

**SKRIPSI**

**POLA PENGGUNAAN OBAT DIURETIK PADA PASIEN  
GAGAL JANTUNG DI INSTALASI RAWAT INAP  
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG  
PERIODE 1 JULI 2021 – 30 JUNI 2022**



**DELLIA FIENTEPANI**

**04011282025149**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

**SKRIPSI**

**POLA PENGGUNAAN OBAT DIURETIK PADA PASIEN  
GAGAL JANTUNG DI INSTALASI RAWAT INAP  
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG  
PERIODE 1 JULI 2021 – 30 JUNI 2022**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked.)**



**DELLIA FIENTEPANI**

**04011282025149**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2023**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**POLA PENGGUNAAN OBAT DIURETIK PADA PASIEN GAGAL  
JANTUNG DI INSTALASI RAWAT INAP RSUP DR. MOHAMMAD  
HOESIN PALEMBANG PERIODE 1 JULI 2021 - 30 JUNI 2022**

**LAPORAN AKHIR SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

**Dellia Fientepani**

**04011282025149**

Palembang, 15 Desember 2023  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

**dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed.**

NIP. 198911102015042004

Pembimbing II

**dr. Theodorus, M.Med.Sc.**

NIP. 196009151989031005

Penguji I

**Dr. dr. Debby Handayati H., M.Kes.**

NIP. 198312282015042001

Penguji II

**dr. Evi Lusiana, M.Biomed.**

NIP. 198607112015042004

Mengetahui,  
Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter

Wakil Dekan I

**dr. Susilawati, M.Kes**

NIP. 197802272010122004

**Prof. Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked.**

NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERSETUJUAN

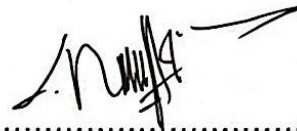
Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Pola Penggunaan Obat Diuretik pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Juli 2021 - 30 Juni 2022” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal

Palembang, 15 Desember 2023

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

**dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed.**  
NIP. 198911102015042004



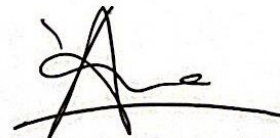
Pembimbing II

**dr. Theodorus, M.Med.Sc.**  
NIP. 196009151989031005



Penguji I

**Dr. dr. Debby Handayati H., M.Kes.**  
NIP. 198312282015042001



Penguji II

**dr. Evi Lusiana, M.Biomed.**  
NIP. 198607112015042004

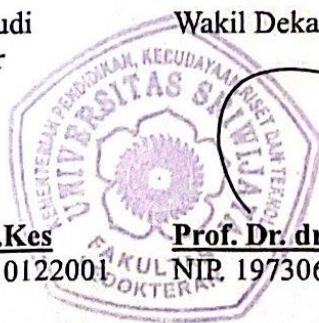


Mengetahui,  
Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter

Wakil Dekan I



**dr. Susilawati, M.Kes**  
NIP. 197802272010122001



**Prof. Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked.**  
NIP. 197306131999031001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dellia Fientepani  
NIM : 04011282025149  
Judul : Pola Penggunaan Obat Diuretik pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Juli 2021 - 30 Juni 2022

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapa pun



Palembang, 1 Desember 2023



Dellia Fientepani

## ABSTRAK

### **POLA PENGGUNAAN OBAT DIURETIK PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DI INSTALASI RAWAT INAP RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 1 JULI 2021 - 30 JUNI 2022**

(Dellia Fientepani, 1 Desember 2023, 129 halaman)

Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** Gagal jantung adalah keadaan dimana jantung tidak mampu memenuhi kebutuhan tubuh akan darah yang cukup karena terdapat kelainan struktural atau fungsional pada jantung. Salah satu gejala khas dari gagal jantung adalah akumulasi cairan di tubuh yang disebut dengan kongestif. Diuretik adalah *first line therapy* simptomatik untuk mengurangi gejala kongestif pada gagal jantung. Akan tetapi, penggunaan diuretik yang belum tepat bisa mengakibatkan resistensi diuretik. Maka dari itu, studi pola penggunaan obat ditujukan sebagai evaluasi pemberian obat pada pasien sehingga morbiditas dan mortalitas pasien gagal jantung menurun.

**Metode:** Studi pola penggunaan obat dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dari bulan Oktober sampai November 2023. Terdapat 106 sampel yang memenuhi kriteria inklusi berupa pasien gagal jantung yang mendapatkan obat diuretik. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *total sampling*. Data dianalisis menggunakan SPSS V25 dalam bentuk distribusi frekuensi.

**Hasil:** Prevalensi pasien gagal jantung di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang adalah 2,59% dan yang menggunakan diuretik adalah 43,08%. Karakteristik sampel yang paling banyak adalah kelompok usia 41 – 60 tahun (45,3%), laki-laki (59,4%), SMA/Sederajat (60,4%), dan memiliki pekerjaan pegawai negeri/swasta (35,8%). Rasionalitas penggunaan diuretik pada pasien gagal jantung di RSUP Dr. Mohammad Hoesin adalah 100% tepat dosis, 95,28% tepat frekuensi, 97,16% tepat lama pemberian, 100% tepat cara pemberian, 97,16% tepat interaksi, dan 98,11% tepat kontraindikasi.

**Simpulan:** Penggunaan obat diuretik pada pasien gagal jantung di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sudah rasional.

**Kata Kunci:** Diuretik, Gagal jantung, Studi pola penggunaan obat



## ABSTRACT

### **DRUG UTILIZATION PATTERN STUDY OF DIURETIC IN HEART FAILURE PATIENT AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIOD OF 1<sup>st</sup> JULY 2021 - 30<sup>th</sup> JUNE 2022**

(Dellia Fientepani, December 1<sup>st</sup> 2023, 129 pages)  
Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

**Background:** Heart failure is a condition where the heart is unable to fulfill the body's need for blood due to structural or functional abnormalities in the heart. The common symptom is the accumulation of fluid in the body, called congestion. Diuretics are the first-line symptomatic therapy to reduce this symptom. Inappropriate use of diuretics can lead to diuretic resistance. A study of drug utilization is needed to evaluate drug administration in patients to decrease morbidity and mortality in heart failure patients.

**Methods:** This drug utilization study was conducted at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang from October to November 2023. 106 samples met the inclusion criteria, which are heart failure patients who are using diuretics. The sampling technique used was total sampling. Data were analyzed using SPSS V25 in the form of frequency distribution.

**Results:** The prevalence of heart failure patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang was 2.59%, and those who used diuretics were 43.08%. The characteristics of the samples are mostly 41–60 years old (45.3%), male (59.4%), high school/equivalent (60.4%), and working as civil servants/private workers (35.8%). The rational use of diuretics was 100% appropriate dose, 95.28% appropriate frequency, 97.16% appropriate duration of administration, 100% appropriate method of administration, 97.16% appropriate interaction, and 98.11% appropriate contraindications.

**Conclusion:** The use of diuretics in heart failure patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang is rational.

**Keywords:** Diuretics, Heart failure, Drug utilization study

## RINGKASAN

POLA PENGGUNAAN OBAT DIURETIK PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DI INSTALASI RAWAT INAP RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 1 JULI 2021 - 30 JUNI 2022

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 1 Desember 2023

Dellia Fientepani, dibimbing oleh dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed. dan dr. Theodorus, M.Med.Sc.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xxi + 129 halaman, 35 tabel, 13 gambar, 10 lampiran

Gagal jantung adalah keadaan dimana jantung tidak mampu memenuhi kebutuhan tubuh akan darah yang cukup karena terdapat kelainan struktural atau fungsional pada jantung yang menyebabkan gangguan pengisian ventrikel ataupun pengosongan ruang jantung untuk mengalirkan darah menuju ke sirkulasi sistemik. Salah satu gejala khas dari gagal jantung adalah akumulasi cairan di tubuh yang disebut dengan kongestif. Diuretik yang biasa disebut sebagai “*water pills*” berperan sebagai *symptomatic therapy* gagal jantung karena mekanisme kerja diuretik dengan cara meningkatkan natriuresis dan diuresis di ginjal sehingga sodium dan air dapat terbuang melalui urin. Dalam penggunaan diuretik, jika dosis obat yang diberikan terlampau tinggi dalam jangka waktu panjang, lama-kelamaan dapat terjadi kondisi resisten diuretik. Resistensi diuretik adalah kondisi dimana gejala-gejala terkait kongesti pada gagal jantung menjadi tidak bisa diatasi dengan satu jenis diuretik saja. Oleh karena itu, ketepatan dalam penggunaan obat diuretik harus ditinjau lebih lanjut melalui penelitian pola penggunaan obat diuretik.

Penelitian ini merupakan studi pola penggunaan obat yang dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dari Oktober - November 2023. Penelitian ini memiliki 106 sampel yang memenuhi kriteria inklusi berupa pasien gagal jantung yang mendapatkan obat diuretik. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik *total sampling*. Analisis data menggunakan SPSS versi 25 dalam bentuk distribusi frekuensi.

Prevalensi pasien gagal jantung di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang adalah 2,59% dan yang menggunakan diuretik adalah 43,08%. Karakteristik pasien gagal jantung yang menggunakan diuretik paling banyak adalah kelompok usia 41 – 60 tahun (45,3%), laki-laki (59,4%), SMA/Sederajat (60,4%), dan memiliki pekerjaan pegawai negeri/swasta (35,8%). Rasionalitas penggunaan diuretik pada pasien gagal jantung di RSUP Dr. Mohammad Hoesin adalah 100% tepat dosis, 95,28% tepat frekuensi, 97,16% tepat lama pemberian, 100% tepat cara pemberian, 97,16% tepat interaksi, dan 98,11% tepat kontraindikasi.



Penggunaan obat diuretik pada pasien gagal jantung di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sudah rasional.

**Kata Kunci:** Diuretik, Gagal jantung, Studi pola penggunaan obat

## SUMMARY

DRUG UTILIZATION PATTERN STUDY OF DIURETIC IN HEART FAILURE PATIENT AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIOD OF 1<sup>st</sup> JULY 2021 - 30<sup>th</sup> JUNE 2022

Scientific paper in the form of Thesis, December 1<sup>st</sup> 2023

Dellia Fientepani, supervised by dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed. and dr. Theodorus, M.Med.Sc.

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

xxi + 129, 35 tables, 13 pictures, 10 attachments

Heart failure is a condition where the heart is unable to meet the body's need for sufficient blood due to structural or functional abnormalities in the heart that cause interference with filling the ventricles or emptying the heart chambers to drain blood into the systemic circulation. One of the characteristic symptoms of heart failure is the accumulation of fluid in the body, called congestion. Diuretics, commonly referred to as "water pills," act as a symptomatic therapy for heart failure by increasing natriuresis and diuresis in the kidneys so that sodium and water can be eliminated through urine. If the drug is administered at a high dose over a long period, it can cause diuretic resistance. Diuretic resistance is a condition where symptoms related to congestion in heart failure cannot be treated with one type of diuretic alone. Therefore, the appropriate use of diuretics should be reviewed through research on diuretic drug use patterns.

This drug utilization study was conducted at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang from October to November 2023. 106 samples met the inclusion criteria, which are heart failure patients who are using diuretics. The sampling technique used was total sampling. Data were analyzed using SPSS V25 in the form of frequency distribution.

The prevalence of heart failure patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang was 2.59%, and those who used diuretics were 43.08%. The characteristics of heart failure patients who used diuretics, mostly 41–60 years old (45.3%), male (59.4%), high school/equivalent (60.4%), and working as civil servants/private workers (35.8%). The rational use of diuretics in patients with heart failure at RSUP Dr. Mohammad Hoesin was 100% appropriate dose, 95.28% appropriate frequency, 97.16% appropriate duration of administration, 100% appropriate method of administration, 97.16% appropriate interaction, and 98.11% appropriate contraindications.

The use of diuretics in heart failure patients at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang is rational.

**Keywords:** Diuretics, Heart failure, Drug utilization study

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkah dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pola Penggunaan Obat Diuretik pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Juli 2021 – 30 Juni 2022”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi tugas akhir dalam mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked). Dalam proses penyusunan skripsi, terdapat banyak halangan dan rintangan yang tidak akan bisa dilewati tanpa dukungan dan bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, saya ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Yang terhormat dr. Nia Savitri Tamzil, M.Biomed. dan dr. Theodorus, M.Med.Sc. selaku pembimbing yang sudah meluangkan waktu dan memberikan masukan dan saran yang sangat bermanfaat dalam pembuatan skripsi.
2. Yang terhormat Dr. dr. Debby Handayati Harahap, M.Kes. dan dr. Evi Lusiana, M.Biomed. selaku penguji yang sudah sangat berjasa untuk mengarahkan agar skripsi ini dapat menjadi lebih baik.
3. Keluarga tercinta, Mama, Yukdin, dan Yukdey yang senantiasa mendoakan dan memberikan dukungan materi dan emosional.
4. Sahabat-sahabat saya yang selalu memberi dukungan dan membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Penulis mengharapkan kritik dan saran dari pembaca untuk dapat memperbaiki skripsi ini kedepannya. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat baik bagi penulis maupun pembaca.

Palembang, 1 Desember 2023



Dellia Fientepani

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dellia Fientepani  
NIM : 04011282025149  
Judul : Pola Penggunaan Obat Diuretik pada Pasien Gagal Jantung di  
Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang  
Periode 1 Juli 2021 - 30 Juni 2022

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapa pun.

Palembang, 1 Desember 2023



Dellia Fientepani



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
RINGKASAN.....	vii
SUMMARY.....	ix
KATA PENGANTAR.....	xi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
DAFTAR SINGKATAN.....	xxi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat Klinis.....	5
1.4.3 Manfaat Sosial.....	5

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1  Gagal Jantung .....	6
2.1.1 Etiologi.....	7
2.1.2 Klasifikasi .....	8
2.1.3 Patogenesis dan Patofisiologi.....	9
2.1.4 Diagnosis.....	12
2.1.5 Tatalaksana.....	14
2.2  Obat Diuretik .....	15
2.2.1 Diuretik Loop .....	18
2.2.2 Tiazid .....	22
2.2.3 Diuretik Hemat Kalium ( <i>Potassium-Sparing Diuretics</i> ) .....	27
2.3  Pola Penggunaan Obat.....	32
2.4  Kerangka Teori.....	35
BAB 3 METODE PENELITIAN .....	36
3.1  Jenis Penelitian .....	36
3.2  Waktu dan Tempat Penelitian .....	36
3.3  Populasi dan Sampel.....	36
3.3.1 Populasi.....	36
3.3.2 Sampel.....	36
3.3.3 Kriteria Inklusi .....	37
3.3.4 Kriteria Eksklusi .....	37
3.4  Variabel Penelitian .....	37
3.5  Definisi Operasional.....	38
3.6  Cara Pengumpulan Data .....	47
3.7  Parameter Keberhasilan.....	47
3.8  Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	47
3.8.1 Cara Pengolahan Data.....	47
3.8.2 Analisis Data .....	47
3.9  Alur Kerja Penelitian.....	48
3.10 Jadwal Kegiatan.....	49

3.11	Anggaran Penelitian .....	50
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN .....		51
4.1	Prevalensi Pasien Gagal Jantung .....	51
4.2	Karakteristik Pasien Gagal Jantung .....	52
4.2.1	Karakteristik Pasien Gagal Jantung Berdasarkan Usia .....	52
4.2.2	Karakteristik Pasien Gagal Jantung Berdasarkan Jenis Kelamin .....	53
4.2.3	Karakteristik Pasien Gagal Jantung Berdasarkan Tingkat Pendidikan.....	55
4.2.4	Karakteristik Pasien Gagal Jantung Berdasarkan Pekerjaan.....	57
4.3	Prevalensi Penggunaan Obat Diuretik pada Pasien Gagal Jantung .....	58
4.4	Pola Penggunaan Obat Diuretik .....	60
4.4.1	Dosis Pemberian Obat Diuretik .....	60
4.4.2	Frekuensi Pemberian Obat Diuretik.....	64
4.4.3	Lama Pemberian Obat Diuretik .....	67
4.4.4	Cara Pemberian Obat Diuretik .....	69
4.4.5	Kombinasi Obat Diuretik .....	73
4.4.6	Interaksi Obat Diuretik dengan Obat Lain .....	75
4.4.7	Tepat Kontraindikasi Penggunaan Obat Diuretik .....	81
4.4.8	Rasionalitas Obat Diuretik .....	85
BAB 5 SIMPULAN DAN SARAN.....		86
5.1	Simpulan.....	86
5.2	Saran .....	87
DAFTAR PUSTAKA .....		88
LAMPIRAN.....		97
RIWAYAT HIDUP.....		129

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
2.1 Etiologi gagal jantung berdasarkan EF .....	7
2.2 Klasifikasi gagal jantung menurut ACCF/AHA dan NYHA .....	9
2.3 Dosis pemberian obat diuretik loop.....	20
2.4 Dosis pemberian obat diuretik tiazid.....	25
2.5 Dosis pemberian obat diuretik hemat kalium .....	30
3.1 Definisi Operasional .....	38
3.2 Jadwal Kegiatan .....	49
3.3 Rencana Anggaran.....	50
4.1 Prevalensi Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	51
4.2 Karakteristik Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Berdasarkan Kelompok Usia .....	52
4.3 Karakteristik Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Berdasarkan Jenis Kelamin .....	53
4.4 Karakteristik Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Berdasarkan Tingkat Pendidikan .....	56
4.5 Karakteristik Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Berdasarkan Pekerjaan .....	57
4.6 Prevalensi Penggunaan Obat Diuretik pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	59
4.7 Dosis <i>Furosemide</i> pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	61
4.8 Dosis Hidroklorotiazid pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.....	62
4.9 Dosis Spironolakton pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.....	63

4.10	Frekuensi Penggunaan <i>Furosemide</i> pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.....	64
4.11	Frekuensi Penggunaan Hidroklorotiazid pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	65
4.12	Frekuensi Penggunaan Spironolakton pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	66
4.13	Lama Pemberian <i>Furosemide</i> pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	67
4.14	Lama Pemberian Hidroklorotiazid pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	68
4.15	Lama Pemberian Spironolakton pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	69
4.16	Cara Pemberian <i>Furosemide</i> pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	70
4.17	Cara Pemberian Hidroklorotiazid pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	71
4.18	Cara Pemberian Spironolakton pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	72
4.19	Terapi Tunggal dan Kombinasi yang Diberikan pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.....	73
4.20	Jenis Interaksi Obat yang Terjadi dalam Kombinasi Obat Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.....	75
4.21	Interaksi Obat Diuretik yang Bersifat Antagonis pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	77
4.22	Interaksi Obat Diuretik yang Bersifat Sinergis pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	78
4.23	Kombinasi Obat Diuretik Dengan Obat Lain pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.....	80
4.24	Kontraindikasi dalam Peresepan Obat <i>Furosemide</i> pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.....	82



4.25	Kontraindikasi dalam Peresepan Obat Hidroklorotiazid pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang ....	83
4.26	Kontraindikasi dalam Peresepan Obat Spironolakton pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.....	84
4.27	Rasionalitas Penggunaan Obat Diuretik pada Pasien Gagal Jantung di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang .....	85

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
2.1 Mekanisme kompensasi pada gagal jantung .....	10
2.2 Patofisiologi gagal jantung .....	11
2.3 Alur penegakan diagnosis gagal jantung .....	12
2.4 Algoritme tatalaksana gagal jantung .....	15
2.5 Mekanisme kerja semua golongan obat diuretik .....	16
2.6 Struktur kimia <i>furosemide</i> .....	18
2.7 Struktur kimia asam etakrinat .....	18
2.8 Struktur kimia hidroklorotiazid .....	23
2.9 Struktur kimia <i>metolazone</i> .....	23
2.10 Struktur kimia amilorid .....	28
2.11 Struktur kimia spironolakton .....	28
2.12 Kerangka Teori .....	35
3.1 Alur Kerja Penelitian .....	48

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1. Data Karakteristik Pasien Gagal Jantung .....	97
Lampiran 2. Data Obat Diuretik yang Digunakan Pasien Gagal Jantung .....	101
Lampiran 3. Output Pengolahan Data Menggunakan SPSS .....	112
Lampiran 4. Sertifikat Kelayakan Etik.....	119
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya	121
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian RSMH .....	122
Lampiran 7. Surat Selesai Penelitian RSMH .....	123
Lampiran 8. Lembar Konsultasi.....	124
Lampiran 9. Surat Persetujuan Sidang Skripsi.....	127
Lampiran 10. Hasil Pemeriksaan Plagiarisme .....	128

## DAFTAR SINGKATAN

ACE-I	: <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
ADH	: <i>Antidiuretic Hormone</i>
ANP	: <i>Atrial Natriuretic Peptide</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>
ARNI	: <i>Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor</i>
BNP	: <i>B-type Natriuretic Peptide</i>
CAD	: <i>Coronary Artery Disease</i>
CCT	: <i>Cortical Collecting Tubule</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CYP3A4	: <i>Cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4</i>
DCT	: <i>Distal Convolutated Tubule</i>
EF	: <i>Ejection Fraction</i>
HCTZ	: <i>Hydrochlorothiazide</i>
HFmrEF	: <i>Heart Failure with mid-range Ejection Fraction</i>
HFpEF	: <i>Heart Failure with preserved Ejection Fraction</i>
HFrEF	: <i>Heart Failure with reduced Ejection Fraction</i>
JVP	: <i>Jugular Venous Pressure</i>
LVH	: <i>Left Ventricular Hypertrophy</i>
MR-proANP	: <i>Mid-Regional pro-Atrial Natriuretic Peptide</i>
MRA	: <i>Mineralo-Corticoid Receptor Antagonist</i>
NKCC	: <i>Na–K–Cl Cotransporter</i>
NT-proBNP	: <i>N-Terminal pro-B Type Natriuretic Peptide</i>
PCT	: <i>Proximal Convolutated Tubule</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PGI2	: <i>Prostaglandin I2</i>
RAAS	: <i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Gagal jantung adalah keadaan dimana jantung tidak mampu memenuhi kebutuhan tubuh akan darah yang cukup karena terdapat kelainan struktural atau fungsional pada jantung yang menyebabkan gangguan pengisian ventrikel ataupun pengosongan ruang jantung untuk mengalirkan darah menuju ke sirkulasi sistemik.<sup>1</sup> Etiologi terjadinya gagal jantung sangat bervariasi, mulai dari negara maju hingga negara berkembang.<sup>2</sup> Riwayat penyakit terdahulu pada pasien seperti hipertensi, diabetes mellitus, penyakit jantung koroner, dan defek katup jantung turut berperan menjadi etiologi dari terjadinya gagal jantung.<sup>2,3</sup> Hal ini didukung dengan adanya lebih dari 70% kasus gagal jantung terjadi pada pasien dengan riwayat penyakit jantung koroner.<sup>2</sup>

Gagal jantung adalah suatu permasalahan global dengan prevalensi 1 – 2% dari populasi dunia.<sup>3</sup> Di Amerika, prevalensi gagal jantung mencapai 5,8 hingga 6,5 juta kasus.<sup>2</sup> Dibandingkan dengan negara Asia lainnya seperti Filipina, Taiwan, dan Thailand, Indonesia berada di urutan satu sebagai negara dengan prevalensi gagal jantung tertinggi yaitu 5%.<sup>4</sup> Gagal jantung sering terjadi pada usia diatas 65 tahun, tetapi tidak menutup kemungkinan untuk bisa terjadi di usia yang lebih muda.<sup>5</sup> Berdasarkan studi kohort retrospektif di Belanda, prevalensi berkaitan erat dengan peningkatan usia tergambar dari angka prevalensi 0,04% pada pasien berusia kurang dari 44 tahun dan menjadi 20,9% pada pasien berusia lebih dari 85 tahun.<sup>6</sup> Diperkirakan pada tahun 2030, prevalensi gagal jantung akan meningkat sebesar 46% dengan 8 juta orang menderita gagal jantung di seluruh dunia.<sup>2</sup> Jenis kelamin turut berperan dalam tingkat mortalitas dan morbiditas dari gagal jantung. *Rotterdam Study* menunjukkan bahwa risiko menderita gagal jantung adalah 33% pada pria dan 28% pada wanita di usia 55 tahun.<sup>7</sup> *Framingham Heart Study* memperkirakan risiko tersebut adalah 21% pada pria dan 20% pada wanita yang berusia 40 tahun.<sup>8</sup>



Gagal jantung tidak dapat disembuhkan sehingga terapi yang diberikan hanya untuk mengurangi tingkat mortalitas dan morbiditas pada pasien. Pengobatan gagal jantung dimulai dengan perubahan gaya hidup seperti membatasi konsumsi garam, melakukan aktivitas fisik ringan, dan meminum obat dengan teratur agar gejala tetap terkontrol.<sup>9,10</sup> Prinsip utama dalam pengobatan gagal jantung adalah menurunkan volume *afterload* sehingga *first-line therapy* yang harus diberikan pada pasien gagal jantung adalah obat *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACE-I), obat ini berfungsi untuk menurunkan tekanan darah agar meringankan beban kerja miokardium dan mengurangi aktivasi sistem neurohormonal sehingga *remodelling* jantung dapat dicegah. Pada kontraindikasi ACE-I dapat diberikan obat lain berupa *angiotensin receptor blockers* (ARB) ataupun *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor* (ARNI). Jika pasien mengalami intoleransi terhadap ACE-I/ARB/ARNI, dapat diberikan kombinasi obat *hydralazine* dan *isosorbide dinitrate*.<sup>11-13</sup>

Obat kronotropik negatif turut diberikan untuk mengendalikan laju denyut jantung agar kebutuhan akan oksigen juga berkurang. Pengaturan denyut jantung ini diperlukan karena pada gagal jantung biasanya terdapat takikardia sehingga dapat terjadi peningkatan kebutuhan oksigen dalam jangka waktu lama dan menyebabkan *ischemic heart disease*. Obat yang biasa diberikan adalah  $\beta$ -blocker, tetapi jika pasien memiliki kontraindikasi terhadap  $\beta$ -blocker dapat diberikan obat digoksin. Digoksin mempunyai efek yang superior karena bersifat *dual effect* sebagai kronotropik negatif dan inotropik positif. Obat ini tidak hanya menurunkan frekuensi denyut jantung, tetapi juga meningkatkan kontraktilitas otot jantung.<sup>11-13</sup>

Pada kondisi gagal jantung, darah tidak dapat dipompa sempurna ke seluruh tubuh sehingga terjadi penumpukan cairan di jantung dan menyebabkan adanya distribusi cairan ke paru dan aliran balik sistemik yang menghasilkan gejala klinis khusus berupa kongesti.<sup>14</sup> Gejala tersebut berupa edema paru, asites, edema perifer, dan *volume overload* di organ-organ lainnya.<sup>3,14</sup> Retensi cairan perlu diekskresikan melalui urin agar dapat meringankan kerja jantung dan memperbaiki gejala gagal jantung. Diuretik yang biasa disebut sebagai “*water pills*” berperan sebagai *symptomatic therapy* gagal jantung karena mekanisme kerja diuretik dengan cara

meningkatkan natriuresis dan diuresis di ginjal sehingga sodium dan air dapat terbuang melalui urin.<sup>14,15</sup>

Diuretik sering digunakan oleh golongan dewasa tua atau lansia (> 65 tahun ke atas) dengan hasil data 52,6%. Berdasarkan penelitian di Eropa, terdapat 20% lansia menggunakan diuretik dalam jangka waktu panjang untuk mengatasi gejala-gejala simptomatik seperti retensi cairan pada penyakit gagal jantung.<sup>15</sup> Berdasarkan studi *randomized control trial double-blind* yang dilakukan oleh Felker dkk.<sup>16</sup> pada 202 sampel mendapatkan hasil bahwa terjadi penurunan *mortality rate* pada pasien gagal jantung yang menggunakan diuretik sebesar 2,4 kali dibandingkan dengan pasien gagal jantung yang tidak menggunakan diuretik. Penelitian tentang pola penggunaan diuretik sempat dilakukan sebelumnya di Rumah Sakit Pusat Angkatan Laut Dr. Ramelan Surabaya dan didapatkan hasil efek samping terbanyak yang ditimbulkan dalam penggunaan *furosemide* adalah hipokalemia (13,34%) sedangkan pada spironolakton berupa hiperkalemia (3,33%).<sup>17</sup> Dalam studi pola penggunaan obat diuretik oleh Torello dkk.<sup>18</sup> di Spanyol dengan 900 sampel didapatkan hasil bahwa *furosemide* dan spironolakton adalah obat diuretik yang paling sering dipakai dengan indikasi terbanyak berupa gagal jantung (69%). Didapatkan pula bahwa diuretik dipakai secara oral sebanyak 55% dan intravena sebanyak 45%.

Dalam penggunaan diuretik, jika dosis obat yang diberikan terlampau tinggi dalam jangka waktu panjang, lama-kelamaan dapat terjadi kondisi resisten diuretik. Resistensi diuretik adalah kondisi dimana gejala-gejala terkait kongesti pada gagal jantung menjadi tidak bisa diatasi dengan satu jenis diuretik saja. Diperkirakan 20 – 30% pasien gagal jantung sudah mengalami resisten diuretik. Maka, hal ini bisa berdampak buruk jika pasien gagal jantung harus meminum banyak kombinasi obat yang menyebabkan beragam interaksi obat di dalam tubuh.<sup>19</sup> Di sisi lain, tujuan terapi diuretik pada gagal jantung itu sendiri adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien, jika efek samping yang didapat lebih besar maka akan merugikan bagi pasien.<sup>20</sup> Oleh karena itu, ketepatan dalam penggunaan obat diuretik harus ditinjau lebih lanjut melalui penelitian pola penggunaan obat diuretik pada pasien gagal jantung di instalasi rawat inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin.

Penelitian tentang pola penggunaan obat diuretik pada pasien gagal jantung masih sedikit dilakukan di Sumatera Selatan, sehingga diperlukan kajian untuk mengetahui ketepatan dosis, cara pemberian, frekuensi pemberian, dan efek samping penggunaannya.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pola penggunaan obat diuretik pada pasien gagal jantung di instalasi rawat inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juli 2021 – 30 Juni 2022?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pola penggunaan obat diuretik pada pasien gagal jantung di instalasi rawat inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juli 2021 – 30 Juni 2022.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui prevalensi pasien gagal jantung di instalasi rawat inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui karakteristik pasien gagal jantung di instalasi rawat inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui prevalensi pasien gagal jantung yang menggunakan obat diuretik di instalasi rawat inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mengetahui variasi dosis, frekuensi pemberian, lama pemberian, dan cara pemberian diuretik pada pasien gagal jantung di instalasi rawat inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
5. Mengetahui interaksi diuretik dengan obat lain pada pasien gagal jantung di instalasi rawat inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pengetahuan tambahan tentang pola penggunaan obat diuretik pada pasien gagal jantung di RSUP Dr. Mohammad Hoesin. Selain itu, dapat bermanfaat sebagai acuan dan landasan informasi untuk penelitian selanjutnya di masa depan.

### **1.4.2 Manfaat Klinis**

Penelitian ini diharapkan dapat membantu menentukan tatalaksana yang diberikan kepada pasien gagal jantung di instalasi rawat inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang menjadi lebih optimal.

### **1.4.3 Manfaat Sosial**

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sumber informasi bagi masyarakat mengenai pola penggunaan obat diuretik pada pasien gagal jantung.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Malik A, Brito D, Vaqar S, Chhabra L. Congestive Heart Failure. StatPearls Publishing; 2022.
2. Hajouli S, Ludhwani D. Heart Failure And Ejection Fraction. StatPearls Publishing; 2022.
3. Schwinger RHG. Pathophysiology of Heart Failure. Vol. 11, Cardiovascular Diagnosis and Therapy. AME Publishing Company; 2021.
4. Reyes EB, Ha JW, Firdaus I, Ghazi AM, Phrommintikul A, Sim D, dkk. Heart Failure Across Asia: Same healthcare burden but differences in organization of care. Vol. 223, International Journal of Cardiology. Elsevier Ireland Ltd; 2016. 163–167.
5. Tromp J, Paniagua SMA, Lau ES, Allen NB, Blaha MJ, Gansevoort RT, dkk. Age dependent associations of risk factors with heart failure: Pooled population based cohort study. The BMJ; 2021.
6. Bosch L, Assmann P, de Grauw WJC, Schalk BWM, Biermans MCJ. Heart failure in primary care: prevalence related to age and comorbidity. Prim Health Care Res Dev; 2019.
7. Bleumink G, Knetsch A, Sturkenboom M, Straus S, Hofman A, Deckers J, dkk. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: The Rotterdam Study. Eur Heart J. 2004; 25(18): 1614–1619.
8. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D’Agostino RB, Kannel WB, dkk. Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure. Circulation. 2002; 106(24): 3068–3072.
9. Healthdirect Australia. Heart Failure. Healthdirect. 2020.
10. Mehra MR. Heart Failure: Management. Dalam: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editor. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 20 ed. New York: McGraw Hill Education; 2018. 1769–1778.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, dkk. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Vol. 42, European Heart Journal. Oxford University Press; 2021. 3599–3726.
12. ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 ACC/AHA/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. J Card Fail. 2022; 28(5).
13. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung. Jakarta; 2020.
14. Magdy JS, McVeigh J, Indraratna P. Diuretics in the management of chronic heart failure: when and how. Aust Prescr. 2022; 45(6): 200–204.
15. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, dkk. The use of diuretics in heart failure with congestion — a



- position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(2): 137–155.
16. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, dkk. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011; 364(9): 797–805.
  17. Noviana P, Sumarno, Damayanti A. Pola Penggunaan Diuretik Pada Pasien Gagal Jantung (Penelitian Dilaksanakan di Paviliun Jantung Rumkital Dr. Ramelan Surabaya). 2012.
  18. Torelló J, Durán JA, Serrano MI. Diuretic Drug Utilization Study. *Journal of Pharmacy Technology.* 1996; 12(4): 169–176.
  19. Shams E, Bonnice S, Mayrovitz HN. Diuretic Resistance Associated With Heart Failure. *Cureus Publishing.* 2022; 14(1).
  20. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Gagal Jantung. Jakarta; 2021.
  21. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 21 Edition. Washington D.C: McGraw-Hill Education; 2022.
  22. King KC, Goldstein S. Congestive Heart Failure and Pulmonary Edema. Dalam: *StatPearls.* 2022.
  23. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Jakarta; 2019.
  24. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Review. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* American Medical Association; 2020. 488–504.
  25. Rosch S, Kresoja KP, Besler C, Fengler K, Schöber AR, Von Roeder M, dkk. Characteristics of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Across the Range of Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation.* 2022; 146(7): 506–518.
  26. Gibson G, Blumer V, Mentz RJ, Lala A. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Step in the Right Direction from Failure to Function. *American College of Cardiology.* 2021.
  27. Easa J, Chappell J, Warriner D. Understanding the pathogenesis of heart failure. *Practice Nursing.* 2021; 32(2).
  28. Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20 ed. Jameson JL, Kasper DL, editor. Vol. 1. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
  29. Stouffer GA, Runge MS, Patterson C, Rossi JC. *Netter's Cardiology.* 3rd Edition. Philadelphia: Elsevier; 2019. 184.
  30. Haydock PM, Flett AS. Management of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart.* 2022; 108(19): 1571–1579.
  31. Hajar R. Congestive Heart Failure: A History. 2019.
  32. Cattadori G, Segurini C, Picozzi A, Padeletti L, Anzà C. Exercise and heart failure: an update. *ESC Heart Fail.* April 2018; 5(2): 222–232.
  33. Kamran H, Tang WHW. Medical management of acute heart failure. *Fac Rev.* 2021; 10(82).

34. Boorsma EM, ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, dkk. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. Vol. 17, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Research; 2020. 641–655.
35. Roumelioti ME, Glew RH, Khitan ZJ, Rondon-Berrios H, Argyropoulos CP, Malhotra D, dkk. Fluid balance concepts in medicine: Principles and practice. *World J Nephrol*. 2018; 7(1): 1–28.
36. Hitner H, Nagle B, Kaufman MB, Ariel H, Lalehzarzadeh Y. *An Introduction to Pharmacology*. 8 ed. New York: McGraw Hill; 2021.
37. Kehrenberg MCA, Bachmann HS. Diuretics: a contemporary pharmacological classification? Vol. 395, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. 619–627.
38. Arumugham VB, Shahin MH. *Therapeutic Uses of Diuretic Agents*. StatPearls Publishing; 2023.
39. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
40. Wecker L, Taylor DA, Theobald RJ. *Brody's Human Pharmacology*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
41. Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK, Ferro A. *A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 5 ed. London: Hodder Education; 2013. 275–276.
42. Vazir A, Sundaram V, Harper AR. Diuretic Therapy. Dalam: *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine*. Elsevier; 2018. 107–116.
43. Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors. StatPearls Publishing; 2023.
44. Brenner GM, Stevens CW. *Pharmacology*. 5 ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
45. National Center for Biotechnology Information. Furosemide. National Library of Medicine. 2023.
46. National Center for Biotechnology Information. Ethacrynic acid. National Library of Medicine. 2023.
47. Aminoff MJ, Basbaum AI, Benowitz NL, Biaggioni I, Bikle DD, Borazan NH, dkk. *Basic & Clinical Pharmacology*. 13 ed. Katzung BG, Trevor AJ, editor. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
48. Huxel C, Raja A, Ollivierre-Lawrence MD. Loop Diuretics. Dalam: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
49. National Center for Biotechnology Information. Hydrochlorothiazide. National Library of Medicine. 2023.
50. National Center for Biotechnology Information. Metolazone. National Library of Medicine. 2023.
51. Akbari P, Khorasani-Zadeh A. Thiazide Diuretics. Dalam: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
52. Maideen NMP. Pharmacodynamic interactions of thiazide diuretics. *International Journal of Medicine in Developing Countries*. 2020; 4(6): 1007–1010.

53. National Center for Biotechnology Information. Amiloride. National Library of Medicine. 2023.
54. National Center for Biotechnology Information. Spironolactone. National Library of Medicine. 2023.
55. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13 ed. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editor. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
56. Maideen NMP. Pharmacologically Relevant Drug Interactions of Potassium-Sparing Diuretics. *Journal of Pathology and Toxicology Research*. 25 Juni 2020; 1(1): 1–4.
57. Mayall SJ, Banerjee AK. Pharmacovigilance planning. Dalam: *Therapeutic Risk Management of Medicines*. Elsevier; 2014. 137–161.
58. Steinke DT. Essentials of Pharmacoepidemiology. Dalam: *Clinical Pharmacy Education, Practice and Research*. Elsevier; 2019. 203–214.
59. Bachhav S, Kshirsagar N. Systematic review of drug utilization studies; the use of the drug classification system in the WHO-SEARO Region. *Indian Journal of Medical Research*. 2015; 142(2): 120.
60. World Health Organization. Promoting rational use of medicines. World Health Organization. 2022.
61. Mekonnen BD, Ayalew MZ, Tegegn AA. Rational Drug Use Evaluation Based on World Health Organization Core Drug Use Indicators in Ethiopia: A Systematic Review. *Drug Healthc Patient Saf*. 2021; 13: 159–170.
62. Chakraborty D, Debnath F, Kanungo S, Mukhopadhyay S, Chakraborty N, Basu R, dkk. Rationality of Prescriptions by Rational Use of Medicine Consensus Approach in Common Respiratory and Gastrointestinal Infections: An Outpatient Department Based Cross-Sectional Study from India. *Trop Med Infect Dis*. 2023; 8(2): 88.
63. Sosialine E. Modul Penggunaan Obat Rasional. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011. 3–8.
64. Medscape. Spironolactone (Rx). theheart.org. 2023.
65. Medscape. Hydrochlorothiazide (Rx). theheart.org. 2023.
66. Medscape. Furosemide (Rx). theheart.org. 2023.
67. Mayo Clinic. Hydrochlorothiazide (Oral Route). Mayo Foundation for Medical Education and Research. 2023.
68. Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 105(6): 1395–1406.
69. Guo Y, Lip GYH, Banerjee A. Heart failure in East Asia. *Curr Cardiol Rev*. 2013; 9(2): 112–122.
70. Prahasti SD, Fauzi L. Risiko Kematian Pasien Gagal Jantung Kongestif (GJK): Studi Kohort Retrospektif Berbasis Rumah Sakit. *Indonesian Journal of Public Health and Nutrition*. 2021; 1(3): 388–395.
71. Ong SC, Low JZ. Financial burden of heart failure in Malaysia: A perspective from the public healthcare system. *PLoS One*. 2023; 18(7).
72. Ghazali SM, Seman Z, Cheong KC, Hock LK, Manickam M, Kuay LK, dkk. Sociodemographic factors associated with multiple cardiovascular risk factors among Malaysian adults. *BMC Public Health*. 2015; 15(1): 68.

73. Badan Pusat Statistik. Piramida Penduduk Indonesia 2022. Badan Pusat Statistik Indonesia. 2023.
74. American Heart Association. Understand Your Risk for Heart Failure. Heart Organization. 2023.
75. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Penyakit Tidak Menular Tahun 2016. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
76. Harningsih L, Halimuddin H. Age, Sex And Clinical Blood Pressure Of Patients Suffering Systolic Hearth Failure. *Jurnal Universitas Syiah Kuala*. 2016.
77. Hamzah R, Widaryati W. Hubungan Usia dan Jenis Kelamin dengan Kualitas Hidup pada Penderita Gagal Jantung di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. *Jurnal Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta*. 2017.
78. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *International journal of heart failure*. 2020; 2(3): 157–181.
79. Adams KF, Sueta CA, Gheorghide M, O'Connor CM, Schwartz TA, Koch GG, dkk. Gender Differences in Survival in Advanced Heart Failure. *Circulation*. 1999; 99(14): 1816–1821.
80. Strömberg A, Mårtensson J. Gender Differences in Patients with Heart Failure. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2003; 2(1): 7–18.
81. St Pierre SR, Peirlinck M, Kuhl E. Sex Matters: A Comprehensive Comparison of Female and Male Hearts. *Front Physiol*. 2022; 13: 83.
82. Seeland U, Regitz-Zagrosek V. Genes and hormones: sex differences in myocardial hypertrophy. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2013; 8(1): 6–13.
83. Mayo Clinic. Heart failure. Mayo Clinic Organization. 2023.
84. Nathan and L, Chaudhuri G. Estrogens and Atherosclerosis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1997; 37(1): 477–515.
85. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis*. 1995; 38(3): 199–210.
86. Westendorp ICD, Grobbee DE, Witteman JCM. Oestrogen, atherosclerosis and cardiovascular disease in women: Epidemiological studies on menopause and hormone replacement therapy. *Neth Heart J*. Agustus 2001; 9(4–5): 177–181.
87. Xiang D, Liu Y, Zhou S, Zhou E, Wang Y. Protective Effects of Estrogen on Cardiovascular Disease Mediated by Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2021. 1–15.
88. Juwita DA, Almasdy D, Fikma AW, Husni N. Evaluasi Penggunaan Obat pada Pasien Gagal Jantung Kongestif di Poliklinik Jantung RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Universitas Andalas*. 2019.
89. Utami F, Pratiwi A. Gambaran Karakteristik Personal pada Pasien Gagal Jantung. *Jurnal Ilmiah Keperawatan Indonesia*. 2021; 5(1).
90. Febtrina R, Malfasari E. Analisa Nilai Tanda-Tanda Vital Pasien Gagal Jantung. *Health Care : Jurnal Kesehatan*. 2018; 7(2): 62–68.

91. Raghupathi V, Raghupathi W. The influence of education on health: an empirical assessment of OECD countries for the period 1995–2015. *Archives of Public Health*. 2020; 78(1): 20.
92. Zajacova A, Lawrence EM. The Relationship Between Education and Health: Reducing Disparities Through a Contextual Approach. *Annu Rev Public Health*. 1 April 2018; 39: 273–89.
93. Zimmerman E, Woolf SH. Understanding the Relationship Between Education and Health. *NAM Perspectives*. 2014; 4(6).
94. Aremu TO, Oluwole OE, Adeyinka KO, Schommer JC. Medication Adherence and Compliance: Recipe for Improving Patient Outcomes. *Pharmacy (Basel)*. 2022; 10(5).
95. Harigustian Y, Dewi A, Khoiriyati A. Gambaran Karakteristik Pasien Gagal Jantung Usia 45 – 65 Tahun di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Gamping Sleman. *Indonesian Journal of Nursing Practice*. 2016; 1(1).
96. Karundeng JT, Prabowo WC, Ramadhan AM. Pola Pengobatan pada Pasien Congestive Heart Failure (CHF) di Instalasi Rawat Inap RSUD Abdul Wahab Sjahranie Kota Samarinda. *Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*. 2018.
97. Center for Disease Control and Prevention. *Cardiovascular Disease and Work*. CDC. 2023.
98. Nowrouzi-Kia B, Li AKC, Nguyen C, Casole J. Heart Disease and Occupational Risk Factors in the Canadian Population: An Exploratory Study Using the Canadian Community Health Survey. *Saf Health Work*. 2018; 9(2): 144–148.
99. Ohlsson A, Eckerdal N, Lindahl B, Hanning M, Westerling R. Non-employment and low educational level as risk factors for inequitable treatment and mortality in heart failure: a population-based cohort study of register data. *BMC Public Health*. 2021; 21(1): 1040.
100. Zaitso M, Kato S, Kim Y, Takeuchi T, Sato Y, Kobayashi Y, dkk. Occupational Class and Risk of Cardiovascular Disease Incidence in Japan: Nationwide, Multicenter, Hospital-Based Case-Control Study. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(6).
101. Smith P, Ma H, Glazier RH, Gilbert-Ouimet M, Mustard C. The Relationship Between Occupational Standing and Sitting and Incident Heart Disease Over a 12-Year Period in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol*. 2018; 187(1): 27–33.
102. Herrmann-Lingen C. Psychosomatic aspects of chronic heart failure. Nothing but depression?. *Herz*. 2011; 36(2): 135–140.
103. Wulandari T, Nurmainah N, Robiyanto R. Gambaran Penggunaan Obat pada Pasien Gagal Jantung Kongestif Rawat Inap di Rumah Sakit Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Pontianak. *Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak*. 2021.
104. Purwowiyoto SL. Gagal Jantung Akut: Definisi, Patofisiologi, Gejala Klinis, dan Tatalaksana. *Cermin Dunia Kedokteran (CDK)*. 2018; 45(4).
105. Mangini S, Pires PV, Braga FGM, Bacal F. Decompensated heart failure. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013; 11(3): 383–391.

106. Avianda LJ, Hasmono D, Ardiana M, Hartono R. The use of diuretic drugs in heart failure patients. *Indian J Public Health Res Dev.* 2019; 10(7).
107. Makani M, Setyaningrum N. Pola Penggunaan Furosemid dan Perubahan Elektrolit Pasien Gagal Jantung di Rumah Sakit X Yogyakarta. *Jurnal Ilmiah Farmasi.* 2017; 13(2): 57–68.
108. Wijayanti P, Aminuddin M, Diniya R. Pola Penggunaan Obat Diuretik Pada Pasien Gagal Jantung (Penelitian dilakukan di Instalasi Rawat Inap Penyakit Jantung RSUD Dr. Soetomo Surabaya). *Jurnal Kedokteran Universitas Airlangga.* 2018.
109. Khan TM, Patel R, Siddiqui AH. Furosemide. 2023.
110. Thornton P. Furosemide. *Drugs.com.* 2023.
111. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension.* 2012; 59(6): 1104–1109.
112. Khoirunnisa AD. Evaluasi Penggunaan Obat Pasien Gagal Jantung di Ruang Intensive Cardio Vascular Care Unit (ICVCU) RSUD Dr. Moewardi Surakarta. *Jurnal Universitas Sebelas Maret.* 2017.
113. National Health Service (NHS). How and when to take spironolactone. National Health Service England. 2022.
114. Herman LL, Weber P, Bashir K. Hydrochlorothiazide. 2023.
115. Piardi DS, Butzke M, Mazzuca ACM, Gomes BS, Alves SG, Kotzian BJ, dkk. Effect of adding hydrochlorothiazide to usual treatment of patients with acute decompensated heart failure: a randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 1647.
116. MIMS. Spironolactone. *mims.com.* 2023.
117. Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic Resistance. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69(1): 136–142.
118. Shams E, Bonnice S, Mayrovitz HN. Diuretic Resistance Associated With Heart Failure. *Cureus.* 2022; 14(1).
119. Patibandla S, Heaton J, Kyaw H. Spironolactone. 2023.
120. Resende RC de, Viana OMMS, Freitas JTJ, Bonfilio R, Ruela ALM, Araújo MB de. Analysis of spironolactone polymorphs in active pharmaceutical ingredients and their effect on tablet dissolution profiles. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2016; 52(4): 613–621.
121. Kaukonen AM, Kilpeläinen I, Mannermaa JP. Water-soluble  $\beta$ -cyclodextrins in paediatric oral solutions of spironolactone: solubilization and stability of spironolactone in solutions of  $\beta$ -cyclodextrin derivatives. *Int J Pharm.* 1997; 159(2): 159–170.
122. Sica DA. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mineralocorticoid Blocking Agents and their Effects on Potassium Homeostasis. *Heart Fail Rev.* 2005; 10: 23–29.
123. Kennelly P, Sapkota R, Azhar M, Cheema FH, Conway C, Hameed A. Diuretic therapy in congestive heart failure. *Acta Cardiol.* 2022; 77(2): 97–104.

124. Paul S. Balancing Diuretic Therapy in Heart Failure: Loop Diuretics, Thiazides, and Aldosterone Antagonists. *Medscape*. 2002.
125. Yasky J, Ledesma GA, Tuter A, Colli LF. A fixed-dose combination of furosemide and spironolactone in digitalized congestive heart failure patients. *Pharmatherapeutica*. 1986; 4(8): 473–479.
126. Chen Zh, Jiang Yr, Peng Jq, Ding Jw, Li S, Yang J, dkk. Clinical effects of combined treatment by optimal dose of furosemide and spironolactone on diastolic heart failure in elderly patients. *Exp Ther Med*. 2016; 11(3): 890–894.
127. Velat I, Bušić Ž, Jurić Paić M, Čulić V. Furosemide and spironolactone doses and hyponatremia in patients with heart failure. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020; 21(1): 57.
128. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Rang and Dale's Pharmacology. 9 ed. London: Elsevier; 2020.
129. Peng Y, Cheng Z, Xie F. Evaluation of Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions: A Review of the Mechanisms, In Vitro and In Silico Approaches. *Metabolites*. 2021; 11(2).
130. Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2019; 105(6): 1395–1406.
131. Martin U, Prescott L. The interaction of paracetamol with frusemide. *Br J Clin Pharmacol*. 1994; 37(5): 464–467.
132. Paul A. Antidiarrheal Agents. Dalam: *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology*. Singapore: Springer Nature Singapore; 2021. 605–611.
133. Nisa SK. Identifikasi Potensi Interaksi Antar Obat pada Resep Umum di Apotek X Bulan Januari 2020. *Jurnal Farmaka*. 2020; 18(3).
134. Gundeti Kavya Reddy, Nisi Grace Kuriakose. Adverse Drug Interaction Between Aspirin and Furosemide: A Case Report. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019; 6–8.
135. Jhund PS, Davie AP, McMurray JJ V. Aspirin Inhibits the Acute Venodilator Response to Furosemide in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(5).
136. Ranieri L, Contero C, Peral ML, Calabuig I, Zapater P, Andres M. Impact of diuretics on the urate lowering therapy in patients with gout: analysis of an inception cohort. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20(1): 53.
137. Knake C, Stamp L, Bahn A. Molecular mechanism of an adverse drug–drug interaction of allopurinol and furosemide in gout treatment. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 452(1): 157–162.
138. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C, dkk. Furosemide increases plasma oxypurinol without lowering serum urate--a complex drug interaction: implications for clinical practice. *Rheumatology*. 2012; 51(9): 1670–1676.
139. Farida U, Cahyani PW. Pola Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi Rawat Inap di RSUD Mardi Waluyo Blitar Bulan Juli-Desember Tahun 2016. *Jurnal Wiyata*. 2018; 5(1).

140. Indriani L, Oktaviani E. Kajian Interaksi Obat Antihipertensi pada Pasien Rawat Inap di Salah Satu Rumah Sakit di Bogor, Indonesia. *Majalah Farmasetika*. 2019; 4(1): 212–219.
141. Mandal AK, Markert RJ, Saklayen MG, Mankus RA, Yokokawa K. Diuretics potentiate angiotensin converting enzyme inhibitor-induced acute renal failure. *Clin Nephrol*. 1994; 42(3): 170–174.
142. Angin MP, Saputri GAR, Fahmi E. Evaluasi Efektivitas Penggunaan Terapi Kombinasi pada Pasien Hipertensi di Rawat Jalan RSUD Hasanuddin Damrah Bengkulu Selatan pada Bulan Januari-Maret 2021. *Jurnal Medika Malahayati*. 2022; 6(4).
143. Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Guyton*. Jakarta: EGC; 2008.
144. Velat I, Bušić Ž, Jurić Paić M, Čulić V. Furosemide and spironolactone doses and hyponatremia in patients with heart failure. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020; 21(1): 57.
145. Vandell AG, McDonough CW, Gong Y, Langae TY, Lucas AM, Chapman AB, dkk. Hydrochlorothiazide-induced hyperuricaemia in the pharmacogenomic evaluation of antihypertensive responses study. *J Intern Med*. November 2014; 276(5): 486–497.
146. Gurwitz JH, Kalish SC, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, dkk. Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(8): 953–959.
147. Li N, Lin M, Heizhati M, Wang L, Luo Q, Li Y, dkk. Effect of spironolactone on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension and glucose metabolism disorders (ESCAM): a study protocol for a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020; 10(11).
148. Wang Y, Lipner SR. Retrospective analysis of adverse events with spironolactone in females reported to the United States Food and Drug Administration. *Int J Womens Dermatol*. 2020; 6(4): 272–276.