sama dengan total dosis oral harian. Pada serangan kedua, diberikan furosemid bolus intravena 2,5 kali lebih besar dari total dosis oral harian. Didapatkan hasil klinis lebih baik dan lama rawatan lebih pendek pada episode kedua. Dosis diuretik *loop* harus disesuaikan berdasarkan klinis dan respons pasien serta riwayat terapi diuretik *loop* sebelumnya.

Kata kunci: Diuretik *loop*, dosis, gagal jantung akut, rute pemberian

ABSTRACT

Acute heart failure is a clinical syndrome characterized by congestion and fluid retention. Intravenous loop diuretics are used as the first-line therapy, but there is still uncertainty on the effectiveness and safety in terms of dosage and drug administration. This report discusses two episodes of acute decompensated heart failure in the same patient. In the first episode, furosemide intravenous bolus was given at the same dose as the total daily oral dose. In the second episode, furosemide intravenous bolus was given 2.5 times larger than total daily oral dose. Better clinical outcomes and shorter length of stay in hospital were obtained in second case. Loop diuretic dose should be adjusted based on clinical and patient response and history of previous loop diuretic therapy. **Patricia Feliani Sitohang. Dosage and Route of Administration of Loop Diuretic in Acute Heart Failure**

Keywords: Acute heart failure, dosage, drug administration, loop diuretic

PENDAHULUAN

Gagal jantung adalah sindrom klinis yang ditandai dengan gejala khas (misalnya sesak napas, pergelangan kaki bengkak, dan kelelahan) yang disertai dengan tanda kongesti cairan (misalnya peningkatan tekanan vena jugularis, ronki paru, dan edema perifer) yang disebabkan oleh kelainan jantung struktural dan/atau fungsional, yang menyebabkan terjadinya penurunan curah jantung dan/atau peningkatan tekanan intrakardial saat istirahat atau selama stres.^{1,2} Gagal jantung akut adalah terminologi untuk mendeskripsikan kejadian atau perubahan cepat gejala dan tanda gagal jantung. Dua jenis presentasi gagal jantung akut, yaitu gagal jantung akut yang baru terjadi pertama kali (*de novo*) dan gagal jantung dekompensasi akut pada gagal jantung kronis yang sebelumnya stabil.^{1,2} Gagal jantung akut merupakan masalah kesehatan dengan angka mortalitas dan morbiditas tinggi, termasuk

di Indonesia. Kondisi ini sangat mengancam nyawa sehingga harus ditangani segera.²

Diuretik *loop* intravena merupakan terapi lini pertama gagal jantung akut, dan diberikan kepada sekitar 90% pasien di rumah sakit.^{1,3-6} Pasien dengan tanda kongesti cairan yang signifikan harus segera mendapat terapi diuretik *loop*, karena intervensi dini dapat memberikan hasil lebih baik.⁷

Kasus berikut adalah kasus gagal jantung dekompensasi akut pada pasien yang sama dalam dua episode berbeda. Dibandingkan total dosis awal ataupun lanjutan diuretik *loop* dan rute pemberian obat, terhadap hasil klinis dan lama rawat di rumah sakit. Telaah ini diharapkan dapat menjadi awal yang baik untuk mempelajari dosis dan rute pemberian diuretik *loop* pada penanganan gagal jantung akut.

KASUS

Seorang perempuan berusia 84 tahun datang ke Unit Gawat Darurat (UGD) tanggal 30 November 2016 dengan keluhan sesak napas sejak 1 hari, memberat terutama jika beraktivitas dan dalam posisi berbaring. Pasien juga merasa berdebar-debar, perut membesar, dan bengkak kedua kaki. Pasien mempunyai riwayat gagal jantung, hipertensi, serta fibrilasi atrium. Rutin minum obat furosemid 1 x 20 mg per oral sejak 2 tahun. Pasien sehari-hari tidak membatasi konsumsi garam.

Pada pemeriksaan fisik, tekanan darah 150/103 mmHg dengan frekuensi nadi 168 kali per menit ireguler, dan frekuensi napas 32 kali per menit dengan saturasi oksigen 94-95%. Ditemukan peningkatan tekanan vena jugularis sebesar 5+4 cmH₂O. Didapatkan ronki basah halus pada basal kedua paru, bunyi jantung ireguler tanpa ada bising

LAPORAN KASUS

jantung. Pemeriksaan abdomen kesan asites. Didapatkan *pitting edema* pada kedua tungkai. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan peningkatan ureum (67,8 mg/dL), kreatinin (1,53 mg/dL), serta kalium (5,5 mmol/L). EKG kesan fibrilasi atrium dengan respons ventrikel cepat. Rontgen toraks kesan kardiomegali dengan tanda awal bendungan paru serta elongasi dan kalsifikasi arkus aorta. Pasien didiagnosis gagal jantung dekompensasi akut pada penyakit jantung hipertensi dan fibrilasi atrium dengan respons ventrikel cepat.

Penatalaksanaan awal di UGD, diberikan furosemid 20 mg bolus intravena. Setelah pemberian bolus pasien masih sesak napas, frekuensi napas 28 kali per menit. Pasien dirawat di ruang rawat intensif. Diberikan terapi rutin furosemid 2 x 20 mg intravena per hari. Pada rawatan hari kedua pasien mengalami desaturasi oksigen disertai ronki pada setengah lapang paru dan asidosis respiratorik. Kesan edema paru akut dengan gagal napas. Dilakukan intubasi dan pemberian furosemid 40 mg bolus intravena, terapi rutin furosemid tetap dilanjutkan dengan dosis sama. Pada rawatan hari ketiga pada EKG didapatkan kesan iskemia anterolateral. Pemeriksaan troponin I negatif. Kesan angina pectoris tidak stabil. Pada hari keenam, pasien dipindahkan ke ruang rawat inap. Pasien dirawat selama 10 hari. Fungsi ginjal setelah rawatan didapatkan ureum 55,2 mmol/L dan kreatinin 1,41 mmol/L.

Pasien datang kembali ke UGD tanggal 23 Agustus 2017 dengan keluhan yang kurang lebih sama. Pada pemeriksaan fisik, tekanan darah 144/97 mmHg dengan frekuensi nadi 130 kali per menit ireguler, dan frekuensi napas 30 kali per menit dengan saturasi oksigen 94-95%. Ditemukan tekanan vena jugularis sebesar 5+3 cmH₂O, pemeriksaan lainnya kurang lebih sama seperti pemeriksaan pada kasus sebelumnya. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan peningkatan ureum (80,4 mg/dL), kreatinin (1,96 mg/dL), serta kalium (5,7 mmol/L). Pada pemeriksaan EKG didapatkan kesan fibrilasi atrium dengan respons ventrikel cepat. Rontgen toraks didapatkan kesan kardiomegali dengan tanda awal bendungan paru serta elongasi dan kalsifikasi arkus aorta. Pasien didiagnosis gagal jantung dekompensasi akut pada penyakit jantung hipertensi dan fibrilasi atrium dengan respons ventrikel cepat.

Penatalaksanaan awal di UGD, diberikan furosemid 50 mg bolus intravena. Setelah pemberian bolus sesak berkurang, frekuensi napas 24 kali per menit. Pasien dirawat di ruang rawat inap. Diberikan terapi rutin furosemid 2 x 25 mg intravena per hari. Total pasien dirawat selama 3 hari tanpa ada perburukan klinis. Fungsi ginjal setelah rawatan didapatkan ureum (70,1 mmol/L) dan kreatinin (2,0 mmol/L).

DISKUSI

Pada kedua episode ditemukan tanda kongesti dan retensi cairan baik pada anamnesis maupun pemeriksaan fisik, dengan riwayat gagal jantung sebelumnya; pasien didiagnosis gagal jantung dekompensasi akut. Penyebab gagal jantung pasien adalah penyakit jantung hipertensi, didukung dari riwayat hipertensi dan kesan kardiomegali serta elongasi dan kalsifikasi arkus aorta pada rontgen toraks. Pemicu gagal jantung akut pada pasien adalah takiaritmia berupa fibrilasi atrium dengan respons ventrikel cepat, serta ketidakpatuhan membatasi konsumsi garam (Tabel).¹ Terdapat penurunan fungsi ginjal yang ditandai dengan peningkatan ureum, kreatinin serta kalium darah, yang dikaitkan dengan penggunaan furosemid jangka panjang (lihat bahasan farmakologi diuretik loop).

Pada episode pertama, saat akut di UGD, pasien diberi bolus furosemid intravena dengan dosis sama dengan total dosis oral harian yaitu 20 mg. Setelah pemberian masih didapatkan sesak napas tanda kongesti. Selama rawatan, diberikan terapi rutin furosemid bolus setiap 12 jam dengan dosis 2 kali lebih besar dari total dosis oral harian. Pasien dirawat di ruang rawat intensif dan terjadi dua kali perburukan klinis, sehingga memperpanjang lama rawatan. Setelah rawatan tidak didapatkan perburukan fungsi ginjal.

Pada episode kedua, saat akut di UGD, pasien diberi bolus furosemid intravena 2,5 kali lebih besar dari total dosis oral harian, yaitu 50 mg; didapatkan pengurangan signifikan tanda kongesti. Selama rawatan, terapi rutin furosemid diberikan secara bolus setiap 12 jam dengan dosis 2,5 kali lebih besar dari total dosis oral harian. Pasien dirawat tanpa perburukan klinis selama rawatan. Setelah rawatan tidak didapatkan perburukan fungsi ginjal.



Tabel. Faktor pemicu gagal jantung akut¹

<i>Tachyarrhythmia (e.g. atrial fibrillation, ventricular tachycardia).</i>
<i>Excessive rise in blood pressure.</i>
<i>Infection (e.g. pneumonia, infective endocarditis, sepsis).</i>
<i>Non-adherence with salt/fluid intake or medications.</i>
<i>Bradyarrhythmia.</i>
<i>Toxic substances (alcohol, recreational drugs).</i>
<i>Drugs (e.g. NSAIDs, corticosteroids, negative inotropic substances, cardiotoxic chemotherapeutics).</i>
<i>Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.</i>
<i>Pulmonary embolism.</i>
<i>Surgery and perioperative complications.</i>
<i>Increased sympathetic drive, stress-related cardiomyopathy.</i>
<i>Metabolic/hormonal derangements (e.g. thyroid dysfunction, diabetic ketosis, adrenal dysfunction, pregnancy and peripartum related abnormalities).</i>
<i>Cerebrovascular insult</i>
<i>Acute mechanical cause: myocardial rupture complicating ACS (free wall rupture, ventricular septal defect, acute mitral regurgitation), chest trauma or cardiac intervention, acute native or prosthetic valve incompetence secondary to endocarditis, aortic dissection or thrombosis.</i>

Farmakologi Diuretik Loop

Diuretik loop bekerja dengan cara menghambat kotranspor Na⁺/2Cl⁻/K⁺ pada segmen tebal asenden ansa Henle, yang bertanggung jawab pada reabsorpsi sepertiga natrium yang terfiltrasi. Diuretik loop menurunkan reabsorpsi natrium dan klorida dan meningkatkan diuresis.^{3,8-10} Peningkatan diuresis mengurangi tekanan pengisian ventrikel kiri, tekanan baji kapiler paru dan edema intra-alveolar, sehingga mengurangi gejala.⁶

Penggunaan diuretik loop jangka panjang dikaitkan dengan perburukan gagal jantung^{3,5} karena aktivasi *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS) dan *sympathetic nervous system* (SNS), sebagai respons fisiologis tubuh untuk mengatasi kekurangan garam dan cairan yang berlebihan.^{3,5,9-10} Pengurangan volume berlebihan juga berperan langsung dalam menstimulasi pelepasan renin, yang selanjutnya menyebabkan peningkatan resistensi vaskular sistemik dan peningkatan tekanan pengisian ventrikel.⁵ Aktivasi RAAS dan SNS juga menyebabkan perubahan aliran darah ginjal dan tekanan filtrasi glomerulus, sehingga laju filtrasi glomerulus turun signifikan.⁴ Pemberian diuretik loop dapat menyebabkan ketidakseimbangan elektrolit seperti hipokalemia, hiponatremia, dan hipomagnesemia, yang dapat memicu aritmia jantung dan meningkatkan risiko kematian jantung mendadak.^{3-4,6}



Dosis Diuretik Loop pada Gagal Jantung Akut

Pada gagal jantung akut dibutuhkan reaksi obat yang cepat, sehingga diuretik loop biasanya diberikan secara intravena.³ Dosis efektif intravena biasanya menghasilkan efek diuresis dalam 30 menit dan efek puncak pada 1-2 jam setelah pemberian.^{3,7}

Pada 50% pasien gagal jantung terjadi perburukan fungsi ginjal, yang menyebabkan penurunan respons ginjal terhadap diuretik loop.^{3,9} Hal ini menyebabkan pergeseran kurva respons dosis diuretik loop ke arah bawah kanan; dibutuhkan dosis diuretik loop yang lebih tinggi untuk mencapai tingkat diuresis yang sama.^{3,10} (Gambar)

Dosis diuretik loop disesuaikan dan dititrasi sesuai keadaan dan respons pasien serta riwayat pemakaian terapi diuretik loop sebelumnya,⁷ Untuk furosemid: 1) Pasien yang sebelumnya tidak pernah diterapi, diberi dosis intravena 20 sampai 40 mg. Jika hanya sedikit atau tidak ada respons, dosis dapat dinaikkan dua kali lipat dalam interval dua jam hingga maksimum 160 sampai 200 mg. 2) Pasien dengan riwayat pemakaian furosemid memerlukan dosis lebih tinggi pada keadaan akut; dosis intravena 2,5 kali lebih besar dari total dosis oral harian dan selanjutnya sesuai respons pasien.⁷

Meskipun diuretik loop telah digunakan selama beberapa dekade, pedoman penggunaan saat ini hanya didasarkan pada pendapat ahli. Dengan demikian pada praktik klinis, dosis dan rute pemberian diuretik loop

sangat bervariasi.⁴

Penggunaan diuretik loop dosis tinggi dikaitkan dengan mortalitas lebih tinggi, lama rawatan di rumah sakit, serta peningkatan disfungsi ginjal.¹² Namun masih menjadi perdebatan, apakah diuretik dosis tinggi secara langsung menyebabkan gagal ginjal (sindrom kardio-renal) atau sebagai petanda tingkat keparahan, karena kongesti yang lebih besar pasti membutuhkan dosis lebih tinggi.^{8,10}

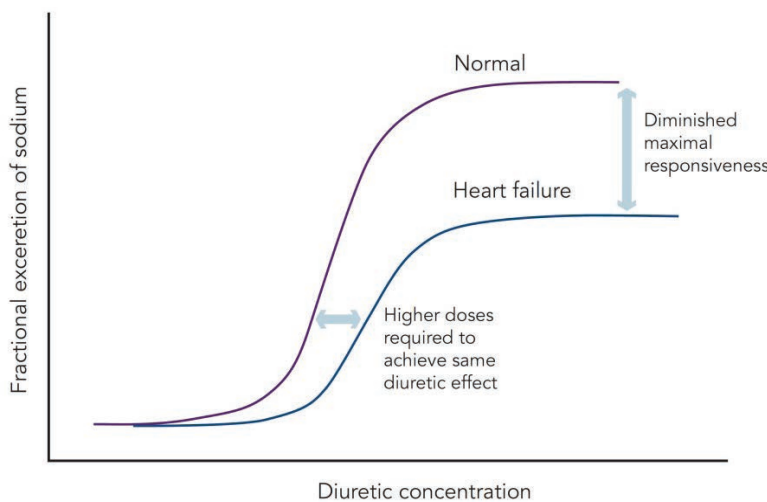
Diuretik loop umumnya diberikan secara bolus intermiten, namun terdapat manfaat potensial infus kontinu berdasarkan perspektif farmakokinetik dan farmakodinamik.⁵ Bolus intermiten dapat meningkatkan resistensi diuretik karena kadar obat suboptimal pada tubulus ginjal menghasilkan rebound terhadap reabsorpsi natrium. Sedangkan infus kontinu mengirim diuretik lebih konstan ke tubulus, sehingga berpotensi mengurangi fenomena ini. Infus kontinu dapat lebih efektif meningkatkan diuresis, mengurangi kongesti sistemik dan paru, dan menghindari penurunan volume intravaskular terlalu cepat pada pemberian bolus.^{5,11} Selain itu, total dosis diuretik lebih rendah pada infus kontinu, sehingga mengurangi toksisitas.⁸ Namun, infus kontinu dikaitkan dengan aktivasi neuroendokrin berkelanjutan dan ketidakseimbangan elektrolit lebih besar.¹¹

Percobaan DOSE⁴ adalah percobaan paling komprehensif untuk menyelidiki efek diuretik loop dari segi dosis dan rute pemberian.⁸ Didapatkan kelompok bolus intermiten

cenderung memerlukan peningkatan dosis pada 48 jam pertama dibandingkan kelompok infus kontinu (21% banding 11%). Kelompok bolus intermiten juga cenderung menerima dosis diuretik lebih tinggi dibandingkan kelompok infus kontinu (592 mg banding 480 mg). Tidak didapatkan perbedaan signifikan penilaian global gejala atau perubahan kadar kreatinin serum di atas 72 jam, antara bolus intermiten dan infus kontinu atau antara dosis rendah dan dosis tinggi. Tidak ada perbedaan signifikan antara bolus intermiten dan infus kontinu pada penilaian sekunder. Meskipun perubahan rata-rata kadar kreatinin serum dari awal masuk hingga 72 jam tidak berbeda signifikan, dosis tinggi dikaitkan dengan perburukan fungsi ginjal yang ditandai dengan peningkatan kreatinin serum >0,3 mg/dL dibandingkan dosis rendah, yaitu 23% banding 14%. Didapatkan kasus takikardia ventrikel lebih besar pada bolus intermiten dibandingkan pada infus kontinu (7 banding 4) dan antara dosis rendah dengan dosis tinggi (7 banding 4). Terdapat perbedaan yang cenderung sama kasus infark miokard (4 banding 1) antara bolus intermiten dan infus kontinu serta antara dosis rendah dan dosis tinggi. Didapatkan lebih banyak kasus gagal ginjal pada infus kontinu dibandingkan bolus intermiten (11 banding 8) dan antara dosis rendah dan dosis tinggi (12 banding 7).⁴ Dosis tinggi memberikan perubahan lebih besar pada penurunan berat badan, total cairan yang hilang, gejala sesak napas, namun disertai perburukan fungsi ginjal yang lebih besar.⁴

Pada penelitian sebelumnya, memburuknya fungsi ginjal dianggap sebagai penyebab hasil yang lebih buruk.⁵ Walaupun perburukan fungsi ginjal jangka pendek lebih sering pada dosis tinggi, perburukan klinis lebih sedikit dan tidak didapatkan bukti perburukan dalam 60 hari setelah rawatan.⁴ Pengamatan ini selaras dengan data lain yang menunjukkan bahwa perburukan sementara fungsi ginjal selama rawatan tidak mempengaruhi hasil setelah rawatan.¹³

Kelemahan percobaan DOSE adalah pasien dalam percobaan ini memiliki riwayat gagal jantung kronis yang memerlukan total dosis diuretik loop harian sedang hingga tinggi (antara 80 - 240 mg), sehingga hasil ini tidak berlaku untuk pasien gagal jantung yang baru didiagnosis atau dengan



Gambar. Skema kurva respons dosis diuretik loop pada pasien gagal jantung dibandingkan dengan kontrol¹⁰

LAPORAN KASUS



kebutuhan dosis diuretik lebih rendah. Kedua, percobaan ini memiliki keterbatasan untuk mendeteksi perbedaan keadaan klinis antar kelompok. Pada percobaan ini diperbolehkan penyesuaian dosis diuretik 48 jam setelah pemberian; penyesuaian ini mungkin mempengaruhi hasil akhir 72 jam untuk setiap kelompok.⁴

SIMPULAN

Diuretik *loop* intravena merupakan terapi lini pertama gagal jantung akut. Namun, efektivitas dan keamanan dari segi dosis dan rute pemberian masih belum pasti. Pada percobaan DOSE tidak didapatkan perbedaan

signifikan dalam penilaian global gejala dan perubahan fungsi ginjal antara bolus intermiten dan infus kontinu atau antara dosis rendah dan dosis tinggi.

Infus kontinu dihubungkan dengan efek diuresis yang lebih efektif serta efek samping lebih sedikit, namun perubahan fungsi ginjal lebih besar. Dosis tinggi (2,5 kali total dosis oral harian) dihubungkan dengan pengurangan lebih besar berat badan, total cairan, dan gejala sesak napas, serta perburukan klinis. Penelitian yang menghubungkan dosis tinggi dengan hasil lebih buruk, mungkin lebih mencerminkan tingkat keparahan

penyakit daripada efek bahaya dosis tinggi. Oleh karena itu, dosis diuretik *loop* harus disesuaikan berdasarkan klinis dan respons pasien serta riwayat pemakaian sebelumnya. Rute pemberian tidak memberikan perbedaan signifikan dibandingkan dosis. Penggunaan diuretik *loop* memerlukan evaluasi ketat status volume, kadar elektrolit, serta fungsi ginjal. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai efek jangka panjang diuretik *loop* dengan keberagaman klinis pasien lebih luas, agar memberikan hasil penanganan gagal jantung akut yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2016;37:2129-200.
2. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Pedoman tatalaksana gagal jantung. Jakarta: PERKI; 2015.
3. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *JACC*. 2012;59(24):2145-53.
4. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805.
5. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: Necessary? evil? a necessary evil? *Circ Heart Fail*. 2009;2(1):56-62.
6. Palazzuoli A, Ruocco G, Ronco C, McCullough. Loop diuretics in acute heart failure: Beyond the decongestive relief for the kidney. *Critical Care*. 2015;19:296-302.
7. Colucci WS. Treatment of acute decompensated heart failure: components of therapy [Internet]. 2017 Sep [cited 2017 Oct 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-decompensated-heart-failure-components-of-therapy>
8. Friedman EA, Peter K. Diuretics and heart failure [Internet]. 2015 [cited 2017 Oct 21]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2145340-overview#showall>
9. Chiong JR, Cheung RJ. Loop diuretic therapy in heart failure: The need for solid evidence on a fluid issue. *Clin. Cardiol*. 2010;33(6):345-52.
10. Casu G, Merella P. Diuretic therapy in heart failure – Current approaches. *European Cardiology Review*. 2015;10(1):42-7.
11. Palazzuoli A, Pellegrini M, Ruocco G, Martini G, Franci B, Campagna MS, et al. Continuous versus bolus intermittent loop diuretic infusion in acutely decompensated heart failure: A prospective randomized trial. *Critical Care*. 2014;18:134-43.
12. Palazzuoli A, Ruocco G, Vescovo G, Valle R, Somma SD, Nuti R. Rationale and study design of intravenous loop diuretic administration in acute heart failure: DIUR-AHF. *ESC Heart Failure*. 2017;4:479-86.
13. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010;16(7):541-7.