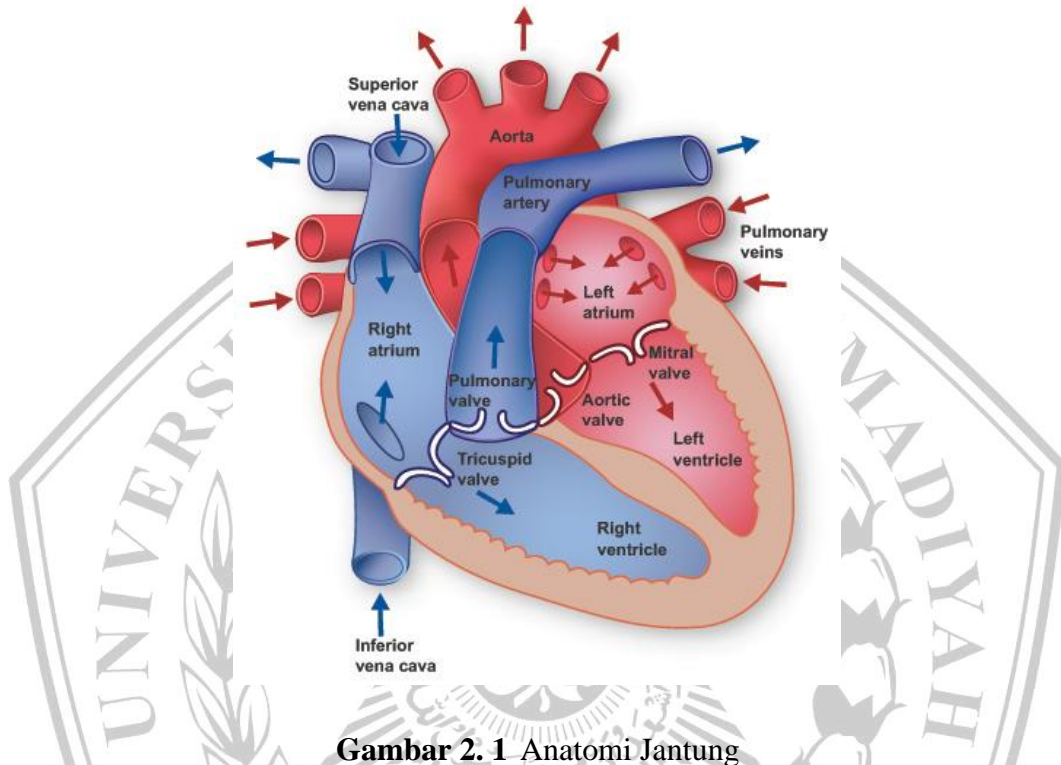


## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Definisi Jantung



**Gambar 2. 1** Anatomi Jantung

Jantung merupakan pompa otot yang terletak di dada yang bekerja terus menerus memompa darah ke seluruh tubuh. Jantung berkontraksi dan berelaksasi 100.000 kali sehari, yang semuanya memerlukan suplai darah yang cukup melalui arteri koroner. Fungsi utama jantung adalah menyediakan dan mendistribusikan suplai oksigen dan nutrisi yang diperlukan untuk proses metabolisme ke seluruh jaringan dan organ tubuh. Biasanya, terdapat aliran darah yang cukup ke setiap jaringan dan organ dalam tubuh, dan jaringan serta organ tubuh menerima nutrisi yang cukup (Miftahul, 2021).

Jantung memiliki selaput perikardium yaitu selaput yang menutupi jantung terdiri dari bagian luar atau permukaannya tersusun dari jaringan fibrosa. Bagian dalam terdiri dari dua lapisan, yaitu lapisan viseralis dan lapisan paritalis yang berisi cairan perikard. Jantung terdiri dari empat ruang, dua atrium yaitu kanan dan kiri

serta dua ventrikel kanan dan kiri. Ventrikel kiri lebih tebal dari ventrikel kanan dan mengandung banyak trabekula. Atrium dipisahkan oleh septum seperti ventrikel. Atrium kiri dan ventrikel kiri membawa darah kaya oksigen sedangkan atrium kanan dan ventrikel kanan membawa darah kaya karbon dioksida.

Jantung disuplai darah oleh arteri koroner kanan dan kiri. Arteri koroner kanan memasok darah ke atrium kanan, ventrikel kanan dan ekstremitas bawah. Arteri koroner kiri terdiri dari satu akar (*left main*), left anterior descending (LAD) dan circumflex (LCx). LAD memasok darah ke bagian anterior ventrikel kiri sementara LCx memasok darah ke bagian atas ventrikel kiri.

Dinding jantung terdiri dari tiga struktur yaitu epitel, miokardium, dan endokardium. Epitel adalah lapisan luar atau bagian pembuluh darah perikardium. Miokardium merupakan bagian utama dinding jantung, terdiri dari otot jantung yang mempunyai struktur mirip dengan otot lurik tetapi berbeda dari sifat kerjanya yang involunter dan memiliki intercalated discs. Dinding bagian paling dalam terdiri dari endotel dengan permukaan halus yang bersentuhan langsung dengan darah. (Suryono, 2016)

## **2.2 Definisi Gagal Jantung**

Gagal jantung adalah penyakit progresif yang ditandai dengan penurunan efisiensi jantung secara progresif yang disebabkan oleh episode dekomposisi akut pada banyak pasien. Oleh karena itu pengobatan bertujuan pada dua tujuan berbeda

- 1) Mengurangi gejala dan memperlambat perkembangan sebanyak mungkin selama periode relatif stabil, dan
- 2) Mengobati gangguan dekomposisi akut (Katzung, 2018).

Gagal jantung merupakan sindrom klinis progresif yang disebabkan oleh ketidakmampuan jantung memompa cukup darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Gagal jantung dapat disebabkan oleh kelainan apapun yang mengurangi pengisian ventrikel (disfungsi diastolik) dan/atau kontraksi otot jantung (disfungsi sistolik) (Wells et al., 2019).

## **2.3 Etiologi Gagal Jantung**

Gagal jantung merupakan komplikasi paling umum dari semua jenis penyakit jantung bawaan. Mekanisme fisiologis gagal jantung meliputi kondisi

yang meningkatkan preload, termasuk regurgitasi aorta dan defek septum ventrikel, serta peningkatan afterload pada kondisi dimana terjadi stenosis aorta dan hipertensi sistemik. Kontraktilitas miokard dalam kasus infark miokard dan kardiomiopati. Selain ketiga mekanisme fisiologis penyebab gagal jantung, ada faktor fisiologis lain yaitu juga dapat menyebabkan jantung gagal berfungsi sebagai pompa. Faktor-faktor yang mengganggu pengisian ventrikel, seperti stenosis katup antriovenrikular, dapat menyebabkan gagal jantung (Munandar, 2019).

Penyebab gagal jantung termasuk yang menyebabkan volume plasma mencapai tingkat tertentu sehingga volume diastolik akhir meregangkan serabut ventrikel melebihi panjang optimalnya. Penyebab paling umum adalah kerusakan pada jantung, yang menyebabkan siklus gagal jantung dengan mengurangi kekuatan kontraksi jantung. Akibat buruk dari berkurangnya kontraktilitas adalah darah mulai menumpuk di ventrikel. Penyebab gagal jantung antara lain:

- 1) Disfungsi miokard (gagal miokard)
- 2) Beban tekanan berlebihan: Kelebihan beban sistolik yang berlebihan melebihi kapasitas ventrikel menyebabkan terhambatnya pengosongan ventrikel, sehingga menyebabkan penurunan keluaran ventrikel atau volume sekuncup.
- 3) Beban volume berlebihan: Kelebihan beban diastolik meningkatkan volume dan tekanan akhir diastolik di ventrikel. Prinsip Frank Starling: Curah jantung awalnya meningkat ketika miokardium tertekan, tetapi jika beban terus meningkat melebihi batas tertentu, maka curah jantung menurun.
- 4) Gangguan kapasitas pengisian (entry barrier) hambatan pengisian ventrikel akibat gangguan aliran masuk ventrikel atau aliran balik vena akan mengakibatkan penurunan keluaran ventrikel dan penurunan curah jantung.
- 5) Kardiomiopati gagal jantung sering terjadi pada penderita kelainan miokardium sehingga menyebabkan penurunan kemampuan jantung untuk berkontraksi. Kondisi mendasar yang menyebabkan disfungsi otot termasuk aterosklerosis koroner, hipertensi atrium, dan miopati degeneratif atau inflamasi.
- 6) Aterosklerosis koroner menyebabkan disfungsi miokard akibat terganggunya aliran darah ke miokardium, hipoksia dan asidosis (akibat penimbunan asam

laktat), dan sering terjadi infark miokard (kematian sel jantung), mendahului terjadinya gagal jantung.

7) Hipertensi sistemik/pulmonal meningkatkan beban kerja jantung sehingga menyebabkan hipertrofi serabut otot jantung.

8) Peradangan dan kardiomiopati

9) Penyakit jantung

Penyakit jantung selain stenosis katup semilunar, tamponade jantung, perikardium, perikarditis, stenosis katup atrioventrikular.

10) Faktor sistemik

Faktor sistemik seperti hipoksia dan anemia memerlukan peningkatan curah jantung untuk memenuhi kebutuhan oksigen sistemik. Hipoksia atau anemia juga dapat mengurangi jumlah oksigen yang dikirim ke jantung (IRSALINA, 2020).

#### **2.4 Epidemiologi Gagal Jantung**

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), gagal jantung adalah penyakit kardiovaskular dengan pertumbuhan tercepat, mempengaruhi sekitar 64,3 juta orang di seluruh dunia pada tahun 2017 (Radhiyyah et al., 2022).

Insiden di negara maju adalah 1-2% dari populasi orang dewasa secara umum. Diperkirakan hampir 5% pasien rawat inap, 4,7% adalah perempuan dan 5,1% adalah laki-laki. Gagal jantung mempengaruhi sekitar 4,7 juta orang di Amerika Serikat (1,5 sampai 2% dari total populasi), dengan kejadian tahunan sebesar 550.000 kasus, dimana hanya 0,4 sampai 2% yang mempunyai gejala. Prevalensi gagal jantung di Indonesia mencapai 5% dari total penduduk. Angka ini lebih tinggi dibandingkan data angka gagal jantung pada populasi Eropa dan Amerika yang berkisar antara 1 hingga 2%. Karakteristik lain yang muncul dari data epidemiologi gagal jantung di Indonesia adalah rata-rata usia pertama kali rawat inap akibat gagal jantung, perbedaan proporsi laki-laki dan perempuan penderita gagal jantung, serta proporsi yang teridentifikasi sebagai faktor risiko gagal jantung (Arifudin & Kristinawati, 2023).

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, angka kejadian gagal jantung yang didiagnosis oleh dokter di Jawa Timur berjumlah 1,6% dari seluruh kasus di Indonesia atau sekitar 16.277 orang (Riskesdas, 2018a).

## 2.5 Klasifikasi Gagal Jantung

2.5.1 Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan Kapasitas Fungsional menurut New York Heart Association (NYHA)

**Tabel 2. 1** Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan Kapasitas Fungsional

<b>Kelas I</b>	Tidak ada batasan aktivitas fisik. Aktivitas fisik sehari-hari tidak menyebabkan sesak nafas, kelelahan atau berdebar.
<b>Kelas II</b>	Terdapat sedikit batasan aktivitas fisik. Nyaman saat istirahat, namun aktivitas fisik sehari-hari menyebabkan sesak nafas, kelelahan atau berdebar.
<b>Kelas III</b>	Terdapat batasan fisik yang bermakna. Nyaman saat istirahat, namun aktivitas fisik ringan yang kurang dari aktivitas fisik sehari-hari menyebabkan sesak nafas, kelelahan, atau berdebar.
<b>Kelas IV</b>	Tidak dapat melakukan aktivitas fisik tanpa keluhan. Terdapat gejala saat istirahat. Keluhan meningkat jika melakukan aktivitas fisik.

(Hersunarti et al., 2020)

### 2.5.2 Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan Fraksi Ejeksi

**Tabel 2. 2** Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan Fraksi Ejeksi

<b>Tipe Gagal Jantung</b>	<b>Kriteria</b>
HFrEF (Heart failure with reduced ejection fraction) Gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah	Tanda + gejala FEVKi
HFmrEF (Heart failure with mildly reduced ejection fraction) Gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun ringan	Tanda + gejala FEVKi >41 - 49%
HFpEF (Heart failure with preserved ejection fraction) Gagal jantung dengan fraksi ejeksi terjaga	Tanda + gejala FEVKi >50% Bukti objektif dari abnormalitas struktural dan/atau fungsional jantung yang konsisten dengan adanya disfungsi diastolik ventrikel kiri/peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri, termasuk peningkatan peptide natriuretic
HFimpEF (Heart failure with improved ejection fraction) Gagal jantung dengan perbaikan ejeksi fraksi	Sebelumnya FEVKi 40% pada pengukuran lanjutan

(Yaniarti et al., 2023)

## 2.6 Macam-Macam Gagal Jantung

### 2.6.1 Gagal Jantung Akut

Menurut pedoman European Society of Cardiology (ESC) tahun 2016, gagal jantung akut adalah suatu kondisi gagal jantung yang ditandai dengan timbulnya gejala dan tanda gagal jantung secara cepat atau memburuk. Gagal jantung akut ditandai dengan kelainan hemodinamik dan neuroendokrin yang parah dan dapat disebabkan oleh kerusakan miokard (Ursila & Stukri, 2020). Gagal jantung akut adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan permulaan atau perubahan cepat atau perkembangan tanda dan gejala gagal jantung yang cukup parah sehingga biasanya mengakibatkan rawat inap atau kunjungan ke unit gawat darurat. Ada dua jenis gagal jantung akut yaitu gagal jantung akut *de novo* (baru terjadi pertama kali) dan gagal jantung dekompensasi pada gagal jantung kronis yang sebelumnya stabil (Yaniarti et al., 2023).

### 2.6.2 Gagal Jantung Kronik

Gagal jantung kronis disebabkan oleh terganggunya fungsi pemompaan jantung, sehingga suplai darah, oksigen, dan nutrisi tidak mencukupi kebutuhan jaringan. Gagal jantung kronis adalah kondisi kompleks yang disertai sejumlah gejala akibat kelainan pengisian dan/atau pengosongan ventrikel kiri, termasuk dispnea (dispnea saat aktivitas, ortopnea, dan dispnea paroksismal, kelelahan, dan pembengkakan pergelangan kaki (Whittlesea MRPharmS, 2019).

### 2.6.3 Gagal Jantung Kongestif

Gagal jantung kongestif adalah suatu kondisi dimana jantung tidak mampu memompa aliran darah yang berguna dalam memenuhi kebutuhan metabolisme sel-sel tubuh. Gagal jantung kongestif adalah sindrom klinis kompleks yang disebabkan oleh kelainan fungsional atau struktural jantung yang mengganggu kemampuan ventrikel untuk mengisi atau mengeluarkan darah (Aulia et al., 2021).

#### 2.6.4 Gagal Jantung Sisi Kiri

Gagal jantung kiri terjadi karena tidak efektifnya fungsi kontraktile ventrikel kiri. Karena ventrikel kiri tidak mampu memompa darah, maka curah jantung akan menurun dan tidak dapat lagi memompa darah secara efektif ke seluruh tubuh. Darah ini akan kembali ke atrium kiri dan kemudian ke paru-paru sehingga menyebabkan paru-paru tersumbat, kesulitan bernapas, dan intoleransi terhadap aktivitas fisik. Jika kondisi ini terus berlanjut, bisa terjadi edema paru dan gagal jantung kanan. Penyebab paling umum dari gagal jantung kiri termasuk infark ventrikel kiri, hipertensi, stenosis katup aorta dan mitral (Alpino Virgiawan & Septiawan, 2020).

#### 2.6.5 Gagal Jantung Sisi Kanan

Gagal jantung kanan adalah suatu kondisi dimana penurunan curah jantung menyebabkan peningkatan tekanan di atrium kanan, sehingga menyebabkan tekanan pada vena sistemik. Gagal jantung kanan terjadi jika terdapat kelainan mendasar yang terutama mempengaruhi ventrikel kanan, seperti stenosis katup pulmonal atau hipertensi pulmonal akibat trombosis pulmonal yang menyebabkan kongesti vena sistemik (Handayani et al., 2020).

#### 2.6.6 Gagal Jantung Diastolik

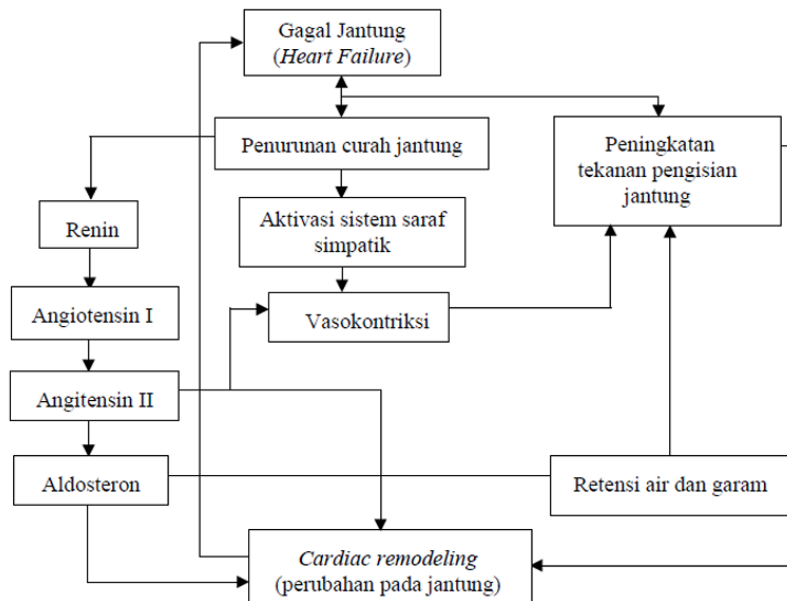
Gagal jantung diastolik disebabkan oleh kelainan pada fase diastolik, misalnya pada pengisian dan relaksasi jantung. Dalam keadaan ini, fraksi ejeksi pasien seringkali tetap normal (>45%) bahkan ketika mereka mempunyai gejala gagal jantung (Ariani et al., 2023).

#### 2.6.7 Gagal Jantung Sistolik

Gagal jantung sistolik disebabkan oleh kelainan pada fase sistolik yang menghambat fungsi normal pompa jantung. Keadaan ini menyebabkan fraksi ejeksi yang rendah (Ariani et al., 2023).



## 2.7 Patofisiologi Gagal Jantung



**Gambar 2. 2** Patofisiologi Gagal Jantung (Nurkhalis & Adista, 2020)

Timbulnya gagal jantung diawali dengan adanya kerusakan pada jantung atau otot jantung, hal tersebut mengurangi curah jantung. Ketika curah jantung tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan metabolisme, jantung memberikan respons mekanistik kompensasi untuk mempertahankan fungsi jantung sehingga dapat terus memompa darah dalam jumlah yang cukup. Ketika mekanisme ini digunakan secara maksimal dan masih belum mencapai curah jantung normal, maka timbul gejala gagal jantung. Ada tiga mekanisme utama yang dapat diamati dalam respon kompensasi: peningkatan aktivitas simpatoadrenergik, peningkatan preload akibat aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), dan hipertrofi ventrikel. Penurunan volume sekuncup pada gagal jantung menginduksi respon simpatis kompensasi. Hal ini merangsang pelepasan katekolamin dari saraf adrenergik di jantung dan medula adrenal. Untuk meningkatkan curah jantung, detak jantung dan kekuatan kontraksi ditingkatkan. Selain itu, juga terjadi vasokonstriksi arteri perifer, menstabilkan tekanan arteri dan mendistribusikan kembali volume darah untuk memprioritaskan perfusi organ vital seperti jantung dan otak (Nurkhalis & Adista, 2020).

Gagal jantung adalah suatu sindrom dengan banyak penyebab yang mungkin melibatkan salah satunya atau kedua ventrikel. Curah jantung biasanya di bawah kisaran normal (kegagalan (“output rendah”). Disfungsi sistolik, dengan penurunan fungsi jantung output dan mengurangi fraksi ejeksi secara signifikan (EF <45%; normal >60%), merupakan tipikal kegagalan akut, terutama yang diakibatkannya dari infark miokard. Disfungsi diastolik sering terjadi sebagai akibat dari hipertrofi dan pengerasan miokardium, dan walaupun curah jantung berkurang, fraksi ejeksi mungkin normal. Gagal jantung akibat disfungsi diastolik biasanya tidak terjadi berespon optimal terhadap obat inotropik positif.

Kompensasi neurohumoral (ekstrinsik) melibatkan dua hal utama mekanisme sistem saraf simpatis dan renin-angiotensin-aldosteron respons hormonal ditambah beberapa lainnya. Refleks baroreseptor tampaknya diatur ulang, dengan sensitivitas yang lebih rendah terhadap tekanan arteri, pada pasien dengan gagal jantung. Akibatnya, masukan sensorik baroreseptor ke pusat vasomotor berkurang bahkan pada tekanan normal aliran simpatis meningkat, dan aliran parasimpatis menurun. Peningkatan aliran simpatis menyebabkan takikardia, peningkatan kontraktilitas jantung, dan peningkatan tonus pembuluh darah. Tonus pembuluh darah selanjutnya ditingkatkan oleh angiotensin II dan endotelin, suatu vasokonstriktor kuat yang dilepaskan oleh sel endotel pembuluh darah. Vasokonstriksi meningkatkan afterload, yang selanjutnya mengurangi fraksi ejeksi dan curah jantung (Katzung, 2018).

Kinerja jantung ditentukan oleh empat faktor utama:

1. Preload: Ketika ukuran kinerja ventrikel kiri, seperti volume sekuncup atau kerja sekuncup, diplot sebagai fungsi dari tekanan pengisian ventrikel kiri atau panjang serat akhir diastolik, kurva yang dihasilkan adalah kurva fungsi ventrikel kiri. Tungkai menaik (tekanan pengisian <15 mm Hg) mewakili hubungan klasik Frank dan Starling yang dijelaskan dalam buku teks fisiologi. Performa stabil diperoleh di luar kisaran kurang lebih 15 mmHg. Preload yang lebih besar dari 20 hingga 25 mm Hg menyebabkan kongesti paru. Seperti disebutkan di atas, gagal jantung biasanya mengakibatkan peningkatan preload karena peningkatan volume darah dan tonus vena. (Katzung, 2018).

2. Afterload: Afterload adalah beban sistolik pada ventrikel kiri setelah kontraksi dimulai. Kepatuhan aorta merupakan faktor tambahan yang menentukan afterload. Kepatuhan aorta adalah kemampuan aorta untuk menahan tekanan sistolik dari ventrikel. Diketahui bahwa perubahan pada dinding aorta (baik pelebaran atau pengerasan) mengubah fleksibilitas aorta serta beban tambahan. Beberapa contoh kondisi medis yang dapat mengubah afterload adalah stenosis aorta dan hipertensi kronis. Keduanya diketahui menghambat ejeksi ventrikel, yang pada gilirannya dapat meningkatkan afterload. Impedansi aorta, atau tekanan aorta dibagi aliran aorta pada saat itu, merupakan cara yang akurat untuk mengukur afterload (Sirait, 2020).

3. Kontraktilitas: Gangguan kontraktilitas miokard dapat disebabkan oleh kelainan pada otot jantung maupun kelainan jantung yang dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain: infeksi jantung, infark miokard, penyakit jantung bawaan, penyakit katup jantung, serta peningkatan beban jantung (Yusuf et al., 2022).

4. Denyut jantung: Denyut jantung merupakan faktor utama yang menentukan curah jantung. Ketika fungsi jantung intrinsik menurun pada kegagalan dan volume sekuncup menurun, denyut jantung meningkat melalui aktivasi reseptor  $\beta$ -adrenergik simpatis sebagai mekanisme kompensasi utama yang mempertahankan curah jantung. Namun, takikardia membatasi waktu pengisian diastolik dan aliran koroner, sehingga memberikan tekanan yang lebih besar pada jantung. Oleh karena itu, obat untuk mengatasi bradikardia mungkin bermanfaat bagi pasien dengan detak jantung tinggi (Katzung, 2018).

## **2.8 Manifestasi Klinis Gagal Jantung**

Gejala klinis gagal jantung mencerminkan gangguan hemodinamik baru dan mekanisme kompensasi, antara lain : pernapasan cepat dan dangkal, takikardia, kelelahan saat minum atau makan, batuk dan mengi, muntah, berkeringat, ekstremitas dingin, kulit pucat/sianosis, mual dan penurunan kesadaran, penurunan nafsu makan, pelebaran vena jugularis, asites, pembengkakan hati, pembengkakan limpa, dan pembesaran jantung. Kategori klinis gagal jantung dibagi menjadi dua kategori : gagal jantung akut dan gagal jantung kronis. Gagal jantung akut terutama ditentukan oleh terjadinya dan tingkat keparahan gejala seperti pernapasan pendek dan cepat serta takikardia. Meskipun gejala-gejala ini memerlukan perhatian dan

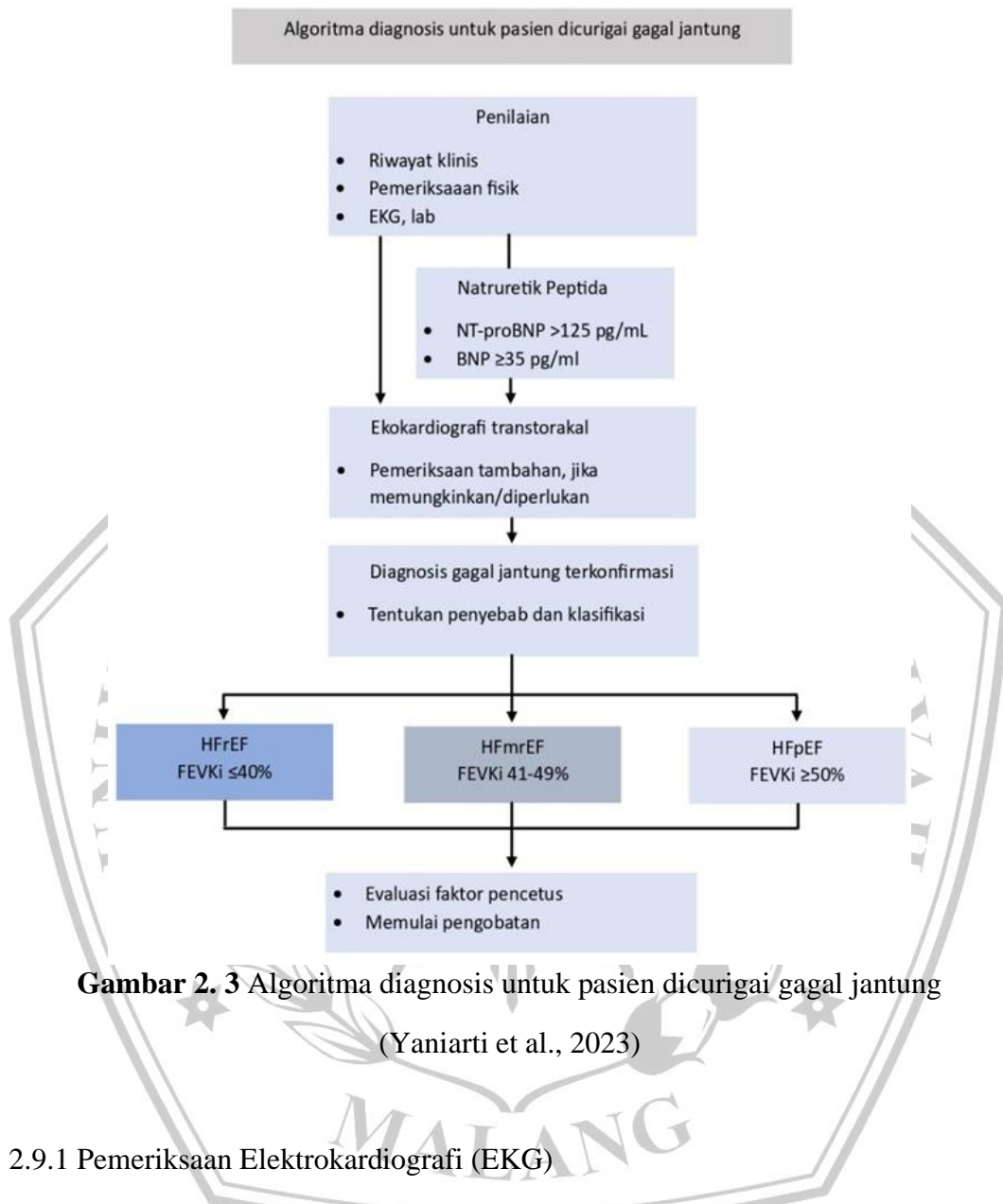
pengobatan segera, penting untuk mencegah perkembangan kerusakan miokard pada gagal jantung kronis (Utamayasa, 2019).

**Tabel 2. 3** Manifestasi Klinik Gagal Jantung

<b>Gejala</b>	
<b>Tipikal</b>	<b>Sedikit Tipikal</b>
Sesak nafas Ortopnea Dispnea nokturnal paroksismal Kelelahan, letih, butuh waktu lama untuk pulih setelah aktivitas fisik Kaki bengkak	Batuk di malam hari Mengi (nafas yang berbunyi) Perut kembung Nafsu makan menurun Konfusio (terutama di usia tua) Depresi Jantung berdebar Pusing Pingsan Bendopnea
<b>Tanda</b>	
<b>Lebih Spesifik</b>	<b>Sedikit Spesifik</b>
Peningkatan tekanan vena jugular Refluk hepatojugular Impuls jantung bergeser dari apeks ke lateral	Kenaikan berat badan (> 2kg/minggu) Penurunan berat badan Kaheksia Murmur jantung Edema perifer Respirasi cheyne stokes Hepatomegali Asites Ekstremitas dingin Oliguri Tekanan nadi sempit Krepitasi pulmonal Efusi pleura Takikardia Nadi irreguler Takipnea

(Puspita & Fadil, 2020)

## 2.9 Diagnosis dan Pemeriksaan Klinis



**Gambar 2. 3** Algoritma diagnosis untuk pasien dicurigai gagal jantung  
(Yaniarti et al., 2023)

### 2.9.1 Pemeriksaan Elektrokardiografi (EKG)

Elektrokardiogram merupakan pemeriksaan terpenting untuk menginterpretasikan irama jantung, kelainan sistem konduksi, mendeteksi iskemia miokard, dan mendeteksi kelainan bilik jantung termasuk hipertrofi ventrikel kiri (Nugraha & El Rasyid, 2020).

### 2.9.2 Pemeriksaan Roentgen Thoraks

Rontgen dada merupakan faktor penting dalam mendiagnosis gagal jantung. Rontgen dada dapat mendeteksi pembesaran jantung, kongesti paru, efusi pleura, dan mendeteksi penyakit paru-paru atau infeksi yang menyebabkan atau memperburuk sesak napas (Hersunarti et al., 2020).

Abnormalitas	Penyebab	Implikasi Klinis
Kardiomegali	Dilatasi ventrikel kiri, ventrikel kanan, atrium, efusi perikard	Ekokardiografi, Doppler
Hipertrofi ventrikel	Hipertensi, stenosis aorta, kardiomiopati hipertrofi	Ekokardiografi, doppler
Kongesti vena paru	Peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri	Mendukung diagnosis gagal jantung kiri
Edema interstisial	Peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri	Mendukung diagnosis gagal jantung kiri
Efusi pleura	Gagal jantung dengan peningkatan tekanan pengisian. Jika efusi bilateral, infeksi paru, pasca bedah/keganasan	Pikirkan etiologi non kardiak (jika efusi banyak)
Garis Kerley B	Peningkatan tekanan limfatik	Mitral stenosis/gagal jantung kronik
Area paru hiperlusens	Emboli paru atau emfisema	Pemeriksaan CT, Spirometri, ekokardiografi
Infeksi paru	Pneumonia sekunder akibat kongesti paru	Tatalaksana penyakit gagal jantung dan infeksi paru
Infiltrat paru	Penyakit sistemik	Pemeriksaan diagnostik lanjutan

**Gambar 2. 4** Abnormalitas foto toraks

(Hersunarti et al., 2020)

### 2.9.3 Pemeriksaan Ekokardiografi

Ekokardiografi merupakan metode pemeriksaan non-invasif yang aman dan umum digunakan untuk mendeteksi berbagai kelainan jantung, sistolik, dan diastolik. Pemeriksaan ekokardiografi berguna dalam banyak aspek penilaian parameter klinis, termasuk fraksi ejeksi (EF), volume dan fungsi dinding dan bilik jantung, hemodinamik, dan juga dapat membentuk mekanisme untuk menilai regurgitasi katup jantung (Surbakti & Lubis, 2023).

### 2.9.4 Pemeriksaan Laboratorium

Tergantung penyakit yang mendasari dan komplikasi yang timbul. Pemeriksaan rutin pada pasien suspek gagal jantung antara lain darah tepi lengkap (hemoglobin, sel darah putih, trombosit), elektrolit, kreatinin, laju filtrasi glomerulus (GFR), glukosa, tes fungsi hati, urinalisis, dan analisis lipid. Biomarker yang digunakan untuk mendiagnosis gagal jantung adalah natriuretic peptida. Natriuretic peptida adalah biomarker yang digunakan untuk mendiagnosis, menilai tingkat keparahan dan prognosis gagal jantung, dan mungkin untuk mengendalikan gagal jantung. Peptida natriuretik yang paling sering diukur adalah peptida natriuretik tipe B (BNP) dan peptida natriuretik tipe B-terminal pro-B (NT-proBNP). Pada kasus gagal jantung (onset non-akut), batas normal atas konsentrasi BNP adalah 35 hingga pg/mL dan untuk NT-proBNP adalah 125 pg/mL (Ariani et al., 2023).

**Tabel 2. 4** Pemeriksaan Laboratorium

<b>Pemeriksaan</b>	<b>Implikasi</b>
Darah Lengkap	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia, yang dapat menyebabkan atau memperburuk gagal jantung</li> <li>- Leukositosis akibat infeksi</li> </ul>
Elektrolit	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiponatremia akibat peningkatan volume cairan ekstraseluler</li> <li>- Hipokalemia dan hipokloremia akibat pemberian diuretik jangka panjang</li> <li>- Hiperkalemia akibat penurunan laju filtrasi glomerulus atau pelepasan kalium akibat gangguan perfusi ginjal dan jaringan</li> </ul>
Fungsi Renal	Gagal jantung kongestif melibatkan peningkatan kadar ureum darah dan peningkatan kadar ureum atau kreatinin darah.
Fungsi hati	<p>Gangguan fungsi hati akibat hepatomegali kongestif yang ditandai dengan peningkatan SGOT, SGPT, LDH, dan enzim hati lainnya</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperbilirubinemia akibat stasis vena hepatic akut</li> <li>- Peningkatan ALP dan PTT berkepanjangan</li> <li>- Terjadi gagal jantung jangka panjang dan Hipoalbuminemia akibat gangguan sintesis hati pada anak dengan status gizi buruk.</li> </ul>
Peptida natriuretik (NT-proBNP/BNP)	Kadar peptida natriuretik berkorelasi dengan tekanan intraventrikular dan klasifikasi Ross pada gagal jantung
CPK-MB, troponin I dan T	Proses iskemik atau miokarditis yang dapat menyebabkan gagal jantung
Laktat	<p>Penurunan perfusi jaringan dan/atau metabolisme akibat disfungsi hati sekunder.</p> <p>Berguna sebagai penanda serologis dalam memantau respons terapeutik.</p>
Fungsi tiroid	Terlalu banyak hormon tiroksin atau kelenjar tiroid tidak memproduksi cukup hormon tiroid dapat menyebabkan gagal jantung
Analisis gas darah	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoksemia pada gagal jantung ringan sampai sedang</li> <li>- Hipoksemia dan hipoksia berat pada gagal jantung berat</li> <li>- Hipokapnia dan penurunan kapasitas vital pada edema paru stadium awal akibat gangguan V/Q dan menyebabkan hiperkapnia dan asidosis respiratorik berhubungan dengan buruknya ventilasi.</li> </ul>

(Ferdinand &amp; Widyantari, 2023)



## 2.9.5 BNP Marker Jantung

**Tabel 2. 5** Biomarker dan kegunaannya pada gagal jantung

<b>Biomarker</b>	<b>Kegunaan klinis</b>
Peptida Natriuresis - BNP - Pro-BNP - NT-ProBNP	Diagnosis gagal jantung Evaluasi untuk pulang rawat jalan Prognosis untuk mortalitas dan rehospitalisasi Titirasi obat
HS-Troponin	Prognosis untuk mortalitas dan rehospitalisasi Prognosis untuk perubahan tanda gagal jantung
ST-2	Prognosis untuk mortalitas pemandu terapi yang potensial
Prokalsitonin	Eksklusi pneumonia pada gagal jantung akut Pemandu penggunaan antibiotik

## 1. Peptida Natriuretik

Peptida natriuretik dalam bentuk peptida natriuretik tipe B (BNP) dan N-terminal pro BNP (NT-proBNP) adalah hormon sirkulasi yang disintesis dan dilepaskan oleh miosit jantung sebagai respons terhadap perubahan volume dan tekanan ventrikel. Kadar peptida natriuretik plasma (NP) dapat digunakan untuk diagnosis, keputusan pengobatan atau pemulangan pasien, serta mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami dekomposisi. Konsentrasi NP plasma meningkat sebagai respons terhadap peningkatan tekanan dinding ventrikel. Peptida natriuretik memiliki waktu paruh yang panjang jadi apabila penurunan tekanan dinding ventrikel secara tiba-tiba maka tidak dapat segera menurunkan konsentrasi NP (Yaniarti et al., 2023).

**Tabel 2. 6** Nilai Batas Atas Peptida Natriuretik Untuk Inklusi Gagal Jantung

<b>Peptida Natriuretik</b>		
	<b>NT-proBNP</b>	<b>BNP</b>
<b>Akut</b>	>300 pg/mL	>100 pg/MI
<b>Kronis</b>	>125 pg/mL	>35 pg/mL

(Yaniarti et al., 2023)

## 2. HS-Troponin

Troponin adalah biomarker yang spesifik dan sangat sensitif pada nekrosis miokardium serta telah digunakan untuk mendiagnosis infark miokard akut. Troponin adalah protein yang ditemukan pada filamen tipis aparatus regulator otot bergaris. Troponin I (TnI) bekerja menghambat aktivasi ATPase aktomiosin. Ketersediaan tes high-sensitivity troponin I (hs-TnI) memungkinkan untuk mendeteksi sirkulasi TnI otot jantung dalam konsentrasi yang lebih rendah. Tes hs-TnI merupakan tes diagnostik yang mendeteksi kelainan jantung dengan kerusakan minimal pada otot jantung. (Iriana et al., 2019).

## 3. Suppressor of Tumorigenicity 2 (ST2)

ST2 (Suppression of tumorigenicity 2) adalah anggota dari keluarga reseptor interleukin (IL)-1 yang diekspresikan pada fibroblas dan kardiomyosit sebagai respons terhadap tekanan mekanis pada miokardium. ST2 mempunyai dua bentuk isoform, yaitu bentuk terikat membran (ST2L) dan bentuk larut (soluble ST2). ST2 adalah protein dalam darah yang berfungsi sebagai reseptor umpan untuk interleukin-33. ST2 distimulasi oleh kardiomyosit yang telah mengalami ketegangan parah sebagai respons terhadap tekanan mekanis dan kelebihan volume (Yulidia et al., 2019).

## 4. Prokalsitonin

Prokalsitonin adalah peptida dari 116 asam amino dan dikodekan oleh gen CALC 1 yang terletak di lengan pendek kromosom 11. Prokalsitonin dapat membedakan infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri ataupun virus. Dengan tidak adanya infeksi, prokalsitonin selanjutnya diubah menjadi kalsitonin yang aktif secara biologis dalam sel neuroendokrin C kelenjar tiroid. Waktu paruh prokalsitonin adalah 25-30 jam, terdeteksi dalam 2-4 jam, dan nilai maksimumnya 6-24 jam (Dewi, 2018).

Prokalsitonin dikenal sebagai prekursor kalsitonin, yang telah terbukti meningkat pada infeksi gram positif dan gram negatif. Beberapa mekanisme telah diusulkan untuk menjelaskan memburuknya gagal jantung dan aktivasi kaskade inflamasi yang menyebabkan stres hemodinamik sehari-hari. Dalam kondisi fisiologis normal, prokalsitonin dipecah menjadi kalsitonin dengan sangat sedikit prokalsitonin yang terdeteksi dalam serum. Nilai prokalsitonin berguna dalam

membedakan diagnosis pasien dengan dispnea akut dan dalam memandu terapi antibiotik dalam bentuk inisiasi dan penghentian terapi anti infeksi serta berharga dalam evaluasi pengobatan pada pasien ini. Prokalsitonin sangat sensitif dan dapat membantu menyingkirkan kemungkinan infeksi pada pasien gagal jantung (Ursila & Stukri, 2020).

## 2.10 Komplikasi Gagal Jantung

Pada penderita gagal jantung, komplikasi yang dapat terjadi antara lain:

- a. Edema paru akut akibat gagal jantung kiri
  - b. Serangan jantung
  - c. Gagal ventrikel kiri progresif, obstruksi akibat penurunan curah jantung, dan hipoperfusi jaringan organ vital (jantung dan otak)
  - d. Pergerakan pasien menyebabkan terbentuknya trombus dan kondisi peredaran darah dengan aktivitas trombotik yang dapat menyumbat pembuluh darah
  - e. Tamponade jantung dan efusi pericardial
  - f. Membran perikardial disusupi cairan. Perikardium dapat diregangkan hingga terisi cairan. Tamponade jantung dapat terjadi akibat penurunan curah jantung dan penurunan aliran balik darah vena ke jantung.
- (Ariani et al., 2023).

## 2.11 Respon Kompensasi

Respon kompensasi utama pada gagal jantung adalah hipertrofi miokard atau peningkatan ketebalan miokard. Hipertrofi meningkatkan jumlah sarkomer di sel jantung. Sarkomer dapat meningkat secara paralel atau berurutan tergantung pada sifat stres hemodinamik, yang menyebabkan gagal jantung. Respon kompensasi rangkaian ini awalnya mempunyai efek positif. Namun pada akhirnya, mekanisme kompensasi dapat menimbulkan gejala dan meningkatkan fungsi jantung. Hasil akhir dari kejadian ini adalah peningkatan stres miokard dan gagal jantung yang terus-menerus (Nurkhalis & Adista, 2020).

Pada penderita gagal jantung, beberapa mekanisme kompensasi terjadi secara alami untuk menjaga tekanan darah yang cukup untuk mensuplai organ vital dan mengatasi penurunan curah jantung. Kompensasi ini termasuk :

### 2.11.1 Mekanisme Neurohormonal

Untuk mengatasi gangguan metabolisme (jantung pusat/, perifer) setelah penurunan fungsi jantung atau peningkatan beban jantung, beberapa mekanisme kompensasi diaktifkan, khususnya aktivasi sistem saraf humoral humor (sistem renin-angiotensin). RAA, sistem simpatis-adrenergik) dan juga mekanisme adaptif pada tingkat seluler dan molekuler. Akibatnya, aliran neuromuskular simpatis meningkat pada HFrEF, HFmrEF, dan HFpEF. Katekolamin meningkat melalui aktivasi reseptor kalsium  $\beta$ -adrenergik intraseluler dan kontraktilitas. Namun dalam jangka panjang katekolamin juga meningkatkan kebutuhan oksigen miokard, menyebabkan aritmia yang mengancam jiwa dan aktivasi jalur sinyal hipertrofik dan kematian sel. Akibatnya adalah gangguan fungsi jantung dan berhubungan dengan hasil yang merugikan. Aktivasi neurohormonal permanen juga mempengaruhi ekspresi dan fungsi sel, misalnya timbulnya ketegangan (mekanisme Frank-Starling), pembangkitan gaya yang diinduksi frekuensi (efek Bowditch) dan interaksi sel interstitial dan struktural (hipertrofi, fibrosis), dan merupakan prediktor kematian akibat kegagalan jantung (Schwinger, 2021).

### 2.11.2 Mekanisme Frank Starling

Gagal jantung akibat berkurangnya volume ventrikel kiri menyebabkan berkurangnya volume sekuncup dibandingkan jantung normal. Penurunan volume sekuncup menyebabkan pengosongan ventrikel tidak adekuat dan akhirnya menyebabkan akumulasi volume darah yang lebih besar dari normal di ventrikel selama diastol. Mekanisme Frank Starling meningkatkan volume sekuncup, menunjukkan peningkatan volume ventrikel pada akhir diastol. Dengan peningkatan pengisian diastolik, miokardium akan lebih rileks, memfasilitasi filamen aktin dan miosin, dan dengan demikian meningkatkan tekanan selama kontraksi berikutnya, meningkatkan drainase ventrikel kiri dan meningkatkan denyut jantung. Jika gagal jantung parah, kontraktilitas menurun, curah jantung menurun, volume dan tekanan akhir diastolik (ditransmisikan ke vena pulmonalis, kapiler, dan atrium kiri) meningkat, sehingga mudah menyebabkan edema dan kongesti paru (Nurani, 2022)

### 2.11.3 Mekanisme Hipertrofi

Hipertrofi dan remodeling ventrikel kiri merupakan proses kompensasi penting yang terjadi sebagai respons terhadap beban hemodinamik. Pada gagal jantung, tekanan pada dinding jantung seringkali meningkat akibat dilatasi ventrikel kiri atau tekanan darah sistolik harus dinaikkan untuk mengatasi peningkatan afterload. Peningkatan ketegangan dinding yang berkepanjangan serta perubahan yang disebabkan oleh neurohormon dan sitokin merangsang perubahan matriks ekstraseluler dan perkembangan hipertrofi miokard. Peningkatan massa serat otot bertindak sebagai mekanisme kompensasi yang melawan peningkatan ketegangan pada dinding ventrikel dan mempertahankan kekuatan kontraktile. Namun, peningkatan kekakuan dinding hipertrofik menyebabkan tekanan diastolik lebih tinggi dari normal yang diteruskan ke pembuluh darah paru dan atrium kiri. Pola kompensasi hipertrofi dan remodeling berkembang tergantung pada paparan ventrikel terhadap kelebihan volume atau tekanan kronis pada ventrikel. Hipertrofi miokard akibat peningkatan tekanan diastolik menyebabkan peningkatan jumlah serial sarkomer dan peningkatan panjang miosit (volume berlebih menyebabkan hipertrofi eksentrik). Hipertrofi miokard akibat peningkatan tekanan sistolik dinding ventrikel menyebabkan peningkatan ukuran miosit dan penambahan sarkomer paralel, sehingga terjadi hipertrofi dinding ventrikel kiri (tekanan berlebih menyebabkan hipertrofi konsentris). Dalam keadaan ini, pertambahan ketebalan dinding tidak sebanding dengan perluasan ruang, sehingga tegangan pada dinding dapat dikurangi secara signifikan. Remodeling dan hipertrofi ventrikel kiri membantu mempertahankan kekuatan kontraktile dan mengurangi ketegangan dinding. Namun, pada akhirnya fungsi ventrikel dapat semakin terganggu dan bilik jantung dapat membesar melebihi ketebalan dindingnya. Dalam hal ini, tekanan hemodinamik yang diberikan pada otot kontraktile dapat memperparah gejala gagal jantung (Nurani, 2022).

## 2.12 Penatalaksanaan Gagal Jantung

### 2.12.1 TERAPI NON-FARMAKOLOGI

Pengobatan bagi penderita gagal jantung meliputi pengobatan non-obat dan pengobatan dengan obat-obatan. Tujuan terapi adalah untuk meringankan gejala,

memperlambat perkembangan penyakit, dan meningkatkan harapan. Perawatan non-farmakologis pada penderita gagal jantung merupakan salah satu bentuk perawatan diri. Manajemen perawatan diri didefinisikan sebagai tindakan yang bertujuan untuk menjaga stabilitas fisik, menghindari perilaku yang dapat memperburuk kondisi, dan mendeteksi secara dini gejala perburukan gagal jantung. Penatalaksanaan perawatan diri berupa kepatuhan pengobatan, pemantauan berat badan, pembatasan cairan, penurunan berat badan (Stadium C), pemantauan asupan nutrisi, dan olahraga (Nurkhalis & Adista, 2020).

### 2.12.2 TERAPI FARMAKOLOGI

Menurut PERKI 2023 terdapat rekomendasi tatalaksana farmakologi untuk pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah

**Tabel 2. 7** Rekomendasi tatalaksana farmakologis HFrEF

Rekomendasi	COR	LOE
ACE-I direkomendasikan untuk semua pasien gagal jantung HfrEF untuk mengurangi rawat ulang akibat perburukan gagal jantung, dan meningkatkan angka kesintasan pasien.	I	A
Penyekat- $\beta$ direkomendasikan untuk semua pasien gagal jantung HfrEF yang stabil untuk mengurangi perawatan rumah sakit karena perburukan gagal jantung, dan menurunkan mortalitas	I	A
MRA direkomendasikan untuk semua pasien gagal jantung HfrEF untuk mengurangi perawatan rumah sakit karena perburukan gagal jantung, dan meningkatkan angka kesintasan pasien.	I	A
ARNI direkomendasikan sebagai terapi substitusi pasien HFrEF yang telah mendapatkan ACE-I atau ARB untuk menurunkan angka perawatan berulang karena gagal jantung dan mortalitas	I	B
Dapagliflozin atau Empagliflozin direkomendasikan untuk semua pasien gagal jantung HfrEF untuk menurunkan angka rawat ulang akibat perburukan gagal jantung dan mortalitas	I	A
ARB direkomendasikan sebagai terapi substitusi pasien HFrEF dengan tanda dan gejala gagal jantung yang intoleran terhadap ACE-I maupun ARNI untuk menurunkan angka rawat ulang akibat perburukan gagal jantung dan mortalitas	I	B
Diuretik loop direkomendasikan pada HFrEF untuk menghilangkan kongesti	I	C
Ivabradine direkomendasikan pada HFrEF dengan tanda dan gejala gagal jantung, irama sinus dan laju jantung istirahat $\geq 70$ kali per menit walaupun telah mendapat BB dosis maksimal (dosis yang dapat ditoleransi pasien), ACE-I dan MRA untuk menurunkan angka rawat ulang akibat perburukan gagal jantung dan mortalitas kardiovaskular	IIa	B
Ivabradine direkomendasikan pada HFrEF dengan tanda dan gejala gagal jantung, irama sinus dan laju jantung istirahat $\geq 70$ kali per menit yang tidak dapat mentolerir atau kontraindikasi BB untuk menurunkan angka rawat ulang akibat perburukan gagal jantung dan mortalitas kardiovaskular. Pasien juga telah mendapatkan ACE-I dan MRA.	IIa	C

(Yaniarti et al., 2023)

**Tabel 2. 8** Rekomendasi tatalaksana terapi HFpEF menurut American Heart Association (AHA)

<b>Recommendations for HF With Preserved Ejection Fraction*</b> <b>Referenced studies that support the recommendations are</b> <b>summarized in the Online Data Supplements.</b>		
COR	LOE	Recommendations
<b>1</b>	<b>C-LD</b>	1. Patients with HFpEF and hypertension should have medication titrated to attain blood pressure targets in accordance with published clinical practice guidelines to prevent morbidity. <sup>1-3</sup>
<b>2a</b>	<b>B-R</b>	2. In patients with HFpEF, SGLT2i can be beneficial in decreasing HF hospitalizations and cardiovascular mortality. <sup>4</sup>
<b>2a</b>	<b>C-EO</b>	3. In patients with HFpEF, management of AF can be useful to improve symptoms.
<b>2b</b>	<b>B-R</b>	4. In selected patients with HFpEF, MRAs may be considered to decrease hospitalizations, particularly among patients with LVEF on the lower end of this spectrum. <sup>5-7</sup>
<b>2b</b>	<b>B-R</b>	5. In selected patients with HFpEF, the use of ARB may be considered to decrease hospitalizations, particularly among patients with LVEF on the lower end of this spectrum. <sup>8,9</sup>
<b>2b</b>	<b>B-R</b>	6. In selected patients with HFpEF, ARNi may be considered to decrease hospitalizations, particularly among patients with LVEF on the lower end of this spectrum. <sup>10,11</sup>
<b>3: No-Benefit</b>	<b>B-R</b>	7. In patients with HFpEF, routine use of nitrates or phosphodiesterase-5 inhibitors to increase activity or QOL is ineffective. <sup>12,13</sup>

(Heidenreich et al., 2022)

### 2.12.2.1 Diuretik

Diuretik dapat meringankan gejala gagal jantung dengan memperbaiki kongesti paru, efusi pleura, dan edema ekstremitas. Hal ini dapat terjadi dengan mengurangi preload dan mengurangi tekanan diastolik akhir ventrikel kiri. Terapi diuretik yang digunakan untuk mengurangi asupan cairan berlebih adalah pengobatan yang paling umum digunakan untuk meningkatkan fungsi kardiovaskular (L. P. Rahayu, 2020).

**Tabel 2. 9** Dosis Obat Diuretik dan Tiazid

Diuretik	Dosis awal (mg)	Dosis harian (mg)
<i>Diuretik loop</i>		
Furosemide	20 - 40	40 - 240
Bumetanide	0,5 - 1,0	1 - 5
Torasemide	5 - 10	10 - 20
<i>Tiazid</i>		
Hidrochlortiazide	25	12,5 - 100
Metolazone	2,5	2,5 - 10
Indapamide	2,5	2,5 - 5
<i>Diuretik hemat kalium</i>		
Spirololakton	(+ ACEI/ARB) 12,5 - 25 (- ACEI/ARB) 50	(+ ACEI/ARB) 50 (- ACEI/ARB) 100 - 200

### 2.12.2.2. ACE Inhibitor

ACE Inhibitor berguna dalam meningkatkan kontraktilitas, mengurangi beban jantung, dan menstabilkan hemodinamik. Inhibitor ACE dimulai dengan dosis rendah dan dapat ditingkatkan secara bertahap setiap dua minggu sampai dosis optimal tercapai dan stabilitas hemodinamik tercapai. Pengobatan pasien gagal jantung bertujuan untuk mengurangi remodeling miokard berdasarkan ACE Inhibitor. ACE Inhibitor untuk mencegah vasokonstriksi dan mengurangi perubahan struktural pada jantung. Terapi ACE Inhibitor bermanfaat dalam meningkatkan aliran darah ginjal dan mengurangi resistensi pembuluh darah (Aritonang, 2019).

**Tabel 2. 10** Dosis Obat ACE Inhibitor

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Captopril	6,25 (3x sehari)	50-100 (3x sehari)
Enalapril	2,5 (2x sehari)	10-20 (2x sehari)
Lisinopril	2,5-5 (1x sehari)	20-40 (1x sehari)
Ramipril	2,5 (1x sehari)	5 (2x sehari)
Perindopril	2 (1x sehari)	8 (1x sehari)



### 2.12.2.3 Obat ARB

Penggunaan penghambat reseptor angiotensin (ARB) juga akan menghambat sebagian besar efek negatif sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA). Mekanisme kerja ARB adalah dengan berikatan dengan reseptor angiotensin tipe I (ATI) yang terdapat pada otot polos pembuluh darah, kelenjar adrenal, dan jaringan lain (Nopitasari et al., 2020). Obat ARB dikontraindikasikan pada pasien dengan stenosis ginjal bilateral, konsentrasi kalium serum > 5,0 mmol/L, konsentrasi kreatinin serum > 2,5 mg/dL dan stenosis aorta berat. Selain itu, ARB tidak boleh diberikan kepada pasien yang menerima pengobatan bersamaan dengan ACE Inhibitor dan antagonis aldosteron (Nurkhalis & Adista, 2020).

**Tabel 2. 11 Dosis Obat ARB**

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Candesartan	4/8 (1x sehari)	32 (1x sehari)
Valsartan	40 (2x sehari)	160 (2x sehari)

### 2.12.2.4 Beta Blocker

Beta blocker bekerja dengan memblokir reseptor beta-adrenergik di banyak organ, termasuk jantung, pembuluh darah tepi, bronkus, pankreas, dan hati. Terapi beta-blocker dapat mengontrol detak jantung dan mencegah gejala penyakit arteri koroner stabil. Dalam kasus infark miokard, beta blocker dapat mengurangi risiko kematian dan detak jantung pada pasien dengan fibrilasi atrium sebesar 20-25% (Arfania et al., 2023).

**Tabel 2. 12 Dosis Obat Beta Blocker**

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Bisoprolol	1,25 (1x sehari)	10 (1x sehari)
Carvedilol	3,125 (2x sehari)	25 - 50 (2x sehari)
Metoprolol	12,5/25 (1x sehari)	200 (1x sehari)

### 2.12.2.5 Agonis Adosteron

Spironolakton dan eplerenon merupakan antagonis aldosteron yang bekerja dengan cara memblokir reseptor mineralokortikoid. Di ginjal, antagonis aldosteron menghambat reabsorpsi natrium dan ekskresi kalium. Oleh karena itu, antagonis aldosteron juga mempunyai efek diuretik. Di jantung, antagonis aldosteron merangsang remodeling dan disfungsi miokard, sehingga efek antagonis aldosteron ini mengurangi mortalitas dan morbiditas jantung. Antagonis aldosteron ini diindikasikan pada pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri 40% yang sudah menerima dosis optimal kombinasi beta-blocker, ACE Inhibitor, terapi diuretik hemat kalium atau suplementasi kalium dan kombinasi ACE Inhibitor dan ARB. Selain itu, antagonis aldosteron dikontraindikasikan pada pasien dengan konsentrasi kalium serum > 5,0 mmol/L dan konsentrasi kreatinin serum > 2,5 mg/dL. Efek samping yang terkait dengan penggunaan obat ini biasanya meliputi gangguan pencernaan, ruam kulit, dan hiperkalemia (Sukma Widiastuti, 2022).

**Tabel 2. 13** Dosis Obat Antagonis Adosteron

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Eplerenon	25 (1x sehari)	50 (1x sehari)
Spironolakton	25 (1x sehari)	25 - 50 (1x sehari)

### 2.13 Terapi Gagal Jantung

Sampai tahun 1980-an, terapi obat ditujukan untuk mengendalikan gejala, dengan diuretik dan digoksin sebagai pengobatan utama. Meskipun menghilangkan gejala gagal jantung tetap merupakan elemen penting dalam meningkatkan kualitas hidup pasien, pemahaman yang lebih mendalam terkait patofisiologi yang mendasarinya telah membawa kemajuan yang signifikan dalam pengobatan farmakologis gagal jantung. Dengan munculnya penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE Inhibitor),  $\beta$ -blocker, angiotensin II receptor blocker (ARB) dan mineralocorticoid receptor antagonis (MRA), perkembangan penyakit akan melambat dan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup menjadi sasaran pengobatan.

Terdapat konsensus bahwa semua pasien dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri harus diobati dengan ACE Inhibitor kecuali terdapat intoleransi atau

kontraindikasi. Basis bukti terapeutik dengan jelas menunjukkan bahwa penggunaan ACE Inhibitor pada pasien dengan gagal jantung akibat disfungsi sistolik ventrikel kiri menyebabkan perbaikan gejala dan penurunan angka kematian. Penggunaan ARB,  $\beta$ -blocker, antagonis reseptor mineralokortikoid, dan kombinasi hidralazin dan nitrat dalam pengobatan gagal jantung kronis juga mempunyai efek positif terhadap morbiditas dan mortalitas. Meskipun digoxin telah terbukti meningkatkan morbiditas dan mengurangi jumlah pasien yang dirawat di rumah sakit karena gagal jantung, pengaruhnya terhadap mortalitas belum diketahui (Whittlesea MRPharmS, 2019).

## 2.14 Tinjauan ACE Inhibitor

**Tabel 2. 14** Dosis Obat-Obat Golongan ACE Inhibitor

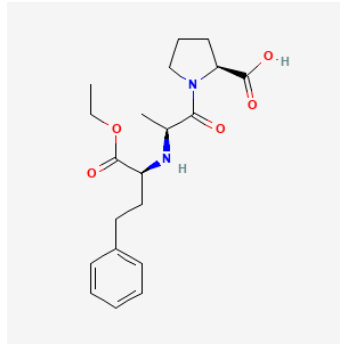
(Whittlesea MRPharmS, 2019).

Table 21.7 Vasodilators used in the treatment of heart failure				
	Dose	Frequency	Half-life (h)	Comment
<b>ACE inhibitors</b>				
Captopril	Target: 50 mg Start: 6.25 mg	Three times daily	8	First-dose hypotension may occur. May worsen renal failure. Adjust dose in renal failure. Hypokalaemia, cough, taste disturbance and hypersensitivity may occur, particularly with captopril. ACE inhibitors have been shown to improve survival, with starting and target dose for those agents used in clinical trials highlighted.
Enalapril	Target: 10-20 mg Start: 2.5 mg	Twice daily	11	
Fosinopril	Target: 40 mg Start: 10 mg	Once daily	11-14	
Lisinopril	Target: 20-35 mg Start: 2.5-5 mg	Once daily	12	
Perindopril	Target: 4 mg Start: 2 mg	Once daily	25	
Quinapril	Target: 10-20 mg Start: 2.5 mg	Once daily (or divided dose)	2-3	
Ramipril	Target: 10 mg Start: 2.5 mg	Once daily (or divided dose)	13-17	
Trandolapril	Target: 4 mg Start: 0.5 mg	Once daily	16-24	

### 2.14.1 Captopril

Captopril adalah salah satu kelompok ACE Inhibitor yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, sehingga ginjal mengeluarkan natrium dan kalium, menurunkan tekanan darah dan mengurangi beban pada jantung (preload dan afterload) (Mayasari, 2020).

- Struktur Kimia



**Gambar 2. 5** Struktur Kimia Captopril

- Indikasi :

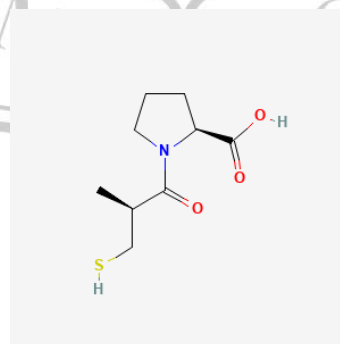
1. Hipertensi esensial (ringan sampai sedang) dan hipertensi berat.
2. Hipertensi berhubungan dengan gangguan ginjal (hipertensi ginjal).
3. Nefropati diabetik dan albuminuria.
4. Gagal jantung (Gagal jantung kongestif).
5. Pasca infark miokard
6. Pengobatan nefropati skleroderma (Sandjaja, 2018).

- Kontraindikasi : Hipersensitivitas pada wanita hamil, wanita menyusui, gagal ginjal, stenosis aoretic (Wasilah et al., 2022).

#### 2.14.2 Enalapril

Enalapril adalah obat yang digunakan dalam pengelolaan hipertensi dan gagal jantung kongestif. Enalapril adalah penghambat enzim pengubah angiotensin (Faruqi & Jain, 2022).

- Struktur kimia



**Gambar 2. 6** Struktur Kimia Enalapril

- Indikasi :

Indikasi label terpenting untuk enalapril adalah gagal jantung dan hipertensi kronis. Dokter meresepkan enalapril untuk gagal jantung kongestif bergejala dan tanpa gejala untuk mengurangi angka kematian dan kesakitan. Ini juga digunakan untuk mengobati keadaan darurat hipertensi dan keadaan darurat hipertensi (Faruqi & Jain, 2022).

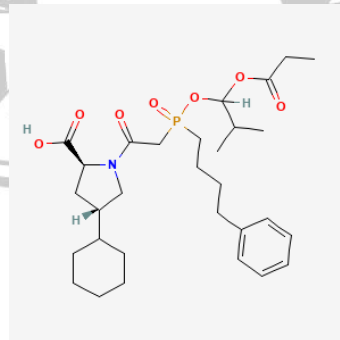
- Kontraindikasi :

1. Angioedema idiopatik, Angioedema herediter, riwayat angioedema yang berhubungan dengan ACE Inhibitor
2. Riwayat reaksi hipersensitivitas saat menggunakan ACE Inhibitor
3. Kehamilan dan menyusui Dokter Dokter harus menghindari penggunaan enalapril atau, jika perlu, gunakan dengan hati-hati dalam pasien dengan stenosis aorta, infark miokard, stroke, kardiomiopati hipertrofik, penyakit pembuluh darah kolagen (misalnya SLE), stenosis arteri ginjal, dan gangguan ginjal (Faruqi & Jain, 2022).

### 2.14.3 Fosinopril

Fosinopril adalah prodrug fosinoprilat yang secara kompetitif menghambat ACE mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Penurunan kadar angiotensin II menyebabkan peningkatan aktivitas renin plasma, penurunan vasokonstriksi, dan penurunan sekresi aldosteron (Alessi et al., 2024).

- Struktur Kimia



**Gambar 2. 7** Struktur Kimia Fosinopril

- Indikasi : Fosinopril mendapat persetujuan dari Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) untuk mengobati hipertensi dan gagal jantung. Penghambat ACE lain yang disetujui di Amerika Serikat termasuk kaptopril, enalapril, lisinopril, benazepril, quinapril, ramipril, moexipril, fosinopril, dan trandolapril. Fosinopril sering diresepkan untuk pasien hipertensi (<140/90 mm Hg untuk pasien tanpa komplikasi dan <130/80 mm Hg untuk pasien dengan diabetes atau penyakit ginjal kronis). Fosinopril yang diminum sekali sehari telah terbukti memperbaiki tanda dan gejala gagal jantung (HF) dan mengurangi rawat inap akibat memburuknya gagal jantung (Alessi et al., 2024).

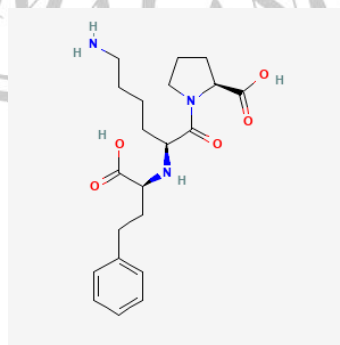
- Kontraindikasi : Dalam kasus gagal hati, dokter harus menghindari penggunaan ACE Inhibitor. Selain itu, pasien yang mengalami efek samping kerusakan hati akut akibat fosinopril harus membatasi penggunaan ACE Inhibitor lain untuk menghindari cedera lebih lanjut.

Pada pasien diabetes, fosinopril tidak boleh digunakan dengan aliskiren, karena aliskiren dapat meningkatkan efek hipotensi, hiperkalemia, dan nefrotoksik dari fosinopril (Alessi et al., 2024).

#### 2.14.4 Lisinopril

Lisinopril adalah penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE) yang kompetitif dan mencegah konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriktor yang kuat. Lisinopril memiliki beberapa ciri utama yang membedakannya dengan enalapril dan captopril; 1) mempunyai waktu paruh yang panjang, 2) bersifat hidrofilik, dan 3) tidak diuraikan oleh hati (Lopez et al., 2023).

- Struktur Kimia



**Gambar 2. 8** Struktur Kimia Lisinopril

- Indikasi : Indikasi yang disetujui FDA :

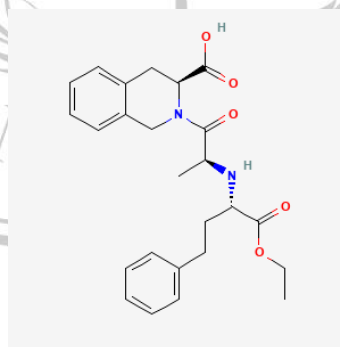
1. Lisinopril disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) untuk pengobatan hipertensi pada pasien dewasa dan anak-anak berusia 6 tahun ke atas.
2. Terapi tambahan pada pengobatan gagal jantung.
3. Rekomendasi pengobatan infark miokard elevasi segmen ST (STEMI) dalam waktu 24 jam pada pasien dengan hemodinamik stabil untuk meningkatkan kelangsungan hidup (Lopez et al., 2023).

- Kontraindikasi : Lisinopril dikontraindikasikan pada pasien dengan hiperkalemia, riwayat angioedema, gangguan ginjal terkait penggunaan lisinopril sebelumnya, stenosis arteri ginjal bilateral, penggunaan bersamaan dengan aliskiren pada pasien diabetes mellitus, dan jika penggunaan bersamaan dengan inhibitor neprilysin atau dalam waktu 36 jam setelah mengkonsomsinya (Lopez et al., 2023).

#### 2.14.5 Quinapril

Quinapril adalah obat yang digunakan untuk mengobati hipertensi, faktor risiko utama penyakit jantung koroner. Para peneliti menetapkan bahwa quinapril memiliki tingkat efek samping yang lebih rendah dibandingkan inhibitor ACE lainnya seperti captopril dan enalapril, serta chlorthalidone diuretik thiazide (Tandan & Cassagnol, 2022).

- Struktur Kimia



**Gambar 2. 9** Struktur Kimia Quinapril

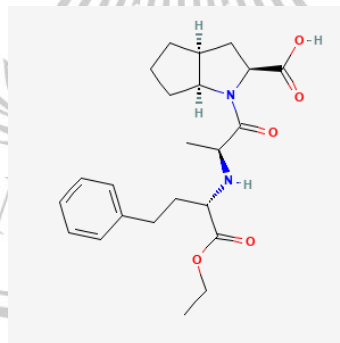
- Indikasi : Pada tahun 1989 quinapril disetujui oleh FDA untuk pengobatan hipertensi (Tandan & Cassagnol, 2022).

- Kontraindikasi : Penghambat ACE, termasuk quinapril dikontraindikasikan selama kehamilan karena bekerja melawan RAAS, yang penting untuk perkembangan ginjal janin. Kemungkinan komplikasi penggunaan quinapril selama kehamilan mungkin termasuk, namun tidak terbatas pada, hipoplasia paru janin, gagal ginjal janin/hipoplasia, oligohidramnion, hipoplasia tulang, hipotensi dan kematian. Quinapril juga dikontraindikasikan pada pasien dengan hiperkalemia, riwayat atau angioedema saat ini (terlepas dari penggunaan ACE Inhibitor), stenosis arteri ginjal bilateral, cedera ginjal akut yang menyebabkan gagal ginjal dengan penggunaan ACE Inhibitor sebelumnya dan penggunaan aliskiren dalam 36 jam terakhir (Tandan & Cassagnol, 2022).

#### 2.14.6 Ramipril

Ramipril adalah penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE) dan digunakan untuk berbagai indikasi, termasuk hipertensi dan mencegah perkembangan gagal jantung setelah infark miokard (MI). Ramipril juga digunakan untuk mengurangi risiko infark miokard, stroke, dan kematian pada pasien berusia di atas 55 tahun yang berisiko tinggi terkena penyakit aterosklerotik dan kejadian kardiovaskular serius (Chauhan et al., 2023).

##### - Struktur Kimia



**Gambar 2. 10** Struktur Kimia Ramipril

- Indikasi : Pada gagal jantung, ramipril digunakan untuk mencegah perkembangan gagal jantung tanpa gejala dengan penurunan fraksi ejeksi (HFrEF) setelah infark miokard (MI). Biasanya, ramipril dosis rendah dimulai dalam beberapa jam setelah konfirmasi infark miokard. Untuk risiko kardiovaskular: Ramipril diresepkan untuk



mengurangi risiko infark miokard, stroke, dan kematian pada pasien berusia di atas 55 tahun yang berisiko tinggi terkena penyakit aterosklerotik dan kejadian kardiovaskular yang merugikan (Chauhan et al., 2023).

- Kontraindikasi :

1. Hipersensitivitas: Ramipril harus dihindari pada pasien yang diketahui hipersensitif terhadap obat, penghambat ACE lain atau komponen formulasi apa pun karena ini merupakan kontraindikasi utama.
2. Angioedema: Ramipril tidak boleh digunakan pada pasien dengan riwayat angioedema hereditas atau idiopatik atau pada mereka yang mengalami angioedema setelah mengonsumsi ACE Inhibitor.
3. Hiperkalemia: Aldosteron memainkan peran penting dalam ekskresi kalium ginjal. Kadar aldosteron yang rendah dapat menyebabkan hiperkalemia. Karena efek ramipril pada produksi aldosteron, pengobatan harus dihentikan atau dihentikan pada pasien yang mengalami hiperkalemia, yang didefinisikan sebagai konsentrasi kalium lebih besar dari 5 mEq/L.
4. Hiponatremia: Angiotensin II merangsang peningkatan pelepasan aldosteron dari kelenjar adrenal sehingga menyebabkan reabsorpsi natrium dan air di ginjal. Tanpa angiotensin II, produksi aldosteron berkurang, yang dapat memperburuk hiponatremia. Oleh karena itu, pada pasien yang sudah mengalami hiponatremia, penggunaan ramipril atau penghambat ACE lainnya dapat memperburuk keadaan.
5. Kehamilan
6. Penggunaan ramipril bersamaan dengan aliskiren atau inhibitor neprilysin (sacubitril) (Chauhan et al., 2023).

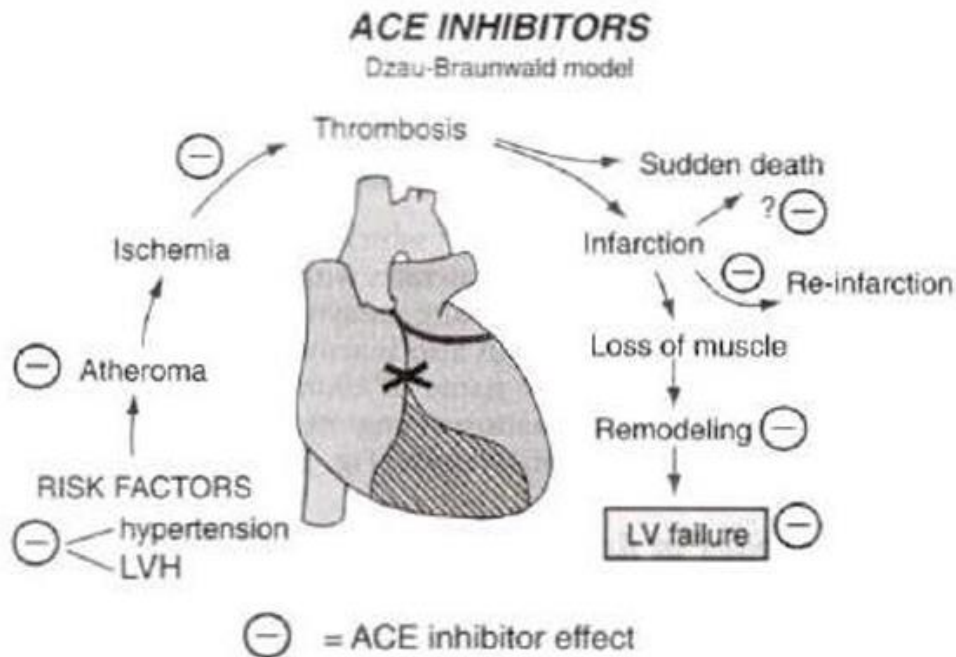
## **2.15 Farmakologi Obat ACE Inhibitor**

Saat meresepkan ACE Inhibitor, penting untuk memastikan dosis awal yang rendah dan peningkatan bertahap, dengan memperhatikan fungsi ginjal dan keseimbangan elektrolit. Dosis harus ditingkatkan untuk mencapai dosis target yang terkait dengan manfaat jangka panjang yang ditunjukkan dalam uji klinis atau (jika hal ini tidak memungkinkan) dosis maksimum yang dapat ditoleransi. ACE Inhibitor selalu ditoleransi dengan baik dengan sebagian besar pasien. ACE Inhibitor telah terbukti dapat meningkatkan kualitas hidup dan kelangsungan hidup

pasien dengan disfungsi sistolik ringan hingga berat (Whittlesea MRPharmS, 2019).

Penggunaan ACE Inhibitor yang paling terasa yaitu dapat menyebabkan hipotensi setelah dosis pertama dan terkadang parah. Pasien yang berisiko termasuk mereka yang sudah mengonsumsi loop diuretik dosis tinggi, mereka yang tidak dapat menghentikan atau mengurangi diuretik sebelumnya, dan mereka yang memiliki volume cairan sirkulasi rendah (karena dehidrasi) dan sistem renin-angiotensin teraktivasi. Hipotensi juga dapat terjadi jika dosisnya terlalu tinggi atau dosisnya ditingkatkan terlalu cepat setelah memulai pengobatan ACE Inhibitor berpotensi berbahaya pada pasien dengan penyakit ginjal yang sudah ada sebelumnya karena blokade sistem renin-angiotensin dapat mengakibatkan gangguan fungsi ginjal yang reversibel. Secara khusus, ACE Inhibitor dikontraindikasikan pada pasien dengan stenosis arteri ginjal bilateral, ketika sistem renin-angiotensin sangat diaktifkan untuk mempertahankan perfusi ginjal. Karena sebagian besar ACE Inhibitor atau metabolit aktifnya bergantung pada eliminasi ginjal, risiko toksisitas terkait bentuk sediaan lainnya juga meningkat dengan adanya gangguan ginjal. Fosinopril, yang sebagian diekskresikan melalui metabolisme, mungkin merupakan obat pilihan pada pasien dengan gangguan ginjal. ACE Inhibitor juga dikontraindikasikan pada pasien dengan stenosis aorta berat karena penggunaannya dapat menyebabkan penurunan curah jantung yang signifikan akibat penurunan tekanan ventrikel kiri yang menyakitkan (Whittlesea MRPharmS, 2019).

## 2.16 Farmakodinamik



**Gambar 2. 11** Peranan ACE Inhibitor dalam penyakit kardiovaskular  
(Pintaningrum et al., 2023)

ACE Inhibitor diindikasikan sebagai pengobatan awal untuk semua tingkatan gagal jantung akibat disfungsi sistolik ventrikel kiri, termasuk pada pasien tanpa gejala. Bahan aktif ini bekerja dengan cara menurunkan preload dan afterload jantung sehingga meningkatkan curah jantung. ACE Inhibitor bekerja pada sistem renin-angiotensin-aldosteron dan mengurangi afterload dengan menghambat produksi angiotensin II, suatu vasokonstriktor kuat, dalam sistem arteri. Obat ini juga mempunyai efek tidak langsung terhadap retensi natrium dan air dengan cara menghambat pelepasan aldosteron dan vasopresin, sehingga mengurangi kongesti dan preload vena (Whittlesea MRPharmS, 2019).

Aktivitas ACE terutama ditemukan di endotel pembuluh darah paru dan dapat terjadi di semua lapisan pembuluh darah, termasuk arteri koroner. Angiotensin-I berasal dari hati, angiotensinogen, dan dipengaruhi oleh enzim renin, suatu protease yang terbentuk di sel juxtaglomerular. Renin dilepaskan selama

gangguan aliran darah ginjal seperti iskemia atau hipotensi, pembuangan garam atau diuresis natrium, dan stimulasi  $\beta$ -adrenergik.

ACE Inhibitor mempunyai efek tidak langsung dalam pencegahan primer hipertensi dan pengurangan hipertrofi ventrikel kiri (LVH). ACE Inhibitor juga secara tidak langsung melindungi pembuluh darah melalui efek antihipertensinya dan secara tidak langsung menghambat aterosklerosis karotis dan pembentukan trombus serta digunakan pada awal infark miokard, untuk memperbaiki angka kematian pada pasien berisiko tinggi. ACE Inhibitor juga dapat mencegah kematian mendadak setelah serangan jantung berkat efek antiaritmianya. Dengan mengurangi tekanan dinding, ACE Inhibitor berguna untuk remodeling pasca infark dan mengurangi kejadian kegagalan ventrikel kiri. Konsep perubahan berurutan yang menyebabkan rantai kejadian faktor risiko gagal ventrikel kiri didasarkan pada Dzau dan Braunwald pada Gambar 2.11 (Pintaningrum et al., 2023).

### **2.17 Farmakokinetik ACE Inhibitor**

ACE Inhibitor memiliki struktur kimia yang berbeda berdasarkan pengikatan kimia, potensi, bioavailabilitas, waktu paruh plasma, rute eliminasi, distribusi dan pengikatan jaringan dan diberikan dalam bentuk metabolit aktif atau tidak aktif. ACE Inhibitor diklasifikasikan menjadi tiga kelompok berdasarkan struktur kimianya: Obat yang mengandung gugus sulfhidril (Captopril dan analognya), obat yang mengandung karboksilidipeptida (enalapril dan analognya) dan obat fosfor seperti fosinopril. Kebanyakan dari mereka adalah prodrug (Wijaya, 2023)


Kelompok kedua berisi pro-drug yang baru memberikan efek setelah dimetabolisme di hati, yaitu enalapril (tipe II). Kelompok ketiga, lisinopril, adalah obat yang larut dalam air dan tidak dimetabolisme, tidak masuk ke jaringan dan diekskresikan tidak berubah oleh ginjal (tipe III). Selain captopril, sebagian besar ACE Inhibitor lainnya mengandung gugus karboksil.



Kebanyakan ACE Inhibitor tersedia sebagai obat tidak aktif sebelum dimetabolisme di hati. Bentuk ini meningkatkan bioavailabilitas oral dibandingkan dengan bentuk aktifnya. Mekanisme kerja ACE Inhibitor terletak pada endotel pembuluh darah, baik larut dalam lemak atau tidak. Menurut penelitian HOPE dan

EUROPA, ramipril dan perindopril merupakan obat dengan efek kardioprotektif yang besar dan larut dalam lemak sehingga dapat menembus ke dalam sel miokard.

Efek samping dari penggunaan ACE Inhibitor sangat bervariasi, antara lain ruam, proteinuria, dispnea ringan terutama pada penderita asma, reaksi anafilaksis. Pada anak-anak, ACE Inhibitor dapat mempengaruhi sistem hematopoietik, sehingga mengubah morfologi granulosit (Pintaningrum et al., 2023).

**Tabel 2. 15** Farmakodinamik dan Farmakokinetik Obat ACE Inhibitor

Obat ACE Inhibitor	Farmakokinetik	Farmakodinamik
<p data-bbox="384 752 576 786">Ramipril Tablet</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="679 752 999 1032">- Ramipril diabsorpsi lebih dari 55% pada dosis oral dan bioavailabilitasnya tidak dipengaruhi oleh makanan</li> <li data-bbox="679 1055 999 1491">- Setelah diabsorpsi, ramipril mengalami deesterifikasi menjadi metabolit aktif yaitu ramiprilat. Konsentrasi puncak ramipril dan ramiprilat dalam plasma dicapai setelah sekitar 1 hingga 3 jam.</li> <li data-bbox="679 1514 999 1939">- Ramipril, ramiprilat dan metabolitnya terutama diekskresikan oleh ginjal. Sekitar 60% dosis oral tunggal ramipril ditemukan dalam urin, 40% ditemukan di feses termasuk ekskresi melalui empedu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="1035 752 1355 1491">- Ramipril adalah penghambat angiotensin converting enzyme (ACE) generasi kedua. Metabolit aktifnya, ramiprilat, berikatan secara kompetitif dengan ACE yang pada awalnya membentuk suatu kompleks enzim-inhibitor yang kemudian mengalami isomerisasi yang menyebabkan penyumbatan menyeluruh.</li> <li data-bbox="1035 1514 1355 1998">- Ramipril menghambat pembentukan angiotensin II menyebabkan:               <ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="1059 1659 1331 1738">1. Penurunan retensi vascular</li> <li data-bbox="1059 1760 1331 1839">2. Penurunan retensi natrium dan air</li> <li data-bbox="1059 1861 1331 1998">3. Penurunan efek trophic dan angiotensin II pada</li> </ol> </li> </ul>

		jantung dan pembuluh darah.
<p>Captopril Tablet</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bioavailabilitas 60-65%, diturunkan oleh makanan</li> <li>- Ikatan protein plasma 30%, <math>T_{1/2}</math> 2,2 jam, ekskresi melalui urin 40%</li> </ul>	<p>Captopril menghambat Angiotensin-converting Enzyme (ACE), kininase II, dan <i>peptidyl peptidase</i>, menyebabkan penurunan kadar angiotensin II dan aldosteron dalam darah, sekaligus meningkatkan vasodilator endokrin golongan Kinin (bradikinin).</p>
<p>Lisinopril Tablet</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bioavailabilitas 30-50%, tidak dipengaruhi oleh makanan</li> <li>- Tidak terikat protein plasma, <math>T_{1/2}</math> 12 jam, ekskresi melalui urin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efek positif dari penggunaan lisinopril pada pasien hipertensi dan gagal jantung dicapai dengan menghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron.</li> <li>- Penghambatan ACE juga mengurangi angiotensin pada plasma sehingga mengurangi aktivitas vasoaktif dan sekresi aldosteron. Penurunan sekresi aldosteron dapat menyebabkan sedikit peningkatan konsentrasi kalium dalam serum.</li> </ul>

(Mayangsari & Lestari, 2019)