



HUBUNGAN GAGAL JANTUNG DENGAN HIPONATREMIA

Furqon Rizki Salam¹, Neng Nurul Khotimah¹, Lenni Rahmadani^{1*}, Regina Venus Yuniar¹, Silvany Eka Puteri¹, Popi Sopiha²

¹Program Studi S1 Keperawatan, Kampus di Sumedang, Universitas Pendidikan Indonesia, Jl. Margamukti No. 93, Licin, Cimalaka, Sumedang, Jawa Barat 45353, Indonesia

²Program Studi Profesi Ners, Kampus di Sumedang, Universitas Pendidikan Indonesia, Jl. Margamukti No. 93, Licin, Cimalaka, Sumedang, Jawa Barat 45353, Indonesia

*lennirahmadani19@upi.edu

ABSTRAK

Gagal jantung merupakan kondisi klinis yang kompleks dengan tingkat mortalitas tinggi dan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko mortalitas pada pasien gagal jantung adalah hiponatremia. Pengobatan gagal jantung yang bersifat kompleks memerlukan pantauan asupan cairan dan elektrolit terutama elektrolit dalam darah salah satunya natrium karena, ketika cairan dan elektrolit tersebut di bawah kadar normal dapat menjadi masalah berat bagi penderita gagal jantung. Penelitian dilakukan menggunakan metode literatur scooping review secara sistematis dengan teknik pengumpulan data menggunakan database Google Scholar, OpenAlex dan Pubmed. Dari ketiga database tersebut, artikel yang diseleksi dari keyword dan kriteria tahun 2015 - 2024 berjumlah 411. Kemudian artikel diseleksi kembali berdasarkan judul yang relevan dengan topik dan di dapatkan sebanyak 56 Artikel yang sesuai. Setelah itu, artikel ditinjau, dibaca kembali dengan kriteria eksklusi dan mendapatkan sebanyak 44 artikel dan tahap akhir dievaluasi sehingga menafsirkan semua penelitian yang tersedia dan peneliti mendapatkan 7 artikel yang pokok pembahasannya sesuai dengan topik. Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan signifikan antara hiponatremia dan kejadian mortalitas pada pasien gagal jantung. Pasien dengan hiponatremia memiliki risiko enam kali lebih tinggi untuk mengalami mortalitas dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami hiponatremia, sehingga diperlukan pemantauan penggunaan obat terhadap keseimbangan cairan dan natrium.

Kata kunci: gagal jantung; hiponatremia; literatur scooping review

RELATIONSHIP BETWEEN HEART FAILURE AND HYPONATREMIA

ABSTRACT

Heart failure is a complex clinical condition with a high mortality rate and one of the factors contributing to the increased risk of mortality in heart failure patients is hyponatremia. Treatment of heart failure which is complex requires monitoring fluid and electrolyte intake, especially electrolytes in the blood, one of which is sodium because, when fluids and electrolytes are below normal levels it can be a severe problem for patients with heart failure. The research was conducted using a systematic literature scooping review method with data collection techniques using the Google Scholar, OpenAlex and Pubmed databases. From the three databases, articles selected from keywords and criteria from 2015 - 2024 amounted to 411. Then the articles were re-selected based on titles that were relevant to the topic and obtained 56 suitable articles. After that, the articles were reviewed, read again with the exclusion criteria and got as many as 44 articles and the final stage was evaluated so as to interpret all available research and researchers got 7 articles whose subject matter was in accordance with the topic. The results showed a significant relationship between hyponatremia and the incidence of mortality in heart failure patients. Patients with hyponatremia have a six times higher risk of mortality compared to patients who do not have hyponatremia, so it is necessary to monitor the use of drugs for fluid and sodium balance.

Keywords: heart failure; hyponatremia; literature scooping review

PENDAHULUAN

Secara biologis manusia terdiri dari sekumpulan organ yang saling berhubungan dan berkolaborasi membentuk beberapa sistem tubuh dengan tujuan agar tubuh tetap bisa berperan sebagaimana mestinya dalam menjaga keberlangsungan hidup, salah satunya adalah sistem kardiovaskular. Dalam dunia kesehatan, World Health Organization (2022) menyatakan bahwa, penyakit kardiovaskular merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Sampai saat ini tercatat lebih dari 17,9 juta angka kematian global disebabkan oleh penyakit kardiovaskular setiap tahunnya (Kementerian Kesehatan RI, 2024; WHO et al., 2022). Salah satu masalah pada sistem kardiovaskuler yang sering terjadi di seluruh dunia dan mengakibatkan tingginya angka mortalitas adalah gagal jantung (Rahayu et al., 2020). Terutama pada lansia karena seiring bertambahnya usia, penurunan fungsi organ dapat terjadi seperti penurunan fungsi jantung, ketika otot jantung sudah tidak bisa berfungsi secara optimal (Zhao et al., 2023). Selain dipengaruhi oleh bertambahnya usia, gagal jantung juga bisa disebabkan oleh kelainan struktur pada jantung. Hal ini sering di mulai karena adanya kerusakan pada jantung atau miokardium, yang mengakibatkan penurunan curah jantung. Jika curah jantung tidak mencukupi kebutuhan metabolisme jaringan, maka, jantung akan mengaktifkan mekanisme kompensasi untuk mempertahankan fungsinya, sehingga tetap dapat memompa darah dengan efektif (Nurkhalis & Adista, 2020). Jika mekanisme tersebut telah berjalan secara maksimal dan curah jantung normal tetap tidak terpenuhi, maka timbullah gejala gagal jantung (Rimadhani, 2023). Dyspnea dan fatigue termasuk tanda dari gagal jantung yang dapat menyebabkan keterbatasan aktivitas, serta retensi cairan sehingga memicu terjadinya edema paru atau edema periperal. Gangguan-gangguan tersebut menjadi penyebab turunnya kapasitas fungsional dan berkurangnya kualitas keberlangsungan hidup, namun keduanya tidak selalu terjadi secara bersamaan.

Pada kasus gagal jantung, pengobatan yang tidak tepat dapat mengakibatkan meningkatkan risiko komplikasi. Pengobatan gagal jantung bersifat kompleks dan memerlukan penggunaan berbagai obat pemantauan yang cermat terhadap asupan cairan dan natrium harian, serta pemantauan volume dan gejala. Selain masalah sistem kardiovaskular, gangguan cairan elektrolit menjadi masalah berat bagi penderita gagal jantung karena hal ini berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas diantara pasien yang kronis (Oktari et al., 2021). Ada beberapa faktor yang dapat menyebabkan gagal jantung. Penyakit arteri koroner adalah penyebab yang paling umum (Nopitasari et al., 2020). Selain itu, ada beberapa elemen lain yang bisa merusak otot jantung seperti serangan jantung, kardiomiopati, cacat jantung bawaan lahir, aritmia, dan keadaan lain yang juga dapat menyebabkan organ jantung bekerja lebih cepat. Seperti penjelasan di atas gagal jantung dapat disebabkan oleh penyakit jantung koroner yaitu kondisi dimana terjadi pengerasan arteri yang menyuplai darah ke jantung, sehingga membatasi kemampuan jantung untuk memompa darah dan kondisi lain yang memengaruhi kemampuan jantung dalam memompa darah secara efektif (Rizki et al., 2022).

Di dalam darah terdapat komponen elektrolit seperti kalium, klorida, bikarbonat, magnesium, kalsium, fosfat, dan natrium. Salah satu elektrolit darah yaitu natrium memiliki peran penting bagi kehidupan. Jika terdapat kelebihan atau kekurangan kadar ion spesifik dalam plasma, maka akan terjadi gangguan keseimbangan elektrolit (Wilson et al., 1995). Hal ini mengganggu proses penyerapan elektrolit, sehingga dapat memberi dampak buruk terhadap fungsi organ yang bertanggung jawab atas keseimbangan cairan. Pada pasien gagal jantung, salah satu gangguan keseimbangan elektrolit yang secara umum sering terjadi adalah hiponatremia (Urso et al., 2015). Hiponatremia merupakan gangguan metabolisme tubuh yang terjadi ketika kadar natrium dalam darah lebih rendah dari normalnya (Narsa et al., 2022). Hormon yang mengatur keseimbangan cairan dalam tubuh yaitu hormon antidiuretik atau disebut juga vasopressin, peningkatan hormon tersebut dapat memicu terjadinya kondisi

hiponatremia, hal ini ditemukan pada gagal jantung berfase berat. Hiponatremia sering dikaitkan dengan peningkatan risiko mortalitas atau gagal jantung sebesar 5,2 kali lipat dibandingkan dengan normonatremia (Kurniawan et al., 2014). Prediktor mortalitas akibat kegagalan pompa jantung itu sendiri, dapat dilihat dari kadar natrium pada pasien gagal jantung.

Sebuah studi mengungkapkan kaitan yang signifikan antara mortalitas di rumah sakit pada pasien gagal jantung dengan kadar natrium 135–138 mmol/l, sedangkan studi lain mengungkapkan bahwa konsentrasi natrium rata-rata 138 mmol/l atau kurang adalah prediktor mortalitas pasien gagal jantung ringan hingga sedang (Abraham et al., 2008). Nilai Prognostik hiponatremia terkait dengan tingkat mortalitas pada pasien gagal jantung telah diteliti dalam studi evaluasi gagal jantung kongestif dan efektivitas kateterisasi arteri paru (ESCAPE). Ketika terjadi kondisi gagal jantung, sekitar 25% pasien mengalami hiponatremia, maka dapat disimpulkan bahwa hiponatremia menjadi prediktor mortalitas gagal jantung. Hiponatremia yang berkepanjangan juga berhubungan dengan peningkatan frekuensi opname kembali akibat gagal jantung serta angka mortalitas yang lebih tinggi, walaupun efek klinis atau patofisiologis pada otot jantung yang masih belum jelas penentuan hiponatremia sebagai prediktor mortalitas pada gagal jantung akan berdampak pada implikasi terapeutik. Dalam patofisiologis, masih belum diketahui secara jelas bagaimana gagal jantung dapat menyebabkan hiponatremia. Berdasarkan pemaparan di atas, dapat disimpulkan bahwa masih ada kontradiksi pendapat mengenai gagal jantung sebagai salah satu penyebab terjadinya hiponatremia dalam meregulasi cairan dan elektrolit, maka dari itu penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Hubungan Gagal Jantung dengan Hiponatremia” adapun tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui bagaimana hubungan antara gagal jantung dan hiponatremia.

METODE

Penelitian dengan topik ini menggunakan metode literature scoping review, yaitu suatu metode kajian literatur yang bertujuan untuk memberikan gambaran menyeluruh mengenai luas dan kedalaman topik tertentu dalam bidang penelitian. Metode scoping review melibatkan langkah-langkah yang sistematis untuk mengumpulkan, menilai, dan mensintesis informasi dari berbagai sumber untuk meneliti hubungan antara gagal jantung dengan hiponatremia, berfokus pada cakupan dan konteks yang lebih luas. Kriteria inklusi yang ditetapkan pada penelitian ini, artikel menggunakan Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris berbentuk full paper, isi artikel sesuai topik dan tujuan penelitian, pencarian artikel pada publikasi antara tahun 2015 hingga 2024 yang dilakukan pada Januari–Februari, dan berhasil menemukan 411 artikel dan jurnal pada periode tersebut.

Penelitian dilakukan secara sistematis dengan teknik pengumpulan data menggunakan software Publish Or Perish, yang menggunakan Google Scholar, OpenAlex dan Pubmed sebagai database. Penggunaan kata kunci ‘gagal jantung’ dan ‘hiponatremia’ dalam pencarian bertujuan untuk mengidentifikasi artikel-artikel yang relevan dan membahas topik secara komprehensif. Fokus utama dilakukan dengan beberapa proses seperti identifikasi melalui kata kunci ‘gagal jantung’ dengan ‘hiponatremia’ dan mendapatkan sejumlah 411 artikel dengan rincian pada database OpenAlex 100, Google Scholar 111 dan PubMed 200 artikel yang kemudian, seluruh artikel tersebut dikaji. Dari berbagai jurnal, peneliti mendapatkan 87 artikel yang sesuai dilihat dari judul yang berkaitan dengan kata kunci pada artikel ini dengan rincian OpenAlex 4, Google Scholar 39, dan PubMed 44, lalu diidentifikasi dari abstrak dan didapat 44 artikel yang sesuai. Setelah itu, artikel tersebut ditinjau, dibaca kembali dan tahap terakhir di evaluasi sehingga menafsirkan semua penelitian yang tersedia. Setelah penelusuran fullpaper artikel, peneliti mendapatkan 7 artikel yang pokok pembahasannya sesuai serta

relevan dengan topik penelitian. Beberapa di antaranya meliputi penelitian orisinal dan tinjauan jurnal.



HASIL

Tabel 1.
Hasil dari Pencarian Artikel/Jurnal

No	Nama	Sumber	Judul artikel/jurnal publisher	Hasil
1	Hindun W. Risni, Rani Sauriasari, Oriza Satifa	Google Scholar	Prediktor Respons Tolvaptan Sebagai Strategi Optimalisasi Terapi Pada Pasien Gagal Jantung: Kajian Naratif-Indonesian Journal of Clinical Pharmacy, Vol. 11, No. 1, hlm 66-67, Maret 2022.	Penelitian ini menunjukkan bahwa gagal jantung menyebabkan penurunan curah jantung yang memicu aktivasi SRAA dan sistem saraf simpatis, yang meningkatkan reabsorpsi air dan natrium. Aktivasi sistem saraf simpatis merangsang pelepasan arginin vasopresin (AVP) non osmotik. Pada pasien gagal jantung dengan gejala kongesti, kadar AVP meningkat secara signifikan dibandingkan kontrol sehat. Tolvaptan, sebagai antagonis reseptor AVP, menunjukkan manfaat lebih besar pada 26 pasien berdasarkan data klinis dan ekokardiografi. Studi ini menunjukkan bahwa tolvaptan efektif meningkatkan volume urin (>1500 ml/24 jam) dan menurunkan berat badan (>2 kg/minggu) pada pasien. Sebagai antagonis reseptor AVP, tolvaptan berpotensi menjadi terapi baru untuk penyakit ginjal polikistik (GJ) dengan menurunkan ekskresi AQP2 dan meningkatkan ekskresi air bebas oleh ginjal.
2	Victorita Sorodoc, Andreea Asaftei, Gabriela Puha, dkk.	Google Scholar	Management of Hyponatremia in Heart Failure: Practical Considerations (2023)-Journal of Personalized Medicine 13 (1), 140, 2023.	Penelitian ini menunjukkan bahwa hiponatremia merupakan penyakit komplikasi yang sering dialami pasien gagal jantung. Penelitian ini dilakukan pada 5 pasien. Dengan hiponatremia yang terlihat saat masuk dan memiliki tingkat yang hampir sama, yaitu kadar natrium di bawah 135 mEq/L. Pengobatan metode konvensional dengan cara mengurangi masuknya cairan atau elektrolit juga seringkali kurang efektif. Hasil uji klinis obat jenis Antagonis reseptor vasopressin, seperti conivaptan, tolvaptan, dan lixi vaptan menunjukkan potensi pengobatan yang lebih efektif untuk penanganan pasien gagal jantung

No	Nama	Sumber	Judul artikel/jurnal publisher	Hasil
				dengan hiponatremia karena meningkatkan ekskresi urin bebas elektrolit sehingga terjadi peningkatan konsentrasi natrium.
3	Saepudin	OpenAlex	Antagonis Reseptor Arginine Vasopressin: Harapan Baru dalam Penanganan Hiponatremia pada Pasien Gagal Jantung- Indonesian Journal of Clinical Pharmacy, Vol. 4, No. 2, 2015.	Hasil penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara hiponatremia dan kejadian mortalitas pada pasien gagal jantung di RSUP dr. Kariadi Semarang. Oleh karena itu, hiponatremia dapat dianggap sebagai salah satu faktor prediktor mortalitas pada pasien gagal jantung di RSUD dr. Kariadi Semarang.
4	Vionika Vitasari, Ilham Uddin, Sefri Noventi Sofia	Google Scholar	Hiponatremia sebagai prediktor mortalitas gagal jantung studi kasus di RSUP Dr. Kariadi Semarang- Jurnal Kedokteran Diponegoro Vol. 7, No. 2, Mei 2018.	Tinjauan literatur ini menyoroti bahwa obat-obat golongan antagonis reseptor AVP oleh FDA akan membawa harapan baru untuk penanganan hiponatremia pada pasien gagal jantung .dengan demikian,beberapa pertanyaan penting mengenai keluaran klinis yang berfokus pada pasien, keamanan jangka panjang dan cost effectiveness masih belum terbukti dari hasil uji klinis obat - obatan tersebut sehingga perlu di perhatikan dalam penggunaannya.selain itu ,penerapan terapi untuk penanganan hiponatremia juga tetap perlu di perhatikan dan di teliti lebih detail.
5	Wanling Zhao, Jiangwei Qin, Guoyan Lu, dkk.	PubMed	Association between Hyponatremia and Adverse Clinical Outcomes of Heart Failure: Current Evidence Based on a Systematic Review and Meta-analysis (2023)- General Cardiovascular Medicine, Volume 10 - 2023.	Tinjauan literatur menyoroti hiponatremia yang secara signifikan mempengaruhi pasien gagal jantung terutama lansia. Hasil meta-analysis membuktikan relevansi yang jelas antara kadar natrium di bawah 140 mmol/L dan peningkatan risiko mortalitas. Penggunaan obat jenis baru seperti vaptan, serta diuretik loop tradisional juga perlu dieksplorasi lebih lanjut untuk memastikan keamanan praktik klinis masa depan.
6	Wina Oktaria, Hellena Deli, Yesi Hasnelic	Google Scholar	Gambaran status elektrolit pasien yang dirawat di intensive care unit (ICU)-Jurnal LINK, 17 (1), 2021, 14 - 21.	Penelitian ini mengungkapkan bahwa gangguan cairan elektrolit adalah masalah yang paling umum di unit perawatan intensif (ICU). Mayoritas pasien yang terlibat dalam penelitian ini adalah laki-laki berusia 45-59 tahun. Penelitian ini menggunakan metode kuantitatif dengan desain retrospektif dan data sekunder dari catatan medis pasien. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien memiliki kadar natrium normal, namun beberapa pasien mengalami hiponatremia dan hipernatremia. Oleh karena itu, pemantauan yang ketat dan perhatian terhadap faktor-faktor yang menyebabkan ketidakseimbangan elektrolit sangat diperlukan.
7	Yuke Sarastri, Juang Idaman	Google Scholar	Admission Hyponatremia as Heart Failure Events Predictor in	Tinjauan literatur menyoroti bahwa hiponatremia merupakan indikator kuat untuk mengetahui risiko mortalitas pada pasien gagal jantung dalam kurun waktu enam bulan sejak pasien opname.

No	Nama	Sumber	Judul artikel/jurnal publisher	Hasil
	Zebua, dkk.		Patients with Acute Heart Failure- ESC Heart Failure 10 (5), 2966-2972, 2023.	Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui secara pasti intervensi dan relevansi kadar natrium yang dapat secara langsung meningkatkan hasil klinis pasien gagal jantung secara signifikan.

PEMBAHASAN

Gagal jantung bisa disebabkan oleh berbagai faktor. Dengan cara epidemiologi, yang penting untuk memahami penyebab dari kondisi ini. Gagal jantung merupakan kondisi ketika jantung tidak lagi mampu memompa darah dengan jumlah yang cukup ke jaringan untuk memenuhi keperluan metabolisme tubuh. Keadaan tersebut dapat menyebabkan penurunan curah jantung (Guyton et al., 2006). Jika jumlah curah jantung tidak dapat memenuhi persyaratan metabolisme, jantung akan merespon dengan mekanisme kompensasi guna mempertahankan fungsi jantung sehingga darah dapat dipompa secara optimal. Jika mekanisme tersebut telah diterapkan namun curah jantung masih tidak memadai, maka gejala gagal jantung akan muncul. Dalam respons kompensatorik, terdapat tiga mekanisme utama yang dapat diamati, yaitu meningkatnya aktivitas adrenergik simpatis, peningkatan beban awal akibat aktivasi *renin angiotensin aldosterone system* (SRAA), serta hipertrofi ventrikel (Mentzer & Hsich, 2018). Gagal jantung yang menyebabkan penurunan volume sekuncup akan mengaktifkan respon simpatis kompensatorik sehingga meningkatkan saraf saraf adrenergik jantung dan medula adrenal untuk melepaskan katekolamin. Detak jantung dan resistensi sistolik akan meningkat untuk menambah volume jantung. Selain itu, vasokonstriksi arteri perifer juga terjadi untuk menstabilkan redistribusi volume darah serta tekanan arteri untuk memprioritaskan perfusi ke organ-organ vital seperti jantung dan otak (Pagani, 2020).

Gagal jantung adalah masalah umum yang terus bertambah. Persentase rata-rata angka harapan hidup pada pasien gagal jantung masih rendah; 17–45% pasien dengan gagal jantung dirawat di rumah sakit akan mengalami mortalitas dalam lima tahun perawatan di rumah sakit karena prognosnya buruk. Estimasi prognosis pada pasien dengan gagal jantung akut terus berkembang. Estimasi prognosis ini penting karena dapat membantu membuat keputusan untuk pasien dengan gagal jantung (Heidenrich et al., 2020). Gagal jantung menyebabkan penurunan *cardiac output* yang mengakibatkan penurunan tekanan darah dan stimulasi baroreseptor. Hal ini memicu aktivasi sistem saraf simpatis, yang menyebabkan peningkatan reabsorpsi air dan natrium oleh ginjal. Selain itu aktivasi *renin angiotensin aldosterone system* (RAAS) juga dapat terjadi, sehingga menyebabkan pelepasan hormon angiotensin II, vasokonstriksi di ginjal, pelepasan hormon aldosteron dan retensi natrium (Victorița et al., 2023). Dalam kasus gagal jantung, penurunan curah jantung dapat menyebabkan pelepasan arginine vasopresin (AVP) secara berkelanjutan. Selain itu, kondisi ini juga diiringi oleh penurunan tekanan osmotik yang dapat berujung pada hiponatremia (Tada et al., 2011). Hiponatremia sendiri merupakan indikator peningkatan risiko mortalitas, baik jangka pendek maupun jangka panjang, pada pasien dengan gagal jantung. Sebuah penelitian menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara tingkat mortalitas pasien gagal jantung di rumah sakit dengan kadar natrium yang tergolong rendah, yakni antara 135-138 mmol/L. Penelitian lain juga mengungkapkan bahwa kadar natrium dalam darah yang berada di bawah atau sama dengan 138 mmol/L dapat menjadi prediktor risiko kematian akibat kegagalan pompa jantung pada pasien dengan gagal jantung ringan hingga sedang (Abraham et al., 2008).

Pasien gagal jantung yang mengalami hiponatremia memiliki kadar hormon yang lebih tinggi, seperti renin, angiotensin II, aldosteron, epinefrin, norepinefrin, dan dopamine, dibandingkan dengan pasien tanpa hiponatremia. Selain itu, pasien gagal jantung juga mengalami

peningkatan produksi hormon antidiuretik (AVP) yang tidak terkontrol, sehingga kadarnya tetap tinggi meskipun dalam kondisi volume darah berlebih (Cheungpatsiporn.W. et al., 2016). Spiegel plasma AVP yang awalnya meningkat dapat berkurang dengan hiponatremia setelah dehidrasi akut pada pasien dengan gagal jantung kronis. Oleh karena itu, hiponatremia dapat menjadi penanda aktivasi neurohormonal untuk keparahan gagal jantung. Selain itu, hiponatremia juga memegang peranan penting dalam tingkat mortalitas gagal jantung. Beberapa faktor, seperti karakteristik pasien dan petugas kesehatan, dapat mempengaruhi tingkat mortalitas gagal jantung. Karakteristik pasien yang mempengaruhi tingkat mortalitas gagal jantung meliputi umur, ras, jenis kelamin, merokok, penyakit lain yang diderita, tingkat keparahan sesak nafas, natrium, kreatinin, hemoglobin, urea, albumin, denyut nadi, tekanan darah, enzim hati dan waktu pembekuan darah (INR). Sementara itu, karakteristik petugas kesehatan yang mempengaruhi tingkat mortalitas gagal jantung meliputi tindakan intervensi dan tingkat akademik. Pemeriksaan kadar natrium merupakan tes sederhana yang umumnya tersedia di laboratorium rumah sakit manapun tanpa memerlukan alat khusus. Selain itu, pemeriksaan ini juga dapat membantu dalam menentukan tingkat keparahan gagal jantung dan memantau efektivitas pengobatan. Oleh karena itu, pemeriksaan kadar natrium merupakan salah satu aspek penting dalam manajemen gagal jantung.

Gagal jantung dapat mengakibatkan hiponatremia dilusi hipovolemik karena kelebihan cairan. Hiponatremia dilusi ini biasanya terjadi akibat osmolalitas yang tidak bergantung pada sekresi AVP (Chrysochou et al., 2012). Selain itu, penggunaan obat yang diberikan untuk mengurangi cairan ekstraseluler dapat menyebabkan garam berlebihan seperti diuretik, sehingga mengakibatkan hiponatremia dilusional. Pengisian arteri yang kurang pada jantung akan mengakibatkan penurunan regangan baroreseptor sehingga akan memediasi lepasnya vasopresin. Hiponatremia pada gagal jantung dapat terjadi bersamaan dengan lebihnya hormon mediasi baroreseptor. Efek utama AVP pada ginjal adalah meningkatkan kemampuan menyerap air, sehingga air dapat direabsorpsi kembali ke dalam tubuh. AVP dilepaskan sebagai respons terhadap kondisi hiperosmolaritas dan volume darah yang berkurang. Sebaliknya, AVP menurun ketika terjadi hiposmolalitas. Pada pasien gagal jantung, peningkatan AVP dapat menyebabkan hiponatremia melalui dua mekanisme, yaitu mekanisme umpan balik yang abnormal dan umpan balik baroreseptor. Sekresi AVP yang meningkat dan pengikatan ke reseptor V2 menyebabkan retensi air bebas dan hiponatremia (Kumar et al., 2007). Gagal jantung kongestif menyebabkan penderitanya mengalami penyimpangan dalam mekanisme umpan balik tubuh dan kondisi hiposmolalitas terus berlanjut.

Peningkatan kadar AVP plasma secara signifikan meningkat seiring dengan keparahan gagal jantung, sesuai dengan data New York Heart Association (NYHA) menunjukkan :

- NYHA I: $4,9 \pm 0,8$ pmol/L
- NYHA II: $5,5 \pm 0,9$ pmol/L
- NYHA III: $13,4 \pm 2,6$ pmol/L
- NYHA IV: $26,9 \pm 5,6$ pmol/L (Nakamura et al., 2006).

Pada gagal jantung stadium akhir, retensi air dan garam meningkat karena dampak dari aldosteron dan angiotensin II pada ginjal. Prevalensi edema berdasarkan tanda dan gejala spesifik pada gagal jantung sistolik adalah 40% dan pada gagal jantung diastolik 30%. Ion natrium merupakan komponen yang melimpah pada cairan ekstraseluler, konsentrasinya lebih tinggi daripada plasma $142 \text{ mOsm/LH } 2 \text{ O}$ dibandingkan di interstitium $139 \text{ mOsm/LH } 2 \text{ O}$ (Guyton et al., 2006). Pada pasien gagal jantung, kemampuan ginjal untuk mengekskresi urin secara maksimal terganggu, sehingga memperbesar kemungkinan terjadinya hiponatremia. Hiponatremia terjadi akibat komplikasi gagal jantung yang kongestif serta kurangnya elektrolit. Perbandingan angka hiponatremia pada gagal jantung yang dirawat di rumah sakit

sebesar 20 - 25%. Studi menunjukkan uji coba prospektif milrinon intravena untuk eksaserbasi gagal jantung kronis (OPTIME - CHF), kadar natrium (101,9p - 142,50 mmol/L) (Sarastri et al., 2023). Dapat ditarik hasil bahwa hiponatremia memiliki keterkaitan yang signifikan dengan penurunan harapan hidup pada pasien yang menderita gagal jantung. Pasien yang mengalami hiponatremia memiliki risiko mortalitas 6 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan pasien gagal jantung yang tidak mengalami kondisi tersebut. Oleh karena itu, diperlukan uji analisis multivariat untuk menilai apakah hiponatremia dapat berfungsi sebagai prediktor utama mortalitas pada pasien dengan gagal jantung.

Mekanisme mortalitas pada penderita gagal jantung yang mengalami hiponatremia dapat terjadi melalui beberapa cara. Salah satunya adalah penurunan cardiac output dan peningkatan aktivasi arginin vasopresin (AVP), yang menyebabkan penderita merasa haus secara terus-menerus. Rasa haus ini mendorong peningkatan asupan cairan, sehingga fungsi jantung tidak dapat beroperasi dengan optimal seperti pada individu sehat. Kondisi ini dapat memicu mekanisme kompensasi berupa remodeling atau hipertrofi jantung. Ketika jantung terus memompa sambil dihadapi oleh peningkatan asupan cairan, adanya kelebihan beban dapat mengakibatkan henti jantung *cardiac arrest* dan berpotensi berujung pada kematian (Kapłon-Cieślicka et al., 2023). Mekanisme kedua ada pada pasien dengan gagal jantung dengan hiponatremia parah. Ini dapat terjadi karena hipokalemia yang terlalu lama karena konsumsi diuretik. Diuretik memiliki mekanisme untuk menghilangkan urin dalam jumlah besar, memungkinkan pompa jantung pada pasien dengan gagal jantung untuk mempercepat preload. Diuretik yang sering menyebabkan hipokalemia pada pasien dengan gagal jantung adalah diuretik dan thiazide yang dihancurkan. Obat *loop diuretics* biasanya dapat menggunakan 20-30% reabsorpsi natrium yang disaring dengan menghambat $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ Cotransporter (NKCC) di Henle Ascenden. Obat thiazide bekerja dengan menghambat permeasi natrium dan klorida dalam tubulus distal, yang dapat mengurangi natrium yang biasanya diisi sebesar 5%. Jika digunakan untuk waktu yang lama, kedua obat (Vionika et al., 2018).

Mekanisme ketiga yang terjadi pada hiponatremia yaitu disfungsi pada sistem saraf pusat yang dapat menyebabkan edema serebral. Jika kondisi hiponatremia terjadi secara tiba-tiba dalam kurun waktu 48 jam atau kadar natrium dalam darah turun drastis, dapat terjadi ensefalopati hiponatremia (Hindun Risni et al., 2022). Ensefalopati hiponatremia adalah kondisi dimana sistem saraf pusat tidak berfungsi dengan baik sehingga otak kehilangan kemampuan untuk mengatur volume dan menyebabkan disfungsi pompa natrium-kalium. Kondisi itu juga dapat menyebabkan hipoksia dan meningkatkan risiko kematian karena depresi pusat nafas di batang otak.

Hiponatremia dapat dibedakan menjadi dua kategori, yaitu:

Hiponatremia Dilusi

Hiponatremia yang terkait dengan gagal jantung diperkirakan memiliki patogenesis yang kompleks. Kondisi ini umumnya muncul pada pasien dengan gagal jantung kronis yang sudah mencapai tahap lanjut dan disertai dengan disfungsi ventrikel yang parah. Faktor-faktor yang berkontribusi meliputi interaksi sinergis antara peningkatan sekresi arginine vasopressin (AVP), peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik, dan *renin angiotensin aldosterone system* (RAAS) (Martínez et al., 2021). Penurunan curah jantung pada pasien dengan gagal jantung yang parah memicu aktivasi sistem saraf simpatik. Kondisi ini menyebabkan vasokonstriksi perifer dan, bersamaan dengan penurunan curah jantung, mengarah pada retensi air dan natrium. Aktivasi RAAS selanjutnya meningkatkan kadar angiotensin II dalam tubuh (Smetana et al., 2022). Angiotensin II dapat memperburuk hiponatremia melalui berbagai cara. Kadar AVP yang tinggi juga disebabkan oleh penurunan pengisian arteri efektif yang

menyebabkan kerusakan penghambatan pelepasan AVP yang dimediasi oleh baroreseptor (Decaux, 2023).

AVP juga disebut antidiuretic hormone (ADH), memainkan peran utama dalam hiponatremia yang berhubungan dengan gagal jantung. Ini disintesis di nukleus paraventrikular dan supraoptik hipotalamus anterior dan disimpan di lobus posterior kelenjar pituitari (Saepudin, 2015). AVP dilepaskan ke aliran darah sebagai respons terhadap rangsangan osmotik (hipertonisitas plasma) atau rangsangan non-osmotik (penurunan curah jantung, volume intravaskular, atau tekanan darah). Dengan mempertimbangkan bahwa osmolalitas plasma pada gagal jantung normal atau rendah, dominasi sekresi AVP non-osmotik atas sekresi AVP osmotik memainkan peran utama dalam perkembangan hiponatremia. Peneliti dalam uji coba SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) menyimpulkan bahwa pada pasien dengan fraksi ejeksi 35% atau kurang, kadar AVP secara signifikan lebih tinggi daripada pada pasien sehat (Kennelly et al., 2022). Dengan mengikat V2R di duktus pengumpul nefron, AVP meningkatkan ekspresi saluran air aquaporin-2. Akibatnya, AVP meningkatkan permeabilitas air dan meningkatkan retensi air bebas (Ng et al., 2020). Dengan mengikat V1aR, yang ditemukan di dinding arteri, arteriol, dan vena, AVP menyebabkan vasokonstriksi, yang menyebabkan peningkatan resistensi vaskular dan afterload. Dalam kasus stimulasi kronis V1aR dan kadar AVP yang tinggi, muncul vasokonstriksi koroner, yang menyebabkan penurunan aliran darah koroner dan kontraktilitas jantung. Sebuah penelitian menunjukkan di mana fibroblas jantung tikus distimulasi dengan AVP, menyimpulkan bahwa aktivasi V1aR meningkatkan hipertrofi kardiomyosit dengan merangsang proliferasi fibroblas jantung. Pada akhirnya, pensinyalan AVP-V1aR yang berlebihan menyebabkan perubahan morfologi dan kontraktilitas jantung (Hiroyama et al., 2007).

Hiponatremia Depleisional

Hiponatremia depleisional dapat terjadi akibat kehilangan cairan melalui gastrointestinal dan ruang ketiga, diuresis osmotik yang disebabkan oleh hiperglikemia pada diabetes berat yang tidak terkontrol, diet rendah garam yang diikuti oleh pasien dengan gagal jantung, dan pemberian agen diuretik. Terapi diuretik merupakan penyebab paling sering dari hiponatremia depleisional (González et al., 2024). Dalam penanganan pasien gagal jantung, diuretik merupakan bagian penting dari pengobatan, mengingat tingginya angka rawat inap kembali dan kematian yang berhubungan dengan kongesti yang menetap saat pasien keluar dari rumah sakit (Kang et al., 2020). Diuretik loop intravena merupakan terapi latar belakang pada gagal jantung akut dekomposisi (ADHF), dan sebagian besar pasien akan memerlukan resep diuretik loop saat keluar dari rumah sakit untuk menurunkan risiko kekambuhan gejala dan rawat inap ulang. Dalam upaya untuk mencapai diuresis yang efektif mungkin diperlukan penggandaan dosis awal diuretik, penambahan diuretik thiazide, atau penambahan antagonis reseptor mineralokortikoid yang juga memiliki sifat perlindungan kardiovaskular (Heidenrich et al., 2020). Efek samping yang berhubungan dengan terapi diuretik biasanya tergantung pada jenis dan dosis diuretik. Diselektifitas (hiponatremia, hipovolemia, hipokalemia) dan kelainan keseimbangan cairan merupakan efek samping yang paling sering ditemui (Kennelly et al., 2022).

Diuretik loop bekerja pada cabang menaik tebal lengkung Henle, menghambat reabsorpsi natrium klorida (NaCl), menghalangi langkah awal dalam pengembangan gradien hiperosmotik di interstitium meduler. Biasanya, interstitium yang sangat terkonsentrasi, dengan adanya vasopresin, memungkinkan reabsorpsi air di tubulus pengumpul meduler dan menginduksi ekskresi urin pekat. Diuretik loop mengganggu mekanisme ini dengan mengorbankan akumulasi NaCl di meduler (Shams et al., 2022). Meskipun penipisan volume yang diinduksi oleh diuretik loop dapat meningkatkan kadar vasopresin (yang menyebabkan

hiponatremia dilusi), gangguan pada gradien meduler mengurangi respons terhadap AVP. Hal ini menghasilkan retensi air yang terbatas dan penurunan risiko terkena hiponatremia, selama asupan air tidak terlalu tinggi, atau pengiriman distal tidak terlalu rendah (Martínez et al., 2021). Masalah penting yang terjadi selama penanganan pasien gagal jantung adalah *diuretic resistance* (DR). Pada kelompok pasien ini, prevalensi DR diperkirakan sebesar 20–30%. Hal ini terkait dengan risiko kematian berikutnya, rawat inap ulang, atau komplikasi ginjal yang lebih tinggi akibat gagal jantung kongestif. Diuretik loop memiliki efek kompleks pada hemodinamik ginjal dan sistemik, yang dipengaruhi oleh dosis, rute, dan kronisitas pemberian. Fenomena pengereman, retensi natrium rebound, dan adaptasi ginjal merupakan mekanisme utama yang terlibat dalam DR. Studi pada tikus membuktikan bahwa penggunaan diuretik loop kronis menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia pada sel epitel tubulus kontortus distal yang dikenal sebagai fenomena pengereman (Tandukar, S., Sterns, RH., Rondon-Berrios, 2021). Terapi diuretik kronis semakin mengintensifkan remodeling nefron ini dengan meningkatkan kadar angiotensin II dan aldosteron (akibat kehilangan natrium dan air). Akibatnya, terjadi peningkatan reabsorpsi natrium yang mengurangi respons natriuretik. (Zhu et al., 2020)

Untuk menghindari risiko mengembangkan resistensi diuretik, diuretik thiazide dapat dikaitkan dengan terapi diuretik loop yang disebut blokade nefron berurutan. Dengan cara ini, peningkatan reabsorpsi natrium akibat adaptasi ginjal dapat dihindari. Dibandingkan dengan diuretik loop, diuretik thiazide mengurangi reabsorpsi NaCl di tubulus ginjal distal (yang merupakan tempat pengenceran utama nefron) dengan memblokir kotransporter Na^+/Cl^- yang sensitif terhadap thiazide (Olfatbakhsh et al., 2017). Hiponatremia yang disebabkan oleh diuretik lebih mungkin disebabkan oleh diuretik tipe thiazide daripada diuretik loop karena perbedaan lokasi kerja tubularnya. Hiponatremia deplesional dapat ditangani dengan pemberian salin dan dengan penghentian diuretik yang bekerja secara distal (antagonis reseptor mineralokortikoid, amilorida, tipe thiazide) (Ng et al., 2020). Dari tinjauan literatur review yang kami lakukan menunjukkan bahwa kadar natrium darah pasien saat masuk rumah sakit dapat memprediksi risiko kematian. Penelitian lain juga menemukan hubungan yang signifikan antara kadar natrium darah dan risiko kematian. Pasien dengan gagal jantung yang juga mengalami kadar natrium rendah memiliki risiko kematian yang enam kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang kadar natriumnya normal. Hal ini menunjukkan adanya hubungan antara gagal jantung dan hiponatremia, di mana hiponatremia berfungsi sebagai prediktor mortalitas pada kondisi gagal jantung.

SIMPULAN

Gagal jantung adalah suatu keadaan di mana jantung tidak dapat berfungsi dengan baik untuk memompa darah. Kondisi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti penyakit jantung, tekanan darah tinggi, dan gangguan katup jantung. Penyakit ini biasanya dimulai dengan kerusakan pada otot jantung yang menyebabkan penurunan kemampuan jantung memompa darah. Jika tubuh tidak dapat mengkompensasi kerusakan tersebut, gejala gagal jantung akan timbul. Prognosis pada gagal jantung dapat terjadi akibat hiponatremia. Studi menunjukkan kadar natrium kurang dari 138mmol/L memiliki risiko mortalitas yang lebih tinggi. Mekanisme yang menyebabkan hiponatremia mencakup peningkatan sekresi hormon antidiuretik yang tidak teratur dan stimulasi RAAS. Selain itu, pemakaian diuretik dapat mengakibatkan kehilangan natrium yang lebih signifikan, memperparah hiponatremia yang sudah ada. Secara keseluruhan, penanganan gagal jantung membutuhkan perhatian khusus terhadap tingkat natrium serta pengawasan risiko kematian. Perawatan yang sesuai dapat menambah kondisi hidup pasien dan menurunkan kemungkinan terjadinya keadaan yang memburuk. Sehingga dapat disimpulkan bahwa gagal jantung dapat menyebabkan kondisi

hiponatremia dan kondisi tersebut menjadi salah satu prediktor mortalitas pada pasien penderita gagal jantung.

DAFTAR PUSTAKA

- Decaux, G. (2023). Morbidity Associated with Chronic Hyponatremia. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/jcm12030978>
- González, Á. M., Escobar, P. R., Castedo, J. L., Vázquez, M. D., Juanas, F. de L. S., Carballo, M. V., Ribera, M. J. L., Nunes, M. G., Zorrilla, S. R., & González, A. R. (2024). Effectiveness of urea administration for the treatment of hyponatremia in heart failure. In *Medicina clinica* (Vol. 162, Issue 2, pp. 56–59). <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.08.001>
- Heidenrich, P. A., Fonarow, G. C., Breathett, K., Jurgens, C. Y., & ... (2020). ACC/AHA clinical performance and quality measures for adults with heart failure. In *Circ. Cardiovasc. Qual*
- Hindun Risni, Sauriasari, R., & Satifa, O. (2022). Prediktor Respons Tolvaptan Sebagai Strategi Optimalisasi Terapi pada Pasien Gagal Jantung: Kajian Naratif. In *Indonesian Journal of Clinical* [scholar.archive.org. https://scholar.archive.org/work/klssv2v34ndivec622xix5ke4q/access/wayback/https://jurnal.unpad.ac.id/ijcp/article/download/33602/pdf](https://scholar.archive.org/work/klssv2v34ndivec622xix5ke4q/access/wayback/https://jurnal.unpad.ac.id/ijcp/article/download/33602/pdf)
- Kang, J., Lim, D. H., & Kim, G.-H. (2020). Hyponatremia Associated with Pulmonary Arterial Hypertension: Syndrome of Inappropriate Antidiuresis Versus Right Heart Failure. In *Electrolyte & blood pressure: E & BP* (Vol. 18, Issue 2, pp. 40–43). <https://doi.org/10.5049/EBP.2020.18.2.40>
- Kapłon-Cieślicka, A., Benson, L., Chioncel, O., Crespo-Leiro, Lund, L. H. dkk (2023). Hyponatraemia and changes in natraemia during hospitalization for acute heart failure and associations with in-hospital and long-term outcomes - from the ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. In *European journal of heart failure* (Vol. 25, Issue 9, pp. 1571–1583). <https://doi.org/10.1002/ehf.2873>
- Kementerian Kesehatan RI. (2024). *Cardiovaskular Update 2024*. Seminar Nasional Kesehatan Jantung.
- Kennelly, P., Sapkota, R., Azhar, M., Cheema, F. H., & ... (2022). Diuretic therapy in congestive heart failure. *Acta* <https://doi.org/10.1080/00015385.2021.1878423>
- Martínez, Á., Rodríguez, A., Corral, M., Reyes, E., & Rodríguez, S. (2021). Hyponatremia treatment with oral urea in heart failure. In *Endocrinologia, diabetes y nutricion*. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.01.004>
- Mentzer, G., & Hsieh, E. M. (2018). Heart failure with reduced ejection fraction in women: epidemiology, outcomes, and treatment. In *Heart failure clinics*. [pmc.ncbi.nlm.nih.gov. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6298793/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6298793/)
- Narsa, A. C., Maulidya, V., Reggina, D., Andriani, W., & Rija'i, H. R. (2022). Studi Kasus: Pasien Gagal Ginjal Kronis (Stage V) dengan Edema Paru dan Ketidakseimbangan Cairan Elektrolit. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 4, 17–22. <https://doi.org/10.25026/jsk.v4ise-1.1685>
- Ng, T. M. H., Grazette, L. P., Fong, M. W., Yoon, A. J., Lou, M., Kuo, A., Upadhyay, R. Y., Han, E. E., Mehra, A., & Elkayam, U. (2020). Tolvaptan vs. furosemide-based diuretic regimens in patients hospitalized for heart failure with hyponatremia (AQUA-AHF). In *ESC heart failure* (Vol. 7, Issue 4, pp. 1927–1934). <https://doi.org/10.1002/ehf2.12783>
- Nopitasari, B. L., Nurbaety, B., & ... (2020). Evaluasi penggunaan obat antihipertensi pada pasien gagal jantung rawat jalan di rumah sakit umum daerah provinsi nusa tenggara barat. *Lambung Farmasi: Jurnal* <https://journal.ummat.ac.id/index.php/farmasi/article/view/2542>

- Nurkhalis, N., & Adista, R. J. (2020). Manifestasi klinis dan tatalaksana gagal jantung. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika*. <http://jknamed.com/jknamed/article/view/106>
- Oktari, W., Deli, H., & Hasneli, Y. (2021). Gambaran Status Elektrolit Pasien Yang Dirawat Di Intensive Care Unit (Icu). *Link*. <https://ejournal.poltekkes-smg.ac.id/ojs/index.php/link/article/view/6327>
- Pagani, F. D. (2020). Right heart failure after left ventricular assist device placement: medical and surgical management considerations. *Cardiology Clinics*. [https://www.cardiology.theclinics.com/article/S0733-8651\(20\)30005-9/abstract](https://www.cardiology.theclinics.com/article/S0733-8651(20)30005-9/abstract)
- Rahayu, S., Sugiyanti, A., Agustina, D., & ... (2020). Dukungan Keluarga Berhubungan Dengan Kepatuhan Minum Obat Pada Pasien Gagal Jantung Kongestif Di Rspad Gatot Soebroto. *Jurnal Ilmiah Kesehatan* <http://ejournal.unimugo.ac.id/JIKK/article/view/371>
- Rimadhani, A. L. S. (2023). Asuhan keperawatan kegawat daruratan pada ny. M dengan diagnosa medis congestive heart failure+ chronic kidney [http://repository.stikeshangtuah-sby.ac.id/id/eprint/1424/1/2230008_Alifia Laila Syahri Rimadhani_KIA Ners.docx.pdf](http://repository.stikeshangtuah-sby.ac.id/id/eprint/1424/1/2230008_Alifia%20Laila%20Syahri%20Rimadhani_KIA%20Ners.docx.pdf)
- Rizki, A., Arbianti, R., Utami, T. S., & Muharam, Y. (2022). Optimization of the extraction process of phenolic compounds from *Strobilanthes crispus* L. with the ultrasound-assisted enzymatic–Aqueous two-phase extraction method. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2537, p. 40001). AIP Publishing. <https://doi.org/10.1063/5.0098519>
- Sarastri, Y., Zebua, J. I., Lubis, P. N., Zahra, F., & ... (2023). Admission hyponatraemia as heart failure events predictor in patients with acute heart failure. ... *Heart Failure*. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14472>
- Shams, E., Bonnice, S., & Mayrovitz. (2022). Resistensi Diuretik Terkait dengan Gagal Jantung. *Penyembuhan*. <https://doi.org/10.7899/jce-20-25>
- Smetana, K., Wiss, A., & Mei, C. C. (2022). Kemanjuran dan Keamanan Conivaptan versus Tolvaptan pada Pasien yang Sakit Neurokritis. *J. Transl. Crit. Perawatan Med*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-55073-8_23
- Tandukar, S., Sterns, RH., Rondon-Berrios, H. (2021). Sindrom Demielinasi Osmotik Setelah Koreksi Hiponatremia sebesar ≤ 10 MEq/L per Hari. *Ginjal360*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-88227-3_7
- Victorița, S., Asaftei, A., Puha, G., Ceasovschih, A., Lionte, C., Sîrbu, O., Bologa, C., Haliga, R. E., Constantin, M., Coman, A. E., Petriș, O. R., Stoica, A., & Șorodoc, L. (2023). Management of Hyponatremia in Heart Failure: Practical Considerations. *Journal of Personalized Medicine*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/jpm13010140>
- WHO, Daneshi, N., Bahmaie, N., & Esmaeilzadeh, A. (2022). Cell-free treatments: a new generation of targeted therapies for treatment of ischemic heart diseases. *Cell J*. 2022; 24 (7): 353-363. doi: 10.22074/cellj In ... World Health Organization (WHO) [academia.edu. https://www.academia.edu/download/90483634/Cell_J_24_353.pdf](https://www.academia.edu/download/90483634/Cell_J_24_353.pdf)
- Zhao, Qin, J., Lu, G., Wang, Y., Qiao, L., & Li, Y. (2023). Association between hyponatremia and adverse clinical outcomes of heart failure: current evidence based on a systematic review and meta-analysis. In *Frontiers in cardiovascular medicine* (Vol. 10, p. 1339203). <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1339203>
- Zhu, X., Huang, Y., Li, S., Ge, N., Li, T., Wang, Y., Liu, K., & Liu, C. (2020). Glucocorticoids Reverse Diluted Hyponatremia Through Inhibiting Arginine Vasopressin Pathway in Heart Failure Rats. In *Journal of the American Heart Association* (Vol. 9, Issue 10). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014950>