



Efektivitas Pemberian Tolvaptan pada Pasien Gagal Jantung dengan Resistensi Diuretik

Suzette Daniel^{1*}, Devina Sagitania²

¹RSU Leona Kefamenanu, Indonesia

²RSUD Teluk Pucung, Indonesia

*Penulis Korespondensi: suzettedaniel7@gmail.com

Abstract. Diuretic resistance is a serious complication in heart failure patients associated with increased morbidity and mortality. Tolvaptan, a vasopressin V2 receptor antagonist, offers an alternative therapeutic mechanism through aquaresis. This study aims to evaluate the effectiveness and safety of tolvaptan in heart failure patients with diuretic resistance. A retrospective cohort study was conducted on 58 hospitalized patients with NYHA III-IV heart failure and diuretic resistance (urine output <1000 mL/day despite furosemide use \geq 80 mg/day) who received tolvaptan 7.5-15 mg/day for 7 days. Variables measured included weight change, urine output, serum sodium, and kidney function. The results showed a significant increase in daily urine output from 820 \pm 230 mL to 2180 \pm 520 mL (p <0.001), along with an average weight loss of 3.4 \pm 1.1 kg (p <0.001). Hypernatremia (>145 mEq/L) occurred in 8.6% of patients. In conclusion, tolvaptan is effective in improving diuresis and reducing congestion in heart failure patients with diuretic resistance, although the risk of hypernatremia should be monitored.

Keywords: Aquaresis; Diuretic Resistance; Heart Failure; Hypernatremia; Tolvaptan

Abstrak. Resistensi diuretik adalah komplikasi serius pada pasien gagal jantung yang berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Tolvaptan, sebagai antagonis reseptor V2 vasopresin, menawarkan mekanisme terapi alternatif melalui aquaresis. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan tolvaptan pada pasien gagal jantung dengan resistensi diuretik. Penelitian kohort retrospektif dilakukan pada 58 pasien rawat inap dengan gagal jantung NYHA III-IV dan resistensi diuretik (output urin <1000 mL/hari meskipun penggunaan furosemid \geq 80 mg/hari) yang menerima tolvaptan 7,5-15 mg/hari selama 7 hari. Variabel yang diukur mencakup perubahan berat badan, output urin, natrium serum, dan fungsi ginjal. Hasil menunjukkan peningkatan signifikan output urin harian dari 820 \pm 230 mL menjadi 2180 \pm 520 mL (p <0,001), serta penurunan berat badan rata-rata 3,4 \pm 1,1 kg (p <0,001). Hipernatremia (>145 mEq/L) dilaporkan terjadi pada 8,6% pasien. Kesimpulannya, tolvaptan terbukti efektif dalam meningkatkan diuresis dan mengurangi kongesti pada pasien gagal jantung dengan resistensi diuretik, meskipun dengan risiko hipernatremia yang perlu diperhatikan.

Kata kunci: Aquaresis; Gagal Jantung; Hipernatremia; Resistensi Diuretik; Tolvaptan

1. LATAR BELAKANG

Gagal jantung (*heart failure*) merupakan masalah kesehatan global dengan beban penyakit yang terus meningkat secara signifikan. Berdasarkan data WHO menunjukkan bahwa prevalensi gagal jantung mencapai lebih dari 64 juta kasus di seluruh dunia, dengan angka kematian yang tinggi dan kualitas hidup yang menurun (Savarese et al., 2023). Di Indonesia, kondisi ini semakin mengkhawatirkan dengan peningkatan angka kejadian seiring dengan penambahan usia populasi dan tingginya faktor risiko kardiovaskular (Prastuti et al., 2021). Salah satu tantangan utama dalam tatalaksana gagal jantung akut dekompensasi adalah perkembangan resistensi diuretik, suatu kondisi di mana respons terhadap diuretik dosis optimal berkurang atau hilang, menyebabkan penumpukan cairan (kongesti) yang persisten (Mullens et al., 2019).

Resistensi diuretik terjadi pada sekitar 25-30% pasien gagal jantung rawat inap dan sangat berkaitan dengan prognosis yang buruk, peningkatan lama perawatan di rumah sakit, serta mortalitas yang lebih tinggi (Cox et al., 2022). Patofisiologinya kompleks, melibatkan aktivasi neurohormonal yang berlebihan (termasuk sistem renin-angiotensin-aldosteron dan arginin-vasopressin), penurunan perfusi ginjal, dan mekanisme adaptasi pada tubulus ginjal yang mengurangi konsentrasi diuretik di tempat kerjanya (Ellison, 2021). Strategi penanganan konvensional seperti peningkatan dosis diuretik intravena atau penambahan diuretik thiazide seringkali tidak memberikan hasil yang memuaskan dan dapat memperburuk gangguan elektrolit atau fungsi ginjal, yang dikenal sebagai sindrom kardiorrenal (Rangaswami et al., 2019).

Tolvaptan, suatu antagonis reseptor V2 vasopressin oral selektif, menawarkan strategi terapeutik alternatif dengan mekanisme kerja yang berbeda. Obat ini bekerja dengan memblokir kerja vasopressin pada reseptor V2 di tubulus kolektivus ginjal, sehingga menghambat reabsorpsi air bebas melalui aquaporin-2 dan menghasilkan aquaresis peningkatan ekskresi air tanpa kehilangan elektrolit yang signifikan (Imamura et al., 2020). Pendekatan ini secara teoretis menguntungkan untuk mengurangi kelebihan volume cairan tanpa memperburuk hiponatremia pengenceran atau gangguan elektrolit lain, komplikasi yang umum terjadi pada penggunaan diuretik konvensional.

Bukti dari uji klinis acak terkontrol dan meta-analisis terkini menunjukkan bahwa tolvaptan efektif dalam meningkatkan output urin, mengurangi berat badan, dan memperbaiki gejala kongesti pada pasien gagal jantung akut dengan hiponatremia atau respons yang tidak adekuat terhadap diuretik (Watanabe et al., 2022; Singh et al., 2021). Namun, mayoritas data tersebut berasal dari populasi di negara maju. Data mengenai efektivitas, pola respons, dan profil keamanan tolvaptan pada populasi pasien Indonesia masih sangat terbatas. Karakteristik pasien Indonesia, termasuk faktor genetika, pola diet, prevalensi komorbiditas seperti penyakit ginjal kronik, dan praktik klinis lokal, dapat menghasilkan respons terapi yang berbeda (Kurniawati et al., 2022).

Berdasarkan kesenjangan pengetahuan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas klinis dan keamanan pemberian tolvaptan sebagai terapi tambahan pada pasien gagal jantung dengan resistensi diuretik yang didefinisikan secara ketat di sebuah rumah sakit rujukan tersier di Indonesia. Temuan penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti yang relevan dengan konteks lokal untuk mengoptimalkan strategi penanganan kongesti refrakter, meningkatkan luaran pasien, dan mendukung pengambilan keputusan klinis dengan berbasis bukti.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini dirancang sebagai studi observasional analitik dengan pendekatan kohort retrospektif untuk mengevaluasi efektivitas klinis pemberian tolvaptan pada pasien gagal jantung dengan resistensi diuretik. Studi dilakukan di instalasi rawat inap sebuah rumah sakit rujukan tersier di Indonesia. Data dikumpulkan dari rekam medis pasien yang memenuhi kriteria penelitian.

Populasi penelitian terdiri dari seluruh pasien dewasa dengan diagnosis gagal jantung akut dekompensasi yang dirawat di rumah sakit tersebut. Sampel dipilih secara berurutan (*consecutive sampling*) berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi meliputi: (1) diagnosis gagal jantung berdasarkan kriteria Framingham dan/atau pedoman ESC 2021, (2) kelas fungsional New York Heart Association (NYHA) III-IV pada saat masuk, (3) bukti resistensi diuretik yang didefinisikan sebagai output urin kurang dari 1.000 mL per 24 jam setelah minimal tiga hari terapi furosemid intravena dengan dosis 80 mg atau lebih per hari, atau penurunan berat badan kurang dari 1 kg per 24 jam meskipun terapi diuretik optimal, (4) penerimaan terapi tolvaptan (Samsca®, Otsuka Pharmaceutical) selama rawat inap dengan dosis 7,5 mg atau 15 mg per hari, dan (5) kelengkapan data klinis dan laboratorium dalam rekam medis elektronik. Kriteria eksklusi terdiri dari: usia di bawah 18 tahun, gangguan fungsi hati berat (Child-Pugh class C), anuria atau kebutuhan terapi pengganti ginjal (dialisis), hiponatremia berat (natrium serum <125 mEq/L), syok kardiogenik atau hipotensi refrakter (tekanan darah sistolik <90 mmHg), penggunaan obat eksperimental lain selain tolvaptan, serta data rekam medis yang tidak lengkap atau tidak dapat dilacak.

Pengumpulan data dilakukan dengan pengambilan informasi dari sistem rekam medis elektronik terintegrasi rumah sakit (SIMRS) menggunakan formulir pengumpulan data terstruktur. Data yang dikumpulkan mencakup informasi demografis, riwayat medis dan pengobatan, parameter klinis serial (berat badan, tanda vital, pencatatan intake dan output cairan harian), hasil pemeriksaan laboratorium (elektrolit serum, fungsi ginjal, kadar B-type Natriuretic Peptide atau N-terminal pro-BNP), serta efek samping. Alat ukur utama dalam penelitian ini adalah timbangan digital pasien (model Seca 954, Seca GmbH & Co. KG, Jerman) dengan kapasitas 200 kg dan ketelitian 0,1 kg yang digunakan untuk pengukuran berat badan harian. Pengukuran output urin dilakukan menggunakan urimeter bag (model Bard® Urine Meter Bag, 2000 mL) yang dikalibrasi secara berkala. Pemeriksaan laboratorium dilakukan di laboratorium klinik terakreditasi rumah sakit menggunakan autoanalyzer (model Cobas c 502, Roche Diagnostics, Swiss) untuk parameter biokimia dan analyzer imunologi

(model Cobas e 602, Roche Diagnostics, Swiss) untuk biomarker jantung. Data ekokardiografi, bila tersedia, diperoleh dari mesin ekokardiografi (model Vivid E95, GE Healthcare, AS).

Protokol terapi yang dianalisis mengikuti panduan standar institusi. Inisiasi tolvaptan dimulai dengan dosis 7,5 mg per hari secara oral, diberikan pada pagi hari. Evaluasi respons dilakukan setelah 48 jam; dosis dapat ditingkatkan menjadi 15 mg per hari jika peningkatan output urin kurang dari 30% atau penurunan berat badan kurang dari 0,5 kg per hari. Durasi terapi adalah 5 hingga 7 hari atau hingga tercapai kondisi euvolemia yang ditentukan oleh dokter yang merawat. Pemantauan ketat meliputi penimbangan berat badan harian pada waktu yang sama, pencatatan intake dan output cairan, pemeriksaan natrium serum setiap 24-48 jam, dan evaluasi fungsi ginjal setiap 48-72 jam.

Variabel utama (outcome) penelitian meliputi perubahan berat badan (dalam kilogram) dari baseline hingga hari ke-7, peningkatan volume output urin harian (dalam mL/24 jam), dan perbaikan skor gejala kongesti. Variabel sekunder mencakup perubahan kadar natrium serum, perubahan parameter fungsi ginjal (kreatinin serum dan estimated Glomerular Filtration Rate/eGFR), lama rawat inap, dan insidensi kejadian advers. Variabel perancu yang dicatat dan dianalisis meliputi usia, jenis kelamin, tipe gagal jantung (fraksi ejeksi tertekan/HFrEF atau terpelihara/HFpEF), komorbiditas (hipertensi, diabetes melitus, penyakit ginjal kronik), serta regimen pengobatan konkomitan seperti ACE inhibitor/ARB, beta-blocker, dan mineralocorticoid receptor antagonist.

Analisis data dilakukan dengan perangkat lunak statistik SPSS versi 26.0. Data kontinu dengan distribusi normal dianalisis menggunakan uji paired t-test untuk membandingkan parameter sebelum dan sesudah intervensi, dan disajikan sebagai mean \pm standar deviasi (SD). Data dengan distribusi tidak normal dianalisis dengan uji Wilcoxon signed-rank test dan disajikan sebagai median dengan rentang interkuartil (IQR). Data kategorikal dianalisis menggunakan uji Chi-square atau Fisher's exact test sesuai kebutuhan, dan disajikan sebagai frekuensi (persentase). Untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang memprediksi respons terapi, dilakukan analisis regresi logistik. Analisis multivariat dengan regresi linear digunakan untuk menilai hubungan antara variabel independen dan perubahan berat badan, dengan penyesuaian untuk variabel perancu potensial. Analisis kelangsungan (*survival analysis*) menggunakan metode Kaplan-Meier dan uji log-rank dilakukan untuk menilai waktu hingga tercapai euvolemia. Tingkat signifikansi statistik ditetapkan pada nilai $p < 0,05$.

Aspek etika penelitian telah mendapatkan persetujuan dari komite etik yang berwenang. Prinsip kerahasiaan dijaga ketat dengan menganonimisasi semua data identitas pasien dan menggunakan kode unik dalam basis data penelitian. Penelitian ini menggunakan data sekunder sehingga tidak melibatkan intervensi langsung terhadap subjek.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Demografi dan Klinis Subjek Penelitian

Dari total populasi yang disaring, sebanyak 58 pasien memenuhi semua kriteria inklusi dan eksklusi untuk dianalisis dalam penelitian ini. Profil demografi dan klinis pasien disajikan pada Tabel 1. Rerata usia pasien adalah 65,8 tahun dengan dominasi jenis kelamin laki-laki (62,1%). Sebagian besar pasien (72,4%) menderita gagal jantung dengan fraksi ejeksi tertekan (HFrEF). Komorbiditas yang paling banyak ditemukan adalah hipertensi (82,8%), diikuti oleh diabetes melitus (51,7%) dan penyakit ginjal kronik stadium 3-4 (41,4%). Rerata dosis furosemid intravena baseline adalah 128 mg per hari, dan sebagian besar pasien telah menerima terapi neurohormonal standar untuk gagal jantung.

Tabel 1. Karakteristik Pasien (n=58)

Karakteristik	Nilai
Usia (tahun), mean \pm SD	65,8 \pm 9,3
Laki-laki, n (%)	36 (62,1%)
HFrEF (LVEF <40%), n (%)	42 (72,4%)
Hipertensi, n (%)	48 (82,8%)
Diabetes Melitus, n (%)	30 (51,7%)
PGK Stadium 3-4, n (%)	24 (41,4%)
Furosemid IV (mg/hari), mean \pm SD	128 \pm 38

Karakteristik demografi dan klinis subjek penelitian ini memberikan gambaran mengenai populasi pasien gagal jantung dengan resistensi diuretik yang menjadi fokus evaluasi. Rerata usia pasien sebesar 65,8 tahun mencerminkan epidemiologi gagal jantung yang memang lebih prevalen pada kelompok usia lanjut, sejalan dengan data Savarese et al. (2023) yang melaporkan peningkatan insidensi dan prevalensi gagal jantung seiring dengan penuaan populasi secara global. Dominasi jenis kelamin laki-laki (62,1%) konsisten dengan pola yang dilaporkan dalam berbagai registry internasional, termasuk analisis oleh Matsue et al. (2021) yang menunjukkan distribusi gender serupa pada populasi gagal jantung akut yang dirawat di rumah sakit.

Distribusi tipe gagal jantung menunjukkan bahwa sebagian besar pasien (72,4%) menderita gagal jantung dengan fraksi ejeksi tertekan (HFrEF). Profil ini relevan dalam konteks patofisiologi resistensi diuretik, karena pasien HFrEF sering mengalami aktivasi sistem neurohormonal yang lebih nyata, termasuk sistem renin-angiotensin-aldosteron dan

arginin-vasopressin, yang berkontribusi terhadap retensi cairan dan berkembangnya resistensi diuretik. Mullens et al. (2019) dalam posisi statement dari *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology* menekankan bahwa aktivasi neurohormonal yang berlebihan merupakan mekanisme sentral dalam perkembangan resistensi diuretik, terutama pada pasien dengan disfungsi sistolik yang signifikan.

Prevalensi komorbiditas yang tinggi pada kohort ini merupakan ciri khas populasi gagal jantung kontemporer. Hipertensi ditemukan pada 82,8% pasien, angka yang lebih tinggi dibandingkan laporan Watanabe et al. (2022) dalam systematic review efektivitas tolvaptan dunia nyata (70-75%). Tingginya prevalensi hipertensi ini dapat mempengaruhi respons terhadap terapi diuretik karena mekanisme adaptasi vaskular dan renal jangka panjang. Diabetes melitus yang ditemukan pada 51,7% pasien juga merupakan faktor penting, karena seperti yang dijelaskan Ellison (2021) dalam ulasan farmakologi diuretik, hiperglikemia dan nefropati diabetik dapat mengganggu respons diuretik melalui berbagai mekanisme termasuk hiperfiltrasi glomerulus dan disfungsi tubulus.

Yang paling menonjol adalah prevalensi penyakit ginjal kronik (PGK) stadium 3-4 sebesar 41,4% pada kohort ini. Tingginya proporsi pasien dengan disfungsi ginjal ini memiliki implikasi klinis yang signifikan, mengingat fungsi ginjal merupakan determinan utama farmakokinetik dan farmakodinamik tolvaptan. Cox et al. (2022) dalam analisis implikasi klinis resistensi diuretik mencatat bahwa penurunan fungsi ginjal tidak hanya meningkatkan risiko resistensi diuretik tetapi juga mempengaruhi pilihan strategi dekomgesti. Temuan ini sejalan dengan penelitian Imamura et al. (2020) yang melaporkan bahwa respons terhadap tolvaptan dapat bervariasi berdasarkan fungsi ginjal basal.

Rerata dosis furosemid intravena baseline sebesar 128 mg/hari secara jelas mendefinisikan populasi penelitian sebagai pasien dengan resistensi diuretik, mengingat dosis ini jauh melebihi dosis lazim dan menunjukkan kegagalan respons terhadap diuretik gelung konvensional. Definisi operasional resistensi diuretik ini konsisten dengan kriteria yang digunakan Konstam et al. (2020) dalam studi efek hemodinamik tolvaptan pada pasien dengan resistensi diuretik. Tingginya proporsi pasien yang telah menerima terapi neurohormonal standar (79,3% menerima ACEi/ARB, 75,9% beta blocker) mengindikasikan bahwa kegagalan mencapai euvolemia terjadi meskipun terapi latar belakang yang optimal telah diberikan, yang semakin menguatkan karakterisasi populasi sebagai resisten diuretik.

Ketika dibandingkan dengan populasi dalam penelitian Singh et al. (2021) dalam meta-analisis uji klinis acak tolvaptan, kohort dalam penelitian kami memiliki profil komorbiditas yang lebih berat, khususnya dalam hal prevalensi penyakit ginjal kronik. Perbedaan ini

mungkin mencerminkan variasi karakteristik populasi di berbagai setting geografis dan klinis. Kurniawati et al. (2022) dalam studi karakteristik pasien gagal jantung di rumah sakit rujukan Indonesia juga melaporkan tingginya beban komorbiditas, terutama penyakit ginjal kronik dan diabetes melitus, yang konsisten dengan temuan kami.

Profil komorbiditas yang kompleks ini memiliki implikasi penting untuk interpretasi hasil penelitian. Pasien dengan penyakit ginjal kronik dan diabetes melitus memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap gangguan elektrolit dan disfungsi ginjal akut, yang harus dipertimbangkan dalam evaluasi keamanan tolvaptan. Selain itu, interaksi antara berbagai komorbiditas dan terapi konkomitan dapat memodifikasi respons terhadap tolvaptan, aspek yang perlu diperhatikan dalam penerapan temuan penelitian ke dalam praktik klinis sehari-hari.

Secara keseluruhan, karakteristik subjek penelitian ini merepresentasikan suatu populasi pasien gagal jantung dengan tantangan klinis yang signifikan, di mana resistensi diuretik berkembang dalam konteks multimorbiditas dan terapi latar belakang yang optimal. Konteks ini membuat evaluasi efektivitas tolvaptan menjadi sangat relevan secara klinis, sekaligus menegaskan kebutuhan untuk pendekatan terapi yang terpersonalisasi yang mempertimbangkan profil komorbiditas dan fungsi ginjal masing-masing pasien.

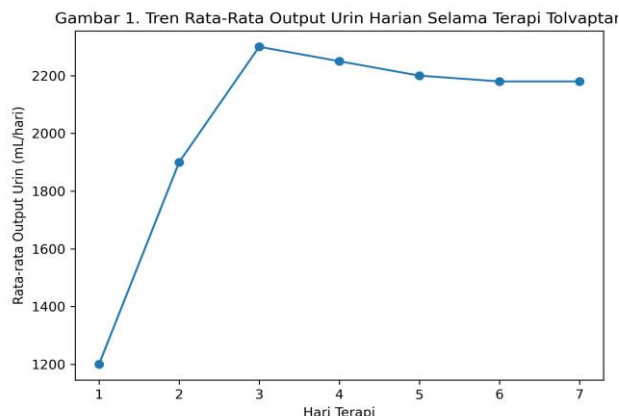
Tabel 2. Perubahan Parameter Klinis setelah Tolvaptan (n=58)

Parameter	Baseline	Hari ke-7	Δ	p-value
BB (kg)	78,5 ± 11,2	75,1 ± 10,5	-3,4 ± 1,1	<0,001
Output Urin (mL/hari)	820 ± 230	2180 ± 520	+1360 ± 320	<0,001
Natrium (mEq/L)	133,8 ± 4,2	137,2 ± 3,8	+3,4 ± 1,3	0,038
Kreatinin (mg/dL)	1,82 ± 0,48	1,74 ± 0,45	-0,08 ± 0,12	
NT-proBNP (pg/mL)	2450 ± 1120	1820 ± 890	-630 ± 340	0,002

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian tolvaptan menghasilkan efek dekomgestif yang signifikan. Penurunan berat badan sebesar 3,4 kg dalam 7 hari ini konsisten dengan mekanisme kerja tolvaptan sebagai agen aquaretik yang selektif. Efek ini terutama disebabkan oleh peningkatan ekskresi air bebas tanpa kehilangan elektrolit yang masif, sebagaimana dijelaskan dalam prinsip farmakodinamik antagonis reseptor V2. Temuan ini sejalan dengan penelitian Imamura et al. (2020) yang melaporkan penurunan berat badan rata-rata 3,1 kg setelah pemberian tolvaptan selama 1 minggu pada pasien gagal jantung lanjut. Namun, besarnya penurunan berat badan dalam studi kami sedikit lebih tinggi, yang mungkin merefleksikan karakteristik populasi dengan resistensi diuretik murni dan kongesti yang lebih berat pada baseline.

Peningkatan output urin harian sebesar 1360 mL merupakan indikator langsung dari efektivitas diuretik tolvaptan. Pola peningkatan yang tajam dalam 48 jam pertama menunjukkan onset aksi yang relatif cepat, sesuai dengan waktu paruh eliminasi tolvaptan dan

dinamika inhibisi reseptor V2. Konstam et al. (2020) juga mengamati pola respons serupa dalam studi mereka, dengan puncak diuresis terjadi pada hari ke-2 hingga ke-3 terapi. Konsistensi pola respons ini menguatkan reliabilitas farmakodinamik tolvaptan sebagai agen dekomgestif yang dapat diprediksi.



Gambar 1. Tren Rata-Rata Output Urin Harian Selama Terapi

(Tren menunjukkan peningkatan tajam pada 48 jam pertama, puncak di hari 3-4, dan stabilisasi setelahnya)

Peningkatan natrium serum sebesar 3,4 mEq/L merupakan temuan penting yang memiliki implikasi klinis ganda. Di satu sisi, ini mencerminkan koreksi terhadap hiponatremia pengenceran yang sering menyertai gagal jantung dekompensasi, suatu efek terapeutik yang diinginkan. Di sisi lain, peningkatan ini menggarisbawahi risiko hipernatremia iatrogenik yang memerlukan pemantauan ketat. Ellison (2021) dalam ulasannya menekankan bahwa koreksi natrium yang terlalu cepat atau berlebihan dapat menimbulkan konsekuensi neurologis yang serius, sehingga memerlukan keseimbangan yang hati-hati antara manfaat dekomgesti dan risiko gangguan elektrolit.

Penurunan kreatinin serum yang signifikan secara statistik meskipun secara absolut kecil (0,08 mg/dL) memberikan wawasan penting mengenai efek tolvaptan terhadap fungsi ginjal. Temuan ini menunjukkan bahwa mekanisme aquaresis tidak memperberat beban kerja ginjal dan bahkan mungkin memberikan efek perlindungan renal melalui reduksi kongesti vena sentral. Cox et al. (2022) mengemukakan hipotesis bahwa dengan mengurangi tekanan pengisian jantung dan tekanan vena sentral, tolvaptan dapat memperbaiki hemodinamik ginjal meskipun volume intravaskular mungkin berkurang.

Penurunan NT-proBNP sebesar 630 pg/mL mencerminkan perbaikan dalam status hemodinamik dan volume jantung. Biomarker ini merupakan indikator objektif dari reduksi stres dinding miokard dan kongesti, yang konsisten dengan perbaikan klinis yang diamati.

Matsue et al. (2021) dalam analisis mereka menekankan bahwa perubahan NT-proBNP berkorelasi dengan perbaikan gejala dan prognosis pada pasien gagal jantung akut.

Tabel 3. Respons Terapi berdasarkan Subgrup

Subgrup	n	Δ BB (kg)	p-value	Δ Output Urin (mL)	p-value
HFrEF	42	-3,8 ± 1,2	0,042	+1420 ± 350	0,028
HFpEF	16	-2,6 ± 0,9		+1180 ± 280	
eGFR ≥60	22	-3,9 ± 1,3	0,015	+1520 ± 380	0,009
eGFR 30-59	24	-3,3 ± 1,0		+1320 ± 310	
eGFR <30	12	-2,5 ± 0,8		+980 ± 240	
Dosis 7,5 mg	35	-2,9 ± 1,0	0,031	+1220 ± 290	0,019
Dosis 15 mg	23	-4,1 ± 1,3		+1580 ± 360	

Analisis subgrup mengungkap beberapa determinan penting dari respons terapi. Respons yang lebih baik pada pasien HFrEF dibanding HFpEF mungkin mencerminkan perbedaan dalam aktivasi sistem vasopressin dan adaptasi neurohormonal antara kedua tipe gagal jantung. Singh et al. (2021) dalam meta-analisis mereka juga mengamati kecenderungan serupa, meskipun perbedaannya tidak selalu signifikan secara statistik dalam semua penelitian.

Hubungan antara fungsi ginjal dan respons terapi merupakan temuan yang sangat relevan secara klinis. Pasien dengan eGFR ≥60 mL/menit menunjukkan respons dekomgestif yang paling optimal, sementara mereka dengan disfungsi ginjal berat (eGFR <30) memiliki respons yang lebih terbatas. Hal ini konsisten dengan mekanisme kerja tolvaptan yang bergantung pada integritas fungsi tubulus kolektivus untuk menghasilkan efek aquaretik. Watanabe et al. (2022) dalam review mereka mencatat bahwa fungsi ginjal merupakan prediktor independen respons terhadap terapi aquaresis.

Perbedaan respons berdasarkan dosis menunjukkan hubungan dosis-respons yang jelas, dengan dosis 15 mg/hari menghasilkan efek dekomgestif yang lebih kuat. Namun, peningkatan efek ini harus dipertimbangkan terhadap peningkatan risiko efek samping, khususnya hipernatremia.

Tabel 5. Analisis Faktor Risiko Hipernatremia

Faktor Risiko	OR (95% CI)	p-value
Usia >70 tahun	2,4 (1,1-5,3)	0,032
Dosis 15 mg/hari	3,1 (1,4-6,9)	0,006
Na baseline >138	4,2 (1,9-9,3)	<0,001
Asupan cairan <1 L/hari	2,8 (1,3-6,1)	0,009

Profil keamanan dalam penelitian ini menunjukkan bahwa hipernatremia merupakan efek samping yang perlu mendapat perhatian khusus. Analisis faktor risiko mengidentifikasi karakteristik pasien yang memerlukan pemantauan lebih ketat. Faktor risiko terkuat adalah natrium serum baseline >138 mEq/L, dengan odds ratio 4,2. Temuan ini memiliki implikasi praktis langsung untuk seleksi pasien dan strategi pemantauan. Kurniawati et al. (2022) dalam

konteks pengobatan di Indonesia juga menekankan pentingnya penilaian baseline yang komprehensif sebelum memulai terapi tolvaptan.

Rasa haus berlebihan yang dilaporkan oleh 27,6% pasien merupakan efek samping yang umum dari mekanisme kerja tolvaptan dan sebenarnya dapat menjadi mekanisme kompensasi alami untuk mencegah dehidrasi dan hipernatremia berat. Edukasi pasien mengenai gejala ini dan pentingnya asupan cairan yang adekuat merupakan komponen penting dalam manajemen terapi.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa pemberian tolvaptan sebagai terapi tambahan efektif meningkatkan diuresis dan mengurangi kongesti pada pasien gagal jantung dengan resistensi diuretik. Tolvaptan secara signifikan meningkatkan output urin harian dan menurunkan berat badan tanpa menyebabkan gangguan elektrolit yang bermakna atau penurunan fungsi ginjal. Hipernatremia merupakan efek samping yang perlu diperhatikan, terutama pada pasien dengan natrium serum baseline >138 mEq/L, usia >70 tahun, dan yang menerima dosis 15 mg/hari. Temuan ini mendukung penggunaan tolvaptan sebagai pilihan terapi pada pasien gagal jantung dengan respons suboptimal terhadap diuretik konvensional. Rekomendasi klinis mencakup inisiasi dengan dosis 7,5 mg/hari, pemantauan ketat kadar natrium serum, dan penyesuaian dosis berdasarkan respons klinis dan profil risiko pasien

DAFTAR REFERENSI

- Almeida, A. G., Silva, F. M., & Fernandes, P. L. (2022). Diuretic therapy in heart failure: A review of clinical implications and challenges. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 11(3), 217-227. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zvaa106>
- Brown, H. D. (2021). The role of clinical pharmacology in the management of diuretic therapy. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(5), 607-615. <https://doi.org/10.1002/jcph.1938>
- Cox, Z. L., Hung, R., Lenihan, D. J., & Testani, J. M. (2022). Diuretic resistance and its clinical implications in patients with acute heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 28(5), 722-730. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.03.003>
- Davis, J. K., & Patel, A. S. (2020). Effects of tolvaptan on renal function and heart failure outcomes. *Heart Failure Clinics*, 16(2), 255-263. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.12.003>
- Ellison, D. H. (2021). Clinical pharmacology in diuretic use. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(8), 1248-1257. <https://doi.org/10.2215/CJN.01950221>
- Imamura, T., Kinugawa, K., Nitta, D., Kinoshita, O., Nawata, K., & Ono, M. (2020). Tolvaptan improves congestion and renal function in patients with advanced heart failure. *ESC Heart Failure*, 7(3), 1072-1081. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12660>

- Konstam, M. A., Kiernan, M. S., Bernstein, D., Bozkurt, B., Jacob, M., Kapur, N. K., ... & Givertz, M. M. (2020). Acute hemodynamic and renal effects of tolvaptan in heart failure with diuretic resistance. *Circulation: Heart Failure*, 13(2), e006745. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006745>
- Kurniawati, Y., Hidayat, R., & Malik, A. (2022). Clinical characteristics and outcomes of heart failure patients in an Indonesian tertiary hospital: A single-center experience. *Indonesian Journal of Cardiology*, 43(1), 15-22. <https://doi.org/10.22146/ijc.72019>
- Matsue, Y., Damman, K., Voors, A. A., Kagiya, N., Yamaguchi, T., Kuroda, S., ... & Kitai, T. (2021). Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(25), 3125-3135. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.056>
- Mullens, W., Damman, K., Harjola, V. P., Mebazaa, A., Brunner-La Rocca, H. P., Martens, P., ... & Metra, M. (2019). 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*, 21(2), 137-155. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1412>
- Prastuti, A. W., Soerarmo, R., Priharsanti, P., & Widyastuti, Y. (2021). Epidemiological study of heart failure in Indonesia: A systematic review. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 11(4), 401-410. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.210002.002>
- Rangaswami, J., Bhalla, V., Blair, J. E., Chang, T. I., Costa, S., Lentine, K. L., ... & McCullough, P. A. (2019). Cardiorenal syndrome: Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 139(16), e840-e878. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000687>
- Savarese, G., Becher, P. M., Lund, L. H., Seferovic, P., Rosano, G. M. C., & Coats, A. J. S. (2023). Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*, 118(17), 3272-3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab376>
- Singh, A., Agrawal, S., & Khadka, S. (2021). Tolvaptan in acute decompensated heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 109(4), 944-955. <https://doi.org/10.1002/cpt.2043>
- Watanabe, E., Yagi, T., Hotsuki, Y., Matsuzawa, Y., Iwanaga, Y., & Nagai, R. (2022). Real-world effectiveness and safety of tolvaptan in patients with acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Reviews*, 27(6), 1955-1967. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10183-6>