

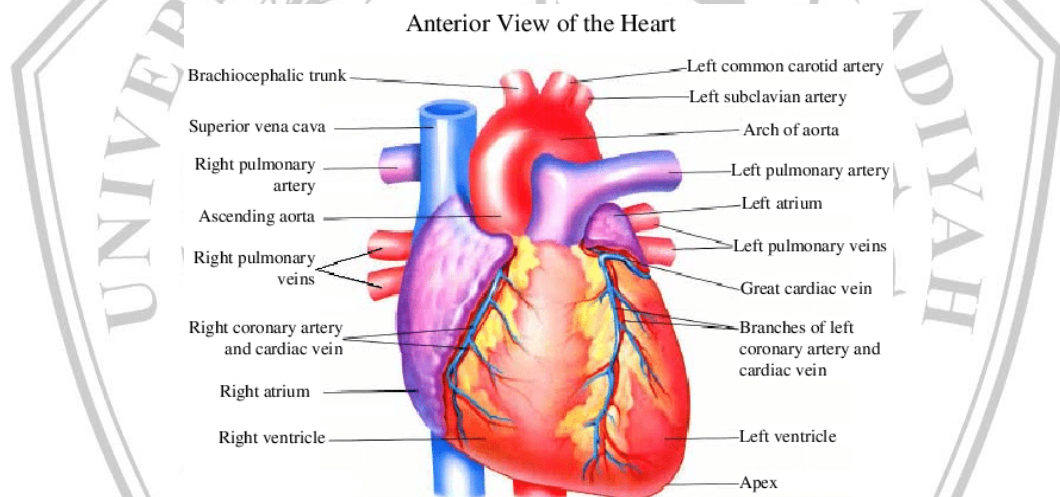
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Jantung

2.1.1. Anatomi dan Fisiologi Jantung

Jantung merupakan organ vital dengan struktur miokardial berongga seukuran kepalan tangan yang terletak di rongga tengah dada, tepat di sebelah kiri tulang dada. Tugas utamanya adalah memompa darah melalui pembuluh darah melalui kontraksi ritmis berulang. Sebagian besar struktur jantung sama pada individu yang sehat. Namun, beberapa variasi memang terjadi. Jantung tersusun lebih horizontal di dada pada individu yang pendek dan gemuk, sementara lebih vertikal pada orang yang tinggi dan kurus. Jantung seorang atlet mungkin secara fisik lebih besar (Rehman dan Rehman., 2023).



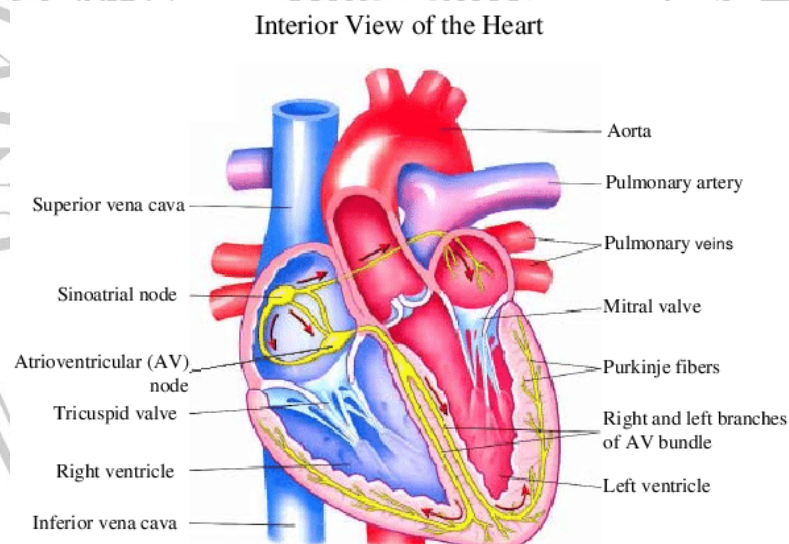
Gambar 2. 1. Penampakan Anterior Jantung (Zhuang, 2010)

Batas-batas jantung ditentukan oleh berbagai struktur anatomi. Di sisi kanan, terdapat vena cava superior (VCS), atrium kanan, dan vena cava inferior (VCI). Di sisi kiri, batasnya adalah ujung ventrikel kiri. Bagian anterior mencakup atrium kanan, ventrikel kanan, dan sebagian kecil ventrikel kiri. Bagian posterior terdiri dari atrium kiri dan empat vena pulmonalis. Bagian inferior adalah ventrikel kanan yang membentang hampir horizontal sepanjang diafragma hingga apeks jantung. Bagian superior diwakili oleh apeks atrium kiri.

Ruang – Ruang Jantung

Jantung manusia memiliki empat ruang utama dengan dua pompa (kanan dan kiri) yang mengalirkan darah ke sirkulasi sistemik dan paru-paru. Masing-masing pompa terdiri dari satu atrium dan satu ventrikel, yaitu atrium dan ventrikel kiri, serta atrium dan ventrikel kanan. Pompa kanan mengatur sirkulasi ke paru-paru, sedangkan pompa kiri mengatur sirkulasi ke seluruh tubuh secara sistemik. Kedua sirkulasi ini terus beroperasi tanpa henti.

Sementara itu, jantung juga memiliki empat katup yaitu trikuspid, pulmonal, mitral, dan aorta, yang mencegah aliran balik antara empat ruang jantung dan mempertahankan gradien tekanan yang diperlukan untuk sirkulasi hemodinamik yang penting bagi kehidupan. Lipatan, juga dikenal sebagai daun katup, berfungsi sebagai kanal masuk untuk darah yang masuk ke ventrikel dan kanal keluar untuk darah yang meninggalkan ventrikel. Katup normal memiliki tiga lipatan (daun katup), kecuali katup mitral yang hanya memiliki dua lipatan.



Gambar 2. 2. Penampakan Interior Jantung (Zhuang, 2010)

Atrium atau serambi memiliki struktur seperti kubus dengan tonjolan berbentuk telinga yang disebut apendiks atrium atau sebelumnya diketahui sebagai *auricle*. Pada atrium terdapat sinus venarum (bagian halus) dan otot pektinat (bagian berotot kasar). Atrium juga memiliki dinding yang lebih tipis dibandingkan ventrikel karena hanya bertugas menerima darah. Sementara itu, ventrikel atau dikenal sebagai bilik memiliki 2 ruang besar di bagian bawah jantung dengan

dinding otot yang tebal dan menghasilkan tekanan darah lebih tinggi. Hal ini karena beban fisiologis yang besar karena mengharuskannya memompa ke seluruh tubuh dan paru-paru. Dinding bawahnya dibentuk oleh septum ventrikel yang menonjol ke ventrikel kanan sehingga potongan melintang rongga memperlihatkan garis semilunar.

1. Atrium Kanan

Serambi kanan (atrium dextra) bertugas menerima serta menampung darah terdeoksigenasi (tidak mengandung oksigen / CO₂) dari seluruh tubuh melalui vena cava superior dan inferior. Selanjutnya, katup trikuspid akan membuka dan mengalirkan darah ke ventrikel kanan. Katup ini berfungsi untuk mencegah refluks darah ke atrium kanan selama kontraksi ventrikel. Pada atrium kanan juga terdapat nodus sinoatrial (SA) yang berfungsi sebagai pemacu jantung.

2. Ventrikel Kanan

Bilik kanan (dextra) berbentuk segitiga memanjang dari katup trikuspid hingga dekat apeks jantung. Setelah katup trikuspid menutup, darah mengalir dari ventrikel kanan melalui katup pulmonalis, lalu memompanya ke paru-paru melalui arteri pulmonalis. Katup pulmonalis akan menutup saat ventrikel kanan berkontraksi (sistolik/ memompa darah) dan terbuka saat relaksasi (diastolik/ terisi darah).

3. Atrium Kiri

Serambi kiri (atrium sinistra) bertugas menerima darah beroksigen dari vena pulmonalis kiri dan kanan, yang dipompa ke ventrikel kiri melalui katup mitral/biskupid. Katup ini juga memiliki fungsi yang sama dengan trikuspid yaitu akan menutup saat ventrikel berkontraksi. Apendiks atrium kiri (LAA) diketahui dapat membantu mengatur volume darah melalui pelepasan peptida natriuretik, yaitu ANP (*Atrial Natriuretic Peptide*) dan BNP (*Brain Natriuretic Peptide*), yang dilepaskan ke sinus koroner dan masuk ke sirkulasi darah. Peptida ini berfungsi sebagai pengatur keseimbangan cairan dan tekanan darah dengan meningkatkan ekskresi Na dari ginjal.

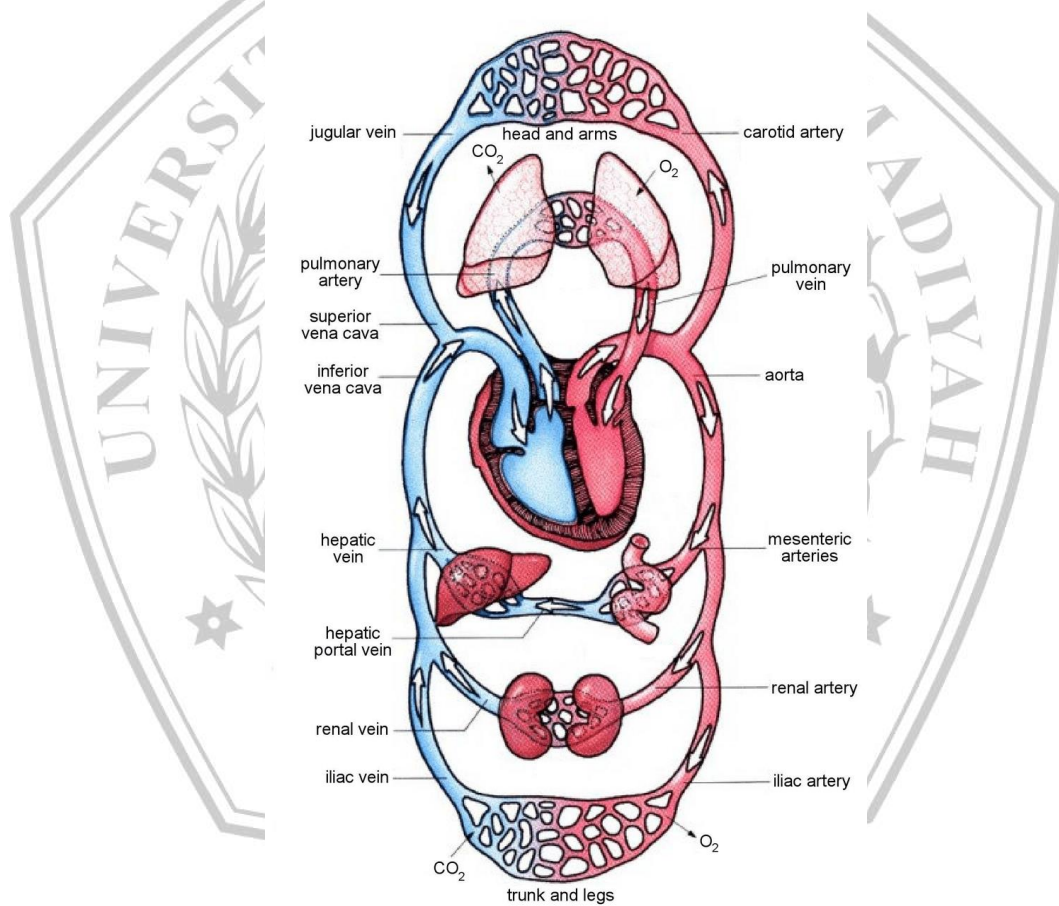
4. Ventrikel Kiri

Bilik kiri (sinistra) berbentuk lebih panjang dan kerucut dari bilik kanan. Puncak jantung dan sebagian besar diafragma jantung terbentuk di ventrikel

kiri. Bilik kiri bertugas memompa darah beroksigen melalui katup aorta dan mengalirkannya ke seluruh tubuh. Karena itu, ia memiliki dinding otot tiga kali lebih tebal untuk menahan tekanan tinggi saat pengaliran darah.

Sirkulasi Darah

Pada janin, jantung berevolusi dari dua tabung endokardium yang menyatu, melingkar, dan bersekat untuk membentuk struktur jantung. Selama tahap intrauterin, sekat antara dua atrium terbuka, dan saluran menghubungkan arteri pulmonalis ke aorta, sehingga secara efektif melewati sirkulasi paru karena paru belum berfungsi. Segera setelah lahir, kedua sambungan ini menutup, membentuk sirkulasi paru dan sistemik yang terpisah (Mathew dan Bordonni, 2023).



Gambar 2. 3. Sistem Sirkulasi Jantung (Vandeput, 2010).

1. Sirkulasi Sistemik

Sistem sirkulasi sistemik dimulai ketika darah yang kaya O₂ dari paru-paru dipompa oleh jantung melalui ventrikel kiri ke aorta, kemudian disebarkan ke

seluruh tubuh melalui arteri hingga mencapai kapiler, pembuluh darah dengan diameter terkecil. Kapiler melakukan gerakan kontraksi dan relaksasi yang disebut *vasomotion*, memungkinkan aliran darah secara intermiten dan pertukaran zat di dinding kapiler yang terdiri dari selapis sel endotel. Kapiler memiliki dua ujung: arteriola, yang membawa darah teroksigenasi, dan venula, yang membawa darah terdeoksigenasi. Arteriola dan venula dihubungkan oleh "*capillary bed*" yang berbentuk seperti tenunan kain, serta ada hubungan langsung antara arteriola dan venula melalui arteri-vena anastomosis (A-V anastomosis). Darah dari arteriola mengalir ke venula, kemudian menuju vena besar (vena cava superior dan inferior) dan kembali ke jantung melalui atrium kanan, lalu masuk ke ventrikel kanan melalui katup trikuspidalis (Rehman dan Rehman., 2023).

2. Sirkulasi Pulmonal

Sistem sirkulasi pulmonal diawali ketika darah yang terdeoksigenasi dari seluruh tubuh mengalir melalui vena cava superior dan inferior ke atrium kanan, kemudian diteruskan ke ventrikel kanan, termasuk darah dari otot jantung melalui sinus koroner. Atrium kanan berfungsi sebagai tangki penampung untuk mengumpulkan darah terdeoksigenasi sebelum mengalirkannya melalui katup trikuspid ke ventrikel kanan. Kemudian, darah dipompa keluar melalui katup pulmonal ke arteri pulmonalis menuju paru-paru, dimana terjadi pertukaran gas sehingga darah teroksigenasi. Setelah proses ini, darah dikumpulkan oleh empat vena pulmonalis yang bermuara ke atrium kiri. Lalu, memasuki ventrikel kiri melewati katup mitral. Dari ventrikel kiri, darah dipompa ke aorta untuk didistribusikan ke seluruh tubuh, memulai kembali siklus sirkulasi sistemik. Tekanan arteri yang dihasilkan dari kontraksi ventrikel kiri disebut tekanan darah sistolik, sedangkan penurunan tekanan arteri saat ventrikel kiri relaksasi disebut tekanan darah diastolik. Keempat katup jantung memungkinkan darah mengalir maju tetapi mencegah aliran balik, memastikan siklus ini diulang pada setiap detak jantung (Rehman dan Rehman., 2023).

Pembuluh Darah dan Otot

Pembuluh darah meliputi arteri, arteriola, kapiler, venula, dan vena, yang berfungsi sebagai saluran untuk sel-sel darah dan plasma mengalir ke seluruh tubuh. Arteri, arteriola, dan kapiler mengalirkan darah dari jantung ke jaringan dan organ tubuh, sementara vena dan venula mengembalikan darah ke jantung. Jantung sendiri membutuhkan pasokan darah yang cukup untuk dapat bekerja, yang disuplai oleh arteri koroner. Arteri koroner kanan dan kiri bercabang dari aorta dan mendistribusikan darah ke seluruh otot jantung.

Dominansi perdarahan jantung biasanya ditentukan oleh arteri posterior desenden, yang bisa berasal dari arteri koroner kanan atau kiri. Arteri koroner kiri utama, yang bertanggung jawab atas sekitar 80% aliran darah ke otot jantung, terbagi menjadi dua cabang: (1) arteri desendens anterior kiri, yang mensuplai dua pertiga anterior septum interventrikular dan berdekatan dari dinding anterior ventrikel kiri. (2) Arteri koroner sirkumfleksi, mensuplai darah ke bagian lateral dan posterior ventrikel kiri. Sementara itu, arteri koroner kanan dan cabang-cabangnya memasok darah ke ventrikel kanan, atrium kanan, dan dinding inferior ventrikel kiri. Pembuluh limfatik kecil membentuk jaringan padat di bawah lapisan luar dan dalam ventrikel, bermuara ke saluran limfatik di alur atrioventrikular (daerah peralihan atrium dan ventrikel), meskipun detail anatomi limfatik jantung manusia belum sepenuhnya diketahui (Rehman dan Rehman., 2023).

Jantung merupakan organ berotot dan tidak memiliki tulang. Jaringan ikat fibrosa berfungsi sebagai kerangka yang menyongsong susunan serabut otot jantung, membentuk ruang-ruang jantung. Namun, otot atrium sepenuhnya terpisah dari otot ventrikel oleh perancah atrioventrikular fibrosa sehingga tidak ada konduksi listrik yang dapat terjadi di antara keduanya, kecuali melalui nodus AV.

Sistem Saraf

Aktivitas jantung diatur oleh sistem saraf otonom, yaitu sistem saraf simpatis dan parasimpatis. Saraf vagus (parasimpatis) melambatkan detak jantung, sementara saraf simpatis mempercepatnya. Kedua sistem saraf ini bekerja sama untuk menjaga detak jantung agar sesuai dengan kebutuhan tubuh. Nodus sinus dan nodus AV keduanya disuplai oleh serabut saraf simpatik dari ganglia simpatik dan serabut parasimpatis melalui saraf vagus dan ganglia parasimpatis di belakang

jantung (Rehman dan Rehman., 2023). Meskipun jantung tidak memiliki persarafan somatik, stimulasi saraf vagus dapat menyebabkan rasa nyeri.

2.1.2. Fungsi Jantung

Jantung memiliki beberapa fungsi penting yang saling berkaitan. Fungsi utamanya adalah memompa darah yang mengandung oksigen, nutrisi, dan hormon ke seluruh tubuh melalui sirkulasi sistemik dan pulmonal. Darah yang kaya oksigen dipompa dari ventrikel kiri ke seluruh tubuh melalui aorta, sementara darah yang kekurangan oksigen dikembalikan ke atrium kanan, dipompa ke ventrikel kanan, dan kemudian ke paru-paru untuk pertukaran gas sebelum kembali ke atrium kiri (Evans *et al.*, 2020).

Jantung juga berperan dalam menjaga tekanan darah yang stabil melalui kontraksi dan relaksasi ventrikel. Saat ventrikel kiri berkontraksi (sistol), darah dipaksa keluar dari jantung, menciptakan tekanan, dan saat berelaksasi (diastol), tekanan menurun, memungkinkan darah mengalir kembali ke jantung. Keseimbangan ini penting untuk aliran darah yang konstan. Jantung memiliki sistem konduksi listrik yang mengoordinasikan kontraksi atrium dan ventrikel, dimulai dari nodus sinoatrial (SA) yang berfungsi sebagai "pemacu jantung" utama, menghasilkan pelepasan listrik sekitar 70 kali per menit, yang kemudian menyebar ke seluruh atrium dan ventrikel melalui berkas Bachmann, nodus atrioventrikular (AV), berkas His, dan serat Purkinje (Rehman dan Rehman., 2023).

Pertukaran gas dan pengangkutan limbah juga merupakan peran salah satu peran jantung. Melalui sirkulasi pulmonal, memungkinkan darah yang kaya oksigen dari paru-paru didistribusikan ke seluruh tubuh dan darah yang mengandung karbon dioksida diangkut kembali ke jantung untuk dibuang melalui organ ekskresi. Jantung juga memiliki fungsi endokrin dengan menghasilkan peptida natriuretik seperti ANP dan BNP yang mengatur volume cairan ekstraseluler dan tekanan darah. Fungsi endokrin ini sangat vital dalam menjaga keseimbangan cairan, elektrolit, dan hemodinamik tubuh. Selain itu, hormon-hormon yang diproduksi oleh jantung juga berinteraksi dengan sistem endokrin lainnya, seperti sistem renin-angiotensin-aldosteron dan sistem saraf simpatik, yang membantu mengatur fungsi kardiovaskular (Volpe, Gallo dan Rubattu, 2023).

2.2. Tinjauan Penyakit Gagal Jantung

2.2.1. Definisi

Gagal jantung merupakan kondisi klinis yang kompleks dengan berbagai penyebab dan mekanisme patofisiologi. Berbeda dengan penyakit lain yang memiliki standar diagnostik yang jelas seperti kanker, definisi gagal jantung bervariasi dalam literatur medis, pedoman klinis, dan praktik medis. Untuk memperjelas diagnosis gagal jantung, seringkali digunakan kriteria diagnostik tambahan seperti pengukuran peptida natriuretik plasma dalam perawatan klinis (Bozkurt *et al.*, 2021). Gagal jantung / *Heart Failure* (HF) adalah sindrom klinis kronis dan progresif yang diakibatkan oleh kelainan struktural atau fungsional jantung, yang dapat terlihat dari fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) yang menurun pada HF dengan fraksi ejeksi berkurang (HFrEF) atau tetap pada HF dengan fraksi ejeksi yang dipertahankan (HFpEF) (Arrigo *et al.*, 2020). Tomasoni *et al.* (2019) menjelaskan bahwa disfungsi jantung ini menyebabkan peningkatan tekanan pengisian jantung saat istirahat dan selama stres. Gagal jantung tetap menjadi penyebab utama kematian, morbiditas, rawat inap, dan penurunan kualitas hidup, meskipun jumlah uji klinis yang dapat mengubah praktik klinis berbasis bukti masih terbatas.

Menurut ACC/AHA (2013), “gagal jantung merupakan kondisi klinis kompleks yang disebabkan oleh gangguan struktur atau fungsi ventrikel dalam mengisi atau mengeluarkan darah. Gejala utama meliputi sesak napas dan kelelahan yang membatasi aktivitas fisik, serta retensi cairan yang dapat menyebabkan kongesti paru, splanknik, atau edema perifer. Beberapa pasien mungkin menunjukkan intoleransi aktivitas dengan sedikit bukti retensi cairan, sementara yang lain mengalami gejala seperti edema, sesak napas, atau kelelahan”

Sementara itu, ESC (2016) mendefinisikan gagal jantung sebagai “sindrom klinis yang ditandai dengan gejala khas seperti sesak napas, pembengkakan kaki, dan kelelahan, yang disertai dengan tanda-tanda seperti peningkatan tekanan vena jugularis, bunyi paru, dan edema perifer, akibat kelainan struktural atau fungsional jantung yang menyebabkan penurunan curah jantung atau peningkatan tekanan intrakardial saat istirahat atau stres”.

JCS/JHFS (2017) menggambarkan gagal jantung sebagai “sindrom klinis yang meliputi sesak napas, malaise, pembengkakan, dan/atau penurunan kapasitas aktivitas yang disebabkan oleh hilangnya kompensasi fungsi pompa jantung akibat kelainan struktural atau fungsional jantung”.

Meskipun ada perbedaan dalam definisi gagal jantung menurut pedoman ACC/AHA, HFA/ESC, dan JHFS, terdapat beberapa kesamaan utama. Gagal jantung diakui sebagai sindrom klinis yang melibatkan sekelompok tanda dan gejala yang dapat dikenali, di mana gejala kardial seperti sesak napas, retensi cairan/edema, kelelahan, dan intoleransi aktivitas sering muncul. Selain itu, harus ada bukti adanya penyakit jantung struktural atau fungsional, serta beberapa definisi juga menekankan pada curah jantung yang berkurang dan/atau peningkatan tekanan intrakardial saat istirahat atau stres.

Secara singkat, gagal jantung adalah suatu kondisi klinis yang ditandai oleh gejala-gejala seperti sesak napas, kelelahan, dan pembengkakan. Penyebabnya adalah gangguan pada struktur atau fungsi jantung yang mengakibatkan penurunan kemampuan jantung untuk memompa darah secara efektif.

2.2.2. Epidemiologi

Gagal jantung (HF) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang semakin penting dengan prevalensi yang terus meningkat di seluruh dunia. Penelitian terbaru telah memberikan wawasan yang lebih dalam mengenai epidemiologi HF, termasuk prevalensi, insidensi, serta faktor risiko yang menyertainya. Data yang ada menunjukkan bahwa gagal jantung adalah salah satu penyebab kematian utama di dunia, dengan sekitar 64 juta orang di seluruh dunia yang mengalaminya. Peningkatan prevalensi ini disebabkan oleh penuaan populasi, peningkatan penyakit penyerta, faktor risiko HF, dan kelangsungan hidup yang lebih lama pasca infark miokard (Castiglione *et al.*, 2022). Prevalensi ini bervariasi di berbagai wilayah global, dengan Amerika Serikat dan Kanada melaporkan angka antara 1,5% hingga 1,9% dari populasi, dan Eropa melaporkan angka antara 1,2% hingga 2,2%. Pada kelompok usia yang lebih tua, prevalensinya jauh lebih tinggi, dan pada tahun 2012, prevalensi ini dilaporkan mencapai 4,3% untuk kelompok usia 65 hingga 70 tahun, dan diperkirakan akan meningkat hingga 8,5% pada tahun

2030. Meskipun insidensi HF stabil atau menurun di beberapa populasi, tetap tinggi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah yang menghadapi beban ganda penyakit menular dan gaya hidup Barat (Groenewegen *et al.*, 2020).

Gagal jantung juga menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas serta menjadi beban besar bagi sistem perawatan kesehatan. Epidemiologi menunjukkan bahwa mortalitas akibat gagal jantung, terutama dalam lima tahun pertama setelah diagnosis, masih tinggi, meskipun telah ada kemajuan dalam penanganan medis. Emmons *et al.*, (2022) mencatat bahwa tingkat kematian satu tahun untuk HF berkisar antara 4% hingga 45%, dengan rata-rata 33%. Roger (2021) juga menunjukkan adanya peningkatan proporsi kasus HF dengan fraksi ejeksi dipertahankan (HFpEF), yang kini mencakup sekitar 50% dari semua kasus HF. HFpEF lebih umum pada populasi yang lebih tua dan berkaitan dengan faktor risiko seperti hipertensi, obesitas, diabetes dan penyakit arteri koroner.

Di Indonesia, keterbatasan akses terhadap transplantasi jantung diperkirakan turut berkontribusi pada tingginya angka kematian akibat gagal jantung. Data Riskesdas (2018) menunjukkan bahwa beban penyakit kardiovaskular, khususnya gagal jantung, di Indonesia cukup tinggi dengan prevalensi yang meningkat sebesar 0,13% dari tahun 2013. Disparitas geografis juga tampak jelas, dengan Jawa Barat melaporkan jumlah kasus tertinggi dan Kalimantan Utara terendah. Selain itu, terdapat perbedaan gender, di mana perempuan memiliki prevalensi gagal jantung yang lebih tinggi (Nurkhalis dan Adista, 2020). Tomasoni *et al.* (2019) juga menyoroti bahwa dibandingkan dengan pasien di negara Barat, pasien gagal jantung di Asia lebih muda dan memiliki faktor risiko yang berbeda, dengan pasien Jepang dan Korea memiliki tingkat diabetes sebesar 34,1%, sedangkan di Malaysia mencapai 51,9%.

2.2.3. Klasifikasi

Terdapat berbagai klasifikasi gagal jantung yang dapat diketahui saat ini, di antaranya berasal dari beberapa pedoman resmi berbasis nasional dan internasional. Berdasarkan (PERKI, 2023), gagal jantung memiliki 2 tingkatan yang dibedakan berdasarkan tingkat keparahan dari abnormalitas jantung, yaitu:

Tabel II. 1. Klasifikasi Gagal Jantung Kronik dan Akut

No	Jenis Gagal Jantung	Keterangan
1.	Kronik	kondisi yang berlangsung lama dan biasanya berkembang secara bertahap. Ini sering kali disebabkan oleh penyakit jantung yang mendasari, seperti penyakit jantung koroner, hipertensi, atau kardiomiopati.
2.	Akut	kondisi yang berkembang dengan cepat, sering kali dalam hitungan jam atau hari. Ini dapat terjadi sebagai hasil dari berbagai penyebab, termasuk infark miokard, aritmia, atau tekanan darah tinggi yang mendadak.

Klasifikasi gagal jantung dapat dipetakan berdasarkan fraksi ejeksi, struktural jantung, dan kapasitas fungsional.

A. Berdasarkan Fraksi Ejeksi

Klasifikasi gagal jantung berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi) atau *left ventricle ejection fraction* (LVEF) telah menjadi standar dalam penelitian dan praktik klinis. Sebagian besar uji klinis yang menunjukkan manfaat signifikan dalam meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien gagal jantung melibatkan pasien dengan FEVKi di bawah 35% atau 40%. Berdasarkan pedoman terbaru dari AHA/ACC/HFSA (2022), gagal jantung dimasukkan ke dalam kategori dengan fraksi ejeksi berkurang (HfrEF), perbaikan fraksi ejeksi (HfimpEF), menurun ringan (HfmrEF), dan fraksi ejeksi terjaga (HfpEF).

Tabel II. 2. Klasifikasi Gagal Jantung berdasarkan Fraksi Ejeksi

	FEVK	Keterangan
HFrEF	$\leq 40\%$	Bentuk paling umum dan sering diketahui penggunaan terapi efektif hingga saat ini. Sering disebut sebagai disfungsi sistolik .
HFimpEF	$> 40\%$	Sebelumnya FEVKi $\leq 40\%$ dan terjadi peningkatan lebih dari 10% atau meningkat menjadi $> 40\%$ pada pengukuran lanjutan.
HFmrEF	41- 49%	Diketahui sebagai kelas pertengahan dengan karakteristik yang hampir sama dengan HfpEF.
HFpEF	$\geq 50\%$	Terdapat bukti objektif mengenai kelainan struktural dan/atau fungsional jantung yang menunjukkan adanya peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri, yang juga disertai dengan peningkatan kadar peptida natriuretik (disfungsi diastolik).

Melalui nilai FEVKi $\leq 40\%$, terdapat klasifikasi kecil terkait gangguan fungsi jantung, yaitu: (1) Disfungsi sistolik, terjadi ketika ventrikel kiri kehilangan kemampuannya untuk berkontraksi secara normal sehingga tidak mampu memompa darah secara optimal. Kondisi ini dikenal dengan HFrEF, yang ditandai dengan komorbiditas (seperti obesitas, penyakit ginjal kronis (CKD), penyakit paru obstruktif kronis, atau gangguan akumulasi (seperti amiloidosis jantung).

Sebaliknya, (2) Disfungsi diastolik, terjadi ketika ventrikel kiri kehilangan kemampuannya untuk berelaksasi normal karena otot yang kaku sehingga jantung tidak dapat terisi darah dengan baik selama periode istirahat di antara setiap detak. Kondisi ini diketahui sebagai HFpEF, dengan tanda utama disebabkan oleh kerusakan jantung langsung (seperti sindrom koroner akut), kardiomiopati, atau penyakit katup. Gagal jantung ini berkaitan dengan tekanan pengisian (Castiglione *et al.*, 2022).

B. Berdasarkan Struktural Jantung

Terdapat pula klasifikasi berdasarkan *American Heart Association* (AHA) yang dilakukan pembagian *stage* kelainan struktural jantung (Nurkhalis dan Adista, 2020).

Tabel II. 3. Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan Struktural Jantung

No	Stage	Kelainan Struktural Jantung
1	Stadium A Berisiko Gagal Jantung	Memiliki risiko tinggi untuk berkembang menjadi gagal jantung. Tidak terdapat gangguan struktural atau fungsional jantung, tidak terdapat tanda atau gejala. Faktor risiko dalam tahap ini mencakup hipertensi, penyakit pembuluh darah koroner, diabetes, obesitas, paparan agen kardi toksik, varian genetik dan riwayat keluarga untuk kardiomiopati.
2	Stadium B Pra – Gagal Jantung	Telah terbentuk penyakit struktur jantung yang berhubungan dengan perkembangan gagal jantung termasuk peningkatan pengisian di jantung, tidak terdapat tanda atau gejala.
3	Stadium C Gejala Gagal Jantung	Gagal jantung yang simptomatik berhubungan dengan penyakit struktural jantung yang mendasarinya.
4	Stadium D Gagal Jantung Tingkat Lanjut	Penyakit jantung struktural lanjut serta gejala gagal jantung yang sangat bermakna saat istirahat walaupun sudah mendapat terapi medis maksimal (refrakter).

C. Berdasarkan Kapasitas Fungsional

Klasifikasi ini didasarkan pada klasifikasi *New York Heart Association* (NYHA) serta merupakan acuan dari stadium C dan D pada klasifikasi AHA. Klasifikasi ini disusun melalui 4 derajat keparahan gejala dan gangguan aktivitas fisik (Nurkhalis dan Adista, 2020).

Tabel II. 4. Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan Kapasitas Fungsional

No	Kelas	Gejala dan Aktivitas Fisik
1	Kelas I	Tidak ada batasan aktivitas fisik. Aktivitas sehari-hari tidak menyebabkan sesak napas, kelelahan, atau berdebar.
2	Kelas II	Terdapat sedikit batasan aktivitas fisik. Nyaman saat istirahat, tetapi aktivitas sehari-hari menyebabkan sesak napas, kelelahan, atau berdebar.
3	Kelas III	Terdapat batasan fisik yang bermakna. Nyaman saat istirahat, tetapi aktivitas fisik ringan menyebabkan sesak napas, kelelahan, atau berdebar.
4	Kelas IV	Tidak dapat melakukan aktivitas fisik tanpa keluhan. Terdapat gejala saat istirahat, dan keluhan meningkat jika melakukan aktivitas fisik

2.2.4. Etiologi

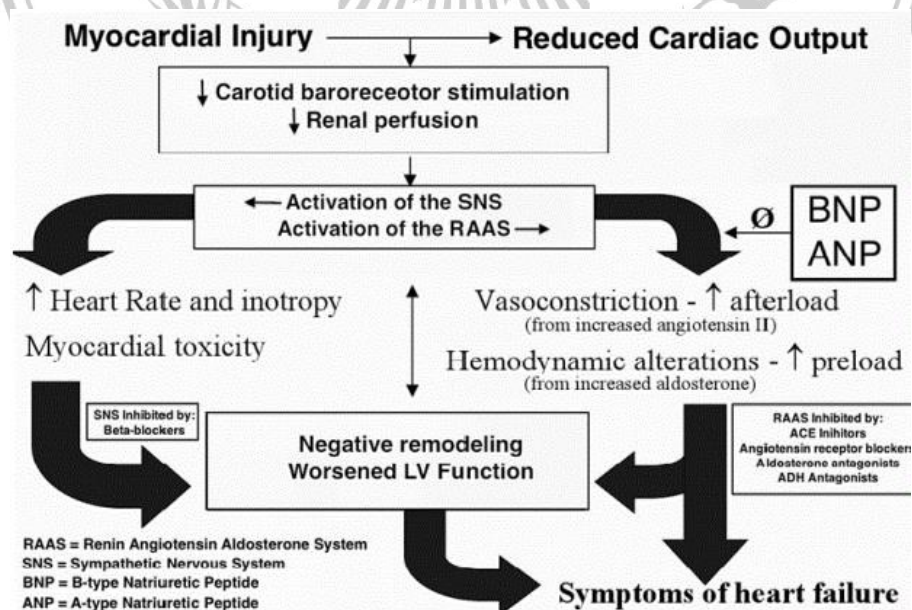
Berdasarkan PERKI (2023), etiologi gagal jantung dapat dibagi menjadi beberapa kategori utama, di antaranya hipertensi, PJK, kardiomiopati, aritmia, penyakit katup jantung dan iskemik. Diawali dengan hipertensi, disebabkan oleh adanya aktivasi RAAS yang menyebabkan peningkatan tekanan darah yang tidak terkontrol melalui AT1 sebagai vasokonstriktor kuat yang menyempitkan pembuluh darah serta retensi natrium. Hal ini dapat menyebabkan beban kerja berlebihan pada jantung, yang berujung pada hipertrofi ventrikel kiri dan gagal jantung. Baik hipertensi primer (tidak diketahui penyebab) maupun sekunder (diketahui penyebab), juga merupakan penyebab signifikan. Hipertensi tak terkontrol dapat memicu penyakit jantung koroner (PJK), terjadi ketika arteri yang menyuplai darah (oksigen) ke otot jantung menyempit atau tersumbat karena penumpukan plak, sering kali akibat aterosklerosis, yang dapat menyebabkan iskemik dan infark miokard. Selanjutnya, Iskemik ini akan merusak miokardium dan mengurangi kontraktilitas jantung sehingga aliran darah ke jantung menurun (Castiglione *et al.*, 2022).

Selain itu, kardiomiopati, aritmia, dan penyakit katup jantung juga merupakan salah satu penyebab penting gagal jantung. Kardiomiopati adalah kelainan otot

jantung yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Terbagi dalam 3 bentuk yaitu kardiomiopati dilatasi (pembesaran dan penurunan fungsi jantung), hipertrofik (penebalan otot jantung yang mengganggu fungsi pompa), dan restriktif (penurunan elastisitas otot jantung). Sedangkan, aritmia dipicu oleh fibrilasi atrium yang mengganggu pengisian ventrikel dan efisiensi pompa, sehingga jantung akan berdetak tak teratur dan mengganggu kemampuan jantung untuk memompa darah secara efektif. Kelainan katup jantung seperti stenosis atau regurgitasi dapat meningkatkan beban volume atau tekanan jantung, yang memperburuk hipertrofi ventrikel (Castiglione *et al.*, 2022).

Beberapa kondisi sistemik seperti diabetes mellitus, obesitas, dan penyakit tiroid dapat meningkatkan risiko gagal jantung. Penyebab lainnya termasuk infeksi seperti miokarditis, kondisi genetik, penyalahgunaan alkohol dan obat-obatan, serta komorbiditas seperti defisiensi zat besi, sindrom kardiorrenal, dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Amiloidosis jantung juga merupakan penyebab yang sering luput dari perhatian. Faktor non-medis seperti kondisi sosial ekonomi, kurangnya dukungan sosial, dan ketidakpatuhan terhadap terapi farmakologis dapat mempengaruhi prognosis pasien pasca rawat inap karena gagal jantung akut (Tomasoni *et al.*, 2019).

2.2.5. Patofisiologi



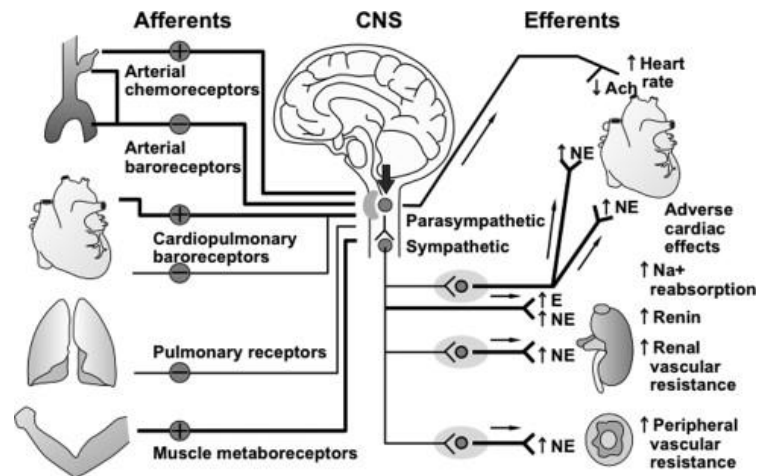
Gambar 2. 4. Patofisiologi Gagal Jantung (Goel et al., 2015).

Gagal jantung dimulai dengan berbagai insidensi seperti infark miokard, hipertensi, atau PJK. Insiden ini menyebabkan kerusakan pada otot jantung atau miokardium akibat dari berkurangnya sel miokard jantung. Hal ini mencegah gaya kontraktilitas jantung sehingga terjadi penurunan curah jantung (CO) dan mengaktifkan refleksi baroreseptor serta hipoperfusi ginjal. Aktivasi ini memicu sistem saraf simpatis (SNS) dan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), yang berkontribusi pada peningkatan frekuensi jantung dan inotropi melalui SNS, serta peningkatan vasokonstriksi, *afterload*, dan *preload* akibat retensi natrium dan air pada RAAS. Akibatnya, remodeling ventrikel kiri memburuk, semakin menurunkan fungsi jantung dan memperparah gejala gagal jantung. Berdasarkan hal tersebut, diketahui ada tiga mekanisme utama dalam merespon kompensasi ini, yaitu peningkatan aktivitas simpatis adrenergik, peningkatan beban awal akibat aktivasi Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS), dan hipertrofi ventrikel. Namun, jika mekanisme kompensasi ini telah dimaksimalkan dan curah jantung tetap tidak mencukupi, gejala gagal jantung mulai muncul.

Mekanisme Kompensasi

1. Aktivasi Sistem Saraf Simpatik:

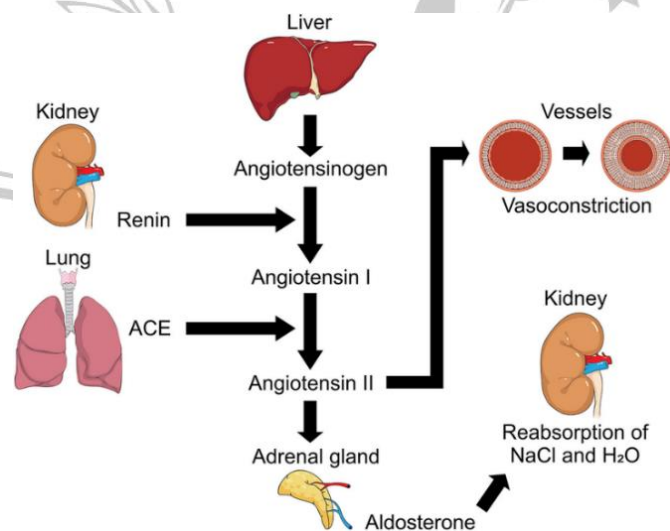
Pada gagal jantung, aktivasi saraf simpatik yang disertai penurunan tonus parasimpatik merupakan mekanisme adaptasi awal. Ini terjadi karena hilangnya input penghambat dari refleksi baroreseptor arteri dan kardiopulmoner, yang menyebabkan peningkatan aktivitas saraf simpatik serta norepinefrin. Jika kadar norepinefrin di sinus koronarius melebihi kadar zat di arteri akan memicu respons simpatik yang merangsang pelepasan katekolamin dari saraf adrenergik jantung dan medula adrenal, meningkatkan denyut jantung dan kekuatan kontraksi untuk meningkatkan curah jantung. Selain itu, vasokonstriksi arteri perifer terjadi untuk menstabilkan tekanan arteri dan mendistribusikan kembali volume darah ke organ-organ vital seperti jantung dan otak. Aktivasi saraf simpatik yang lebih dominan juga menyebabkan penurunan respons parasimpatik. Respons ini berfungsi untuk mengurangi kekuatan kontraksi otot jantung dan mengurangi denyutannya, tetapi dalam gagal jantung, respons simpatik lebih mendominasi sehingga aktivitas parasimpatik terganggu (Kishi, 2012).



Gambar 2. 5. Mekanisme Sistem Saraf Simpatis (Kishi, 2012)

2. Sistem Renin-Angiotensin- Aldosteron (RAAS):

Neurohormonal Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) memainkan peran penting dalam patofisiologi jantung, terutama dalam konteks gagal jantung. RAAS berfungsi untuk mengatur tekanan darah dan keseimbangan cairan serta elektrolit dalam tubuh. Aktivasi sistem ini terjadi sebagai respons terhadap penurunan perfusi ginjal, yang memicu sekresi renin oleh sel juxtaglomerulus di ginjal. Renin kemudian mengubah angiotensinogen, yang diproduksi oleh hati, menjadi angiotensin I, yang selanjutnya diubah menjadi angiotensin II oleh enzim pengubah angiotensin (ACE) di paru-paru (Purwaningtyas dan Barliana, 2021). Selain itu, RAAS juga berperan dalam *remodelling* jaringan jantung, dengan jalur klasik yang berkontribusi pada gangguan fungsi dan fibrilasi atrium, sementara jalur non-klasik memberikan efek protektif (Mascolo *et al.*, 2021).



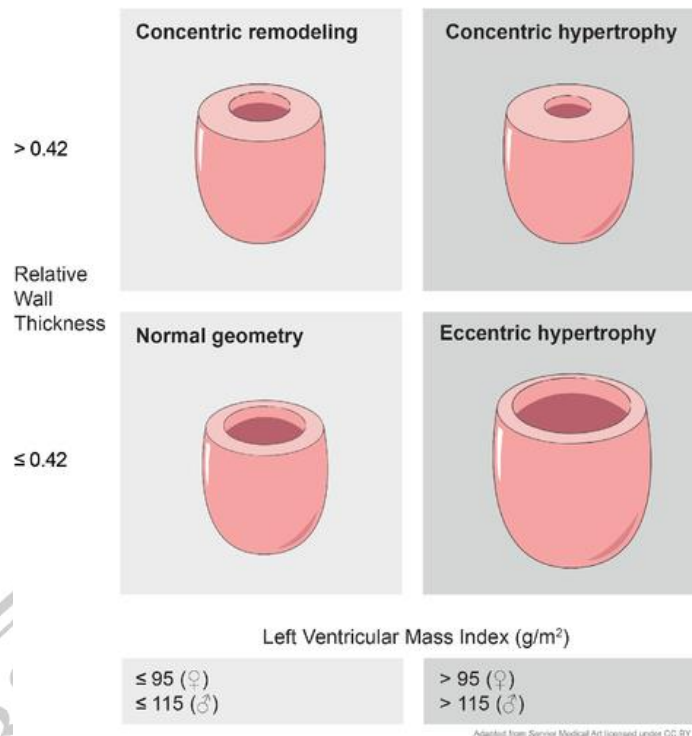
Gambar 2. 6. Jalur Sistem RAAS (Rodriguez *et al.*, 2022).

Aktivasi sistem RAAS yang melibatkan renin, angiotensin, dan aldosteron dapat meningkatkan tekanan darah dan kerusakan jantung. Peningkatan retensi garam dan air oleh ginjal akibat penurunan volume darah arteri efektif juga berkontribusi pada gagal jantung. Aktivasi ini juga meningkatkan volume ventrikel dan regangan serabut miokardium, yang pada gilirannya meningkatkan kontraktilitas miokardium sesuai dengan mekanisme *Frank-Starling*, yaitu kemampuan jantung untuk mengubah gaya kontraktilnya dan dengan demikian meningkatkan *stroke volume* karena *preload* yang meningkat (Schwinger, 2021).

Mekanisme kompensasi *Frank-Starling* dalam gagal jantung menjelaskan bagaimana jantung menyesuaikan kekuatan kontraksinya saat volume darah yang masuk (*preload*) meningkat. Ketika *preload* meningkat, serat otot jantung meregang lebih panjang, yang meningkatkan kekuatan kontraksi dan volume darah yang dipompa (*stroke volume*). Namun, pada gagal jantung, mekanisme ini hanya efektif sampai batas tertentu. Setelah mencapai batas tersebut, peningkatan *preload* tidak lagi meningkatkan kontraksi karena ventrikel tidak mampu berkontraksi lebih kuat akibat kerusakan otot jantung. Selain itu, kelebihan beban pada ventrikel kanan dapat mempengaruhi kontraksi ventrikel kiri melalui septum interventrikular dan perikardium. Pada tahap lanjut gagal jantung, ventrikel kiri tidak dapat meningkatkan kontraksi meskipun *preload* meningkat, yang menyebabkan penurunan fungsi pompa jantung (Schwinger, 2021).

3. Hipertrofi Ventrikel

Mekanisme kompensasi terakhir dalam gagal jantung adalah hipertrofi miokardium atau *Left Ventricle Hypertrophy* (LVH), yaitu penebalan otot jantung yang meningkatkan jumlah sarkomer dalam sel miokardium, baik secara paralel maupun serial tergantung pada jenis beban hemodinamik yang menyebabkan gagal jantung. Pada awalnya, mekanisme kompensasi ini bermanfaat, namun seiring waktu, justru dapat memperburuk kondisi dan meningkatkan beban kerja jantung, yang akhirnya memperburuk gagal jantung (Nurkhalis dan Adista, 2020).



Gambar 2. 7. Pola *Remodelling* Ventrikel Kiri (Nauta et al., 2020)

Dalam hal ini, mekanisme LVH terbagi menjadi 2, yaitu (Nauta *et al.*, 2020):

1. Ketebalan Dinding (*Concentric Hypertrophy*)

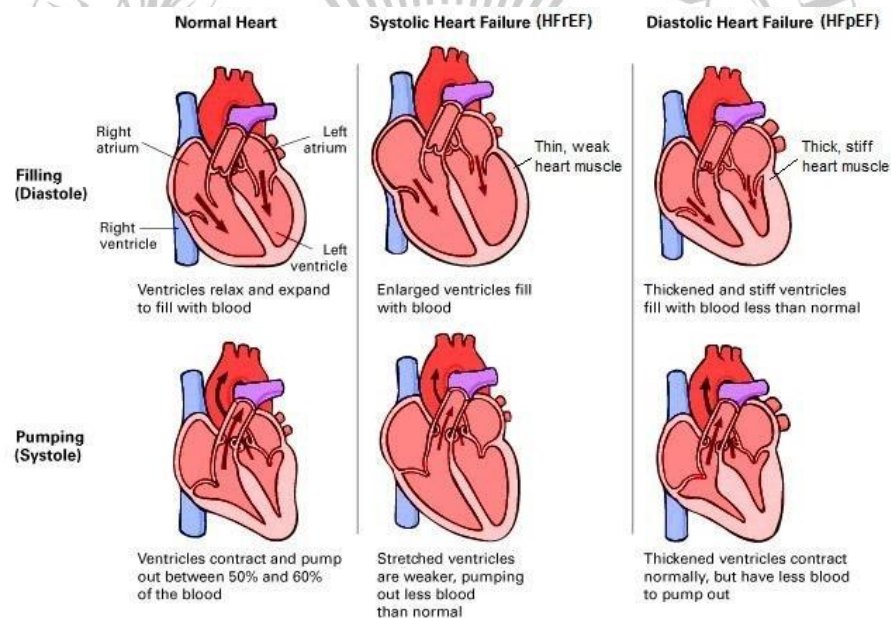
LVH sering terjadi sebagai respons terhadap tekanan darah tinggi (hipertensi) dan stenosis katup aorta. Adanya peningkatan massa otot jantung atau ketebalan dinding sebagai mekanisme kompensasi awal untuk mempertahankan kekuatan kontraksi dan mengatasi stres dinding ventrikel yang meningkat. Namun, ini juga menyebabkan peningkatan ketegangan dinding yang lebih tinggi, yang pada akhirnya dapat menyebabkan disfungsi diastolik dan sistolik, terutama diastolik (HFpEF). Hal ini dapat diukur melalui pemeriksaan ekokardiografi (ECHO).

Pasien dengan HFpEF lebih sering berusia lanjut, perempuan, obesitas dengan riwayat hipertensi dan/atau fibrilasi atrium. HFpEF ditandai dengan relaksasi dan/atau pengisian ventrikel yang terganggu, peningkatan kekakuan ventrikel dan dengan demikian peningkatan tekanan pengisian disertai dengan kelebihan tekanan. Jantung ini menunjukkan *remodelling* konsentris dan/atau hipertrofi ventrikel yang disertai dengan kelebihan tekanan dan sering kali kegagalan ke belakang (Schwinger, 2021).

2. Pengisian Ruang (*Eccentric Hypertrophy*)

LVH juga dapat terjadi karena peningkatan tekanan diastolik (tekanan ketika jantung beristirahat), seperti pada regurgitasi katup aorta atau mitral, serta *dilated cardiomyopathy*. Dalam kondisi ini, ventrikel kiri mengalami peningkatan volume, menyebabkan peningkatan ukuran ruang dan kemudian peningkatan ketebalan dinding sebagai respons kompensasi. Pada tahap ini memiliki potensi terjadinya disfungsi sistolik (HFrEF).

Pasien HFrEF lebih sering muncul dengan penyakit jantung koroner (infark miokard), penyakit katup (stenosis aorta, regurgitasi mitral) atau hipertensi yang tidak terkontrol. HFrEF ditandai dengan remodeling eksentrik yang disertai dengan dilatasi ruang dan sering kali kelebihan volume yang menyebabkan kegagalan ke depan yang biasanya merupakan akibat dari infark miokard anterior yang besar. Kelebihan volume ini merupakan hasil dari aktivasi neurohumoral permanen (Sistem RAA) serta menyebabkan kegagalan di depan (Schwinger, 2021).



Gambar 2. 8. Jantung Normal vs Jantung dengan HfrEF dan HfpEF

(Duchenne, 2016).

LVH memiliki beberapa komponen penting di bidang patofisiologis. Komponen dalam LVH adalah pengembangan fibrosis miokard. Fibrosis awalnya ditandai dengan disfungsi diastolik, tetapi disfungsi sistolik juga akan berkembang dengan penyakit yang lebih progresif. Fibrosis terkait dengan sistem renin-

angiotensin-aldosteron (RAAS), di mana angiotensin II memiliki efek profibrotik pada jaringan miokard pada pasien hipertensi. Genetik juga berperan dalam patogenesis LV (*Left Ventricle*), di mana mutasi gen yang mengkode protein sarkomer memiliki hubungan etiologis langsung pada pasien dengan kardiomiopati hipertrofik. Selain itu, ada predisposisi genetik yang ditunjukkan oleh fakta bahwa beberapa pasien hipertensi ringan dapat mengembangkan LVH, sementara yang lain tidak (Bornstein, Rao dan Marwaha, 2023).

2.2.6. Manifestasi Klinik

Manifestasi klinis gagal jantung bervariasi tergantung pada jenis dan tahap penyakit, tetapi umumnya mencakup gejala dan tanda yang berkaitan dengan gangguan fungsi jantung dan kongesti. Gejala utama meliputi sesak napas (dispnea) yang terjadi saat beraktivitas atau berbaring, dan dapat memburuk di malam hari (*Paroxysmal Nocturnal Dyspnea/PND*), kelelahan akibat kurangnya perfusi ke otot dan jaringan, serta edema pada pergelangan kaki, tungkai, atau bagian tubuh lainnya akibat retensi cairan (Nurkhalis dan Adista, 2020). Tanda fisik yang umum termasuk peningkatan tekanan vena jugularis, suara jantung tambahan yang terdengar pada auskultasi, krepitasi pulmonal yang menunjukkan adanya cairan di alveoli, serta hepatomegali dan asites akibat kongesti sistemik. Gejala lain yang sering muncul adalah batuk kering, mengi, penurunan nafsu makan, serta perasaan bingung atau depresi, terutama pada pasien usia lanjut. Gejala lanjutan meliputi takikardia, peningkatan berat badan akibat retensi cairan, dan oliguria. Manifestasi spesifik termasuk kondisi kardiovaskular seperti aritmia dan kondisi paru seperti edema paru yang perlu dilakukan penanganan segera (PERKI, 2023).

Gagal jantung kanan ditandai dengan peningkatan tekanan vena jugularis dan edema dalam ruang interstisial yang dapat berkembang menjadi edema anasarka. Sebaliknya, pada gagal jantung kiri menyebabkan penurunan perfusi organ, manifestasinya berupa kulit pucat, kelemahan otot rangka, dan penurunan curah jantung yang parah. Gejala sistemik seperti insomnia, agitasi, dan kebingungan dapat muncul. Pada gagal jantung kronis yang berat, penurunan berat badan progresif merupakan temuan yang sering dijumpai. Prevalensi sarkopenia, *cachexia*, dan anoreksia meningkat secara signifikan pada pasien dengan gagal

jantung kronis, yang dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Pada fase akut, tekanan darah sistolik merupakan penanda prognostik yang kuat, di mana tekanan darah rendah dan takikardia yang persisten menunjukkan penurunan curah jantung yang signifikan dan dikaitkan dengan hasil klinis yang buruk (Tomasoni *et al.*, 2019).

Demonstrasi disfungsi jantung yang mendasari sangat penting untuk diagnosis gagal jantung. Ini biasanya merupakan kelainan jantung (misalnya, infark miokard) yang menyebabkan disfungsi ventrikel sistolik dan/atau diastolik. Kelainan katup (stenosis, regurgitasi), perikardium, endokardium, irama/konduksi jantung atau kombinasi dari perubahan ini juga dapat memicu gagal jantung. Identifikasi mekanisme patofisiologis yang menyebabkan gagal jantung sangat penting untuk memilih pilihan terapi yang memadai yaitu, perbaikan katup, pengobatan gangguan irama, pengobatan farmakologis (Schwinger, 2021).

2.2.7. Diagnosa Penyakit Gagal Jantung

Evaluasi gagal jantung dilakukan dalam beberapa parameter, meliputi data klinik dan data laboratorium. Selain itu, diidentifikasi pula biomarker spesifik pada gagal jantung, yaitu BNP, Troponin, dan CK-MB.

2.2.7.1 Data Klinik

Dalam penelitian oleh Tomasoni *et al.* (2019) pada pasien gagal jantung, hasil yang lebih buruk dikaitkan dengan tekanan darah sistolik yang lebih rendah, frekuensi pernapasan, dan denyut jantung yang lebih tinggi serta penurunan atau tidak adanya penurunan pada keduanya. Pemeriksaan rekam medis pasien, terutama pada penyakit dengan faktor risiko juga sangat penting. Temuan klinis seperti dispnea, kelelahan akibat aktivitas fisik, ortopnea, edema, takikardia, bunyi berderak paru S3, dan distensi vena jugularis menunjukkan gagal jantung, meskipun tidak tampak pada tahap awal. Beberapa gejala ini mungkin disebabkan oleh penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) atau pneumonia berulang, atau mungkin disalahartikan sebagai obesitas atau usia lanjut. Schwinger (2021) mengemukakan bahwa kecurigaan gagal jantung harus tinggi pada pasien dengan riwayat infark miokard, hipertensi, atau penyakit katup, dan pada pasien yang lebih tua atau mereka yang menderita diabetes.

2.2.7.2. Data Laboratorium

Dalam mendiagnosis gagal jantung perlu mengetahui adanya gejala atau tanda serta malfungsi dari jantung, di antaranya dengan pemeriksaan fisik serta pemeriksaan penunjang

Dilakukan Pemeriksaan Fisik:

Perlu dilakukan pemeriksaan fisik untuk mendeteksi gagal jantung, di antaranya dengan mengamati denyut vena jugularis di leher yang membesar (tanda gagal jantung kanan / hipertensi paru) dan adanya edema pada ekstremitas sebagai tanda retensi cairan. Palpitasi juga dilakukan untuk memeriksa denyut nadi yang tidak teratur atau lemah, tekanan darah abnormal, dan adanya getaran jantung (kelainan katup). Selain itu, dilakukan auskultasi dengan stetoskop yang membantu deteksi bunyi jantung abnormal seperti murmur atau *S3 gallop*, yang sering terdengar pada pasien gagal jantung karena peningkatan volume darah yang mengisi ventrikel (Malik dan Goyal, 2023).

Dilakukan Pemeriksaan Berdasarkan Biomarker, yaitu (PERKI, 2023):

Banyak data membandingkan biomarker baru dengan biomarker yang sudah mapan, seperti kreatinin serum dan BNP. Pro BNP N-terminal (NT-proBNP) dan troponin mengungguli biomarker baru lainnya dalam memprediksi hasil yang buruk dalam beberapa penelitian terkini (Tomasoni *et al.*, 2019).

1. **Kadar BNP atau NT-proBNP**

Peptida natriuretik (NP) adalah zat yang diproduksi oleh jantung ketika jantung mengalami tekanan. Pemeriksaan kadar NP dalam darah sangat berguna untuk mendiagnosis gagal jantung, menentukan perawatan yang tepat, dan mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami kondisi yang lebih serius. Kadar NP akan meningkat ketika dinding jantung tertekan, dan meskipun tekanan berkurang, kadar NP tidak akan langsung turun karena zat ini memiliki waktu tinggal yang lama dalam darah. Pemeriksaan kadar peptida natriuretik (BNP atau NT-proBNP) yang dapat menunjukkan adanya kongesti jantung. Berdasarkan PERKI (2023), pada gagal jantung akut, kadar BNP menjadi ≥ 100 pg/mL dan NT-proBNP ≥ 300 pg/mL, sedangkan pada kondisi kronik kadar BNP > 35 pg/mL dan NT-proBNP menjadi >125 pg/mL.

2. Troponin

Troponin adalah kompleks protein yang integral dalam struktur filamen kontraktile otot jantung dan rangka. Protein ini terdiri dari sub unit troponin I, T, dan C. Troponin dalam kondisi normal memiliki kadar yang sangat rendah dalam sirkulasi. Kenaikan kadar troponin dalam darah menunjukkan adanya kerusakan pada otot jantung. Kadar troponin yang tinggi dalam darah menandakan bahwa seseorang sedang atau baru saja mengalami serangan jantung. Pemeriksaan troponin digunakan untuk mengonfirmasi adanya serangan jantung dan memantau kondisi pasien. Troponin memiliki tingkat spesifisitas yang sangat baik untuk kerusakan jantung. Hal ini karena troponin hanya ditemukan dalam otot jantung dan tidak dalam otot rangka, sehingga meningkatnya kadar troponin dalam darah sangat terkait dengan kerusakan jantung (Tomasoni *et al.*, 2019).

3. CK-MB

CK-MB (*Creatinine Kinase – Myocardial Band*) adalah isoenzim dari CK (*Creatinine Kinase*) yang ditemukan dalam otot jantung. Pemeriksaan CK-MB digunakan untuk mendeteksi kerusakan otot jantung. Kadarnya dalam darah meningkat setelah terjadi kerusakan otot jantung. Peningkatan kadar CK-MB dapat terdeteksi dalam waktu 3-6 jam setelah terjadinya kerusakan otot jantung dan mencapai puncak dalam 12-24 jam, serta kembali normal dalam 48-72 jam (Chalik, Usnizar dan Suciati, 2014). Meskipun CK-MB memiliki tingkat spesifisitas yang lebih baik daripada CK secara keseluruhan, namun masih ada beberapa kelemahan. Peningkatan kadar CK-MB juga dapat terjadi pada penyakit otot rangka, trauma, dan infark serebri, sehingga pemeriksaan ini tidak sepenuhnya spesifik untuk kerusakan jantung.

Dilakukan pula Pemeriksaan Penunjang, yaitu (PERKI, 2023):

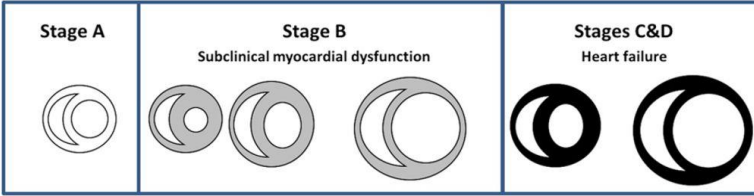
1. Elektrokardiogram (EKG)

Semua pasien yang diduga mengalami gagal jantung harus menjalani pemeriksaan elektrokardiogram. Abnormalitas elektrokardiogram adalah tanda yang sering terjadi pada gagal jantung, tetapi mereka memiliki nilai prediktif yang rendah untuk mendiagnosis gagal jantung. Untuk mendeteksi abnormalitas ritme jantung dan tanda-tanda iskemia.

2. Ekokardiografi (ECHO)

Diagnosis pasti gagal jantung umumnya ditegaskan melalui pemeriksaan ekokardiografi. Pemeriksaan ini sangat penting untuk menilai fungsi pompa jantung, ukuran jantung, dan kelainan struktural lainnya, terutama bagian ventrikel kiri. Beberapa hal yang dinilai dalam ekokardiografi meliputi kemampuan jantung dalam berkontraksi, ketebalan dinding jantung, dan tekanan di dalam jantung.

ACC/AHA stages of HF



Geometrical Description	Normal	Concentric remodeling	Concentric hypertrophy	Eccentric hypertrophy	Concentric hypertrophy	Eccentric hypertrophy
Pathophysiological Description	Risk factors (e.g. DM/HTN)	Myocardial dysfunction with pEF		Myocardial dysfunction with rEF	HFpEF	HFrEF
Deposition (collagen, fibrosis, etc.)	↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
Dimensions	n	n/↓	n	↑	n	↑↑
Thickness	n	↑	↑	n	n/↑	n/↓
LV mass	n	n/↑	↑	↑	n	↑↑
EF	n	n	n	↓	n	↓↓
Wall stress	n	n/↑	↓	↑↑	↑↑	↑↑↑
GLS	↓	↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓↓
GCS	n	n/↑	↓	↓	↑	↓↓
GRS	n	n/↓	↓	↓	↓	↓↓

Gambar 2. 9. Perkembangan Disfungsi Ventrikel pada Gagal Jantung (Omar, Bansal dan Sengupta, 2016).

3. Foto Toraks

Foto toraks memiliki peran sentral dalam evaluasi pasien dengan gagal jantung, memungkinkan visualisasi langsung dari tanda-tanda seperti kardiomegali, kongesti paru, efusi pleura, dan patologi paru lainnya.

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. 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. 10. Abnormalitas Umum Foto Toraks Ditemukan pada GJ (PERKI, 2023)

2.2.8. Komplikasi Penyakit Gagal Jantung

Gagal jantung dapat menyebabkan berbagai komplikasi yang serius, baik secara langsung maupun tidak langsung. Berikut adalah beberapa komplikasi yang umum terjadi pada pasien dengan gagal jantung:

- 1. Aritmia:** Gagal jantung dapat menyebabkan gangguan irama jantung, termasuk fibrilasi atrial, dimana jantung bergetar dan berdetak tidak teratur sehingga darah menyatu dan terjadi pembekuan darah. Pembekuan darah dapat mengalir ke otak dan jika terdapat penyumbatan, maka meningkatkan risiko stroke hingga kematian jantung mendadak (Yuyun *et al.*, 2023).
- 2. Gangguan Katup Jantung:** Pada jantung terdapat 4 katup yang membuka dan menutup agar darah tetap mengalir masuk dan keluar dari jantung. Jika kerusakan bertambah parah dan jantung harus bekerja lebih keras dalam memompa darah, jantung akan membesar. Perubahan struktural dan ukuran akan merusak katup dan terjadi stenosis, prolaps, regurgitasi, dan atresia katup (Bozkurt *et al.*, 2021).
- 3. Gangguan Paru:** Komplikasi meliputi edema paru dan pneumonia. Edema paru terjadi ketika terdapat peningkatan kapiler paru yang dipicu oleh

akumulasi cairan di interstitium dan alveolus dapat menyebabkan sesak napas yang parah dan abnormalitas pertukaran udara. Selain itu, risiko infeksi paru-paru seperti pneumonia meningkat, terutama jika ada kongesti (Verbrugge *et al.*, 2020).

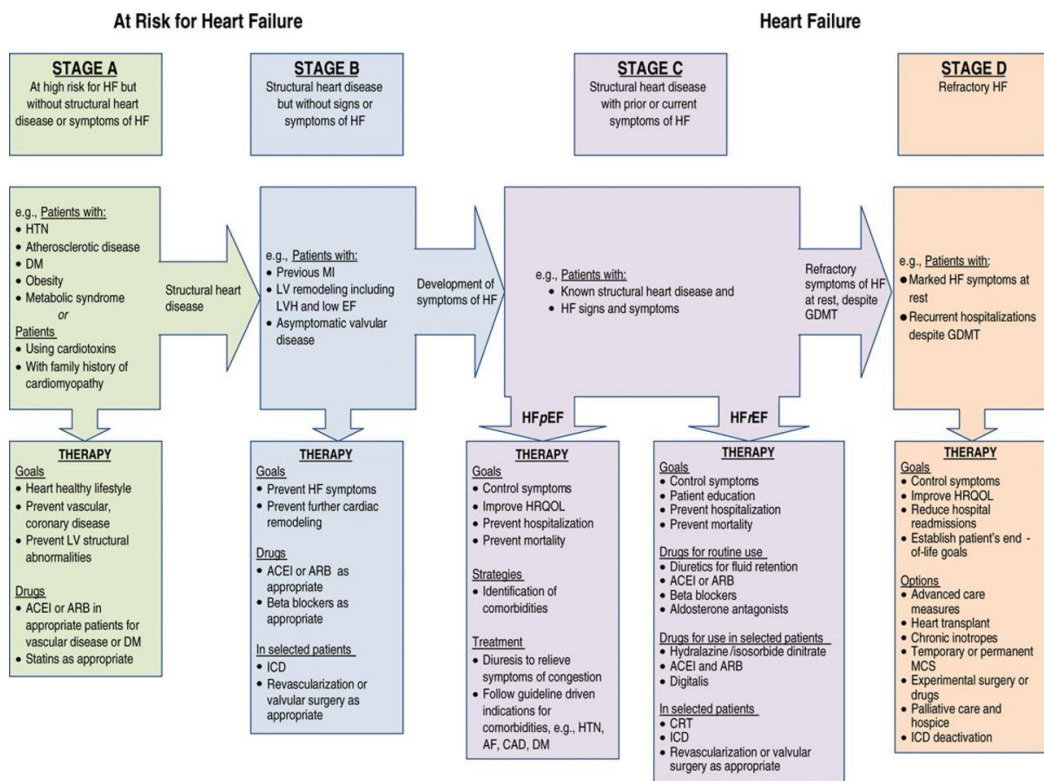
4. **Gangguan Ginjal:** Komplikasi meliputi disfungsi ginjal, terjadi ketika adanya penurunan perfusi ginjal setelah gagal jantung dan berujung gagal ginjal akut/kronis. Aktivasi RAAS saat gagal jantung dapat menyebabkan kenaikan natrium dan air di ginjal, sehingga memperburuk hipertensi, edema dan resistensi diuretik (Verbrugge *et al.*, 2020).
5. **Gangguan Hati:** Terjadi penumpukan cairan yang disertai dengan darah, yang dibutuhkan hati sehingga memberi tekanan ekstra pada vena porta (membawa darah ke jantung). Karena hal ini, hati tidak dapat bekerja sebagaimana mestinya serta akan meningkatkan enzim hati dan terjadi disfungsi hati (Savarese *et al.*, 2022).
6. **Gangguan Metabolisme:** Terjadi penurunan kadar natrium dalam darah akibat retensi cairan (hiponatremia) dan penurunan kadar kalium (hipokalemia) yang dapat terjadi akibat penggunaan diuretik. Pasien dengan gagal jantung sering mengalami penurunan nafsu makan dan malnutrisi sehingga berat badan mereka akan turun secara signifikan dan kehilangan massa otot akibat gagal jantung lanjut (kaheksia) (Heidenreich *et al.*, 2022).

Perburukan gejala gagal jantung akibat kongesti merupakan indikasi utama untuk rawat inap darurat pada pasien dengan gagal jantung, terlepas dari fraksi ejeksi ventrikel kiri dan status rawat jalan sebelumnya. Identifikasi faktor pencetus sangat penting karena memiliki implikasi prognostik yang signifikan. Pasien dengan faktor pencetus kardiovaskular memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien dengan faktor pencetus non-kardiovaskular (Tomasoni *et al.*, 2019).

2.2.9. Tatalaksana Terapi Penyakit Gagal Jantung

Tatalaksana farmakologi pada gagal jantung bertujuan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas, serta memperbaiki kualitas hidup pasien. Hal ini untuk mengurangi risiko kematian dan rawat inap akibat perburukan gagal jantung,

menghilangkan kongesti, mengurangi kelelahan, dan sesak napas, serta memperbaiki kapasitas fungsional fisik dan kualitas hidup pasien (PERKI, 2023).



Gambar 2. 11. Alogaritma Terapi pada Gagal Jantung (Heidenreich et al., 2022).

Berikut merupakan terapi farmakologi pada gagal jantung:

1. ACE-Inhibitor (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor)

ACE-I merupakan obat lini pertama pada terapi gagal jantung simptomatik dengan FEVKi $\leq 40\%$ sebagai *anti-remodelling*, kecuali jika ada kontraindikasi. *Angiotensin Converting Enzym Inhibitor* / ACE-I bekerja dengan menghambat enzim yang membantu perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, serta dapat mengurangi vasokonstriksi dan sekresi aldosteron, sehingga menurunkan tekanan darah dan beban kerja jantung. (PERKI, 2023). Beberapa contoh obat ACE-I adalah Enalapril, Captopril, dan Lisinopril.

2. ARB (Angiotensin II Receptor Blocker)

ARB bekerja sebagai *anti-remodelling* jantung dengan menghambat pengikatan angiotensin II pada reseptor AT1, sehingga mencegah terjadinya vasokonstriksi dan retensi natrium. Sebab itu, ARB menyebabkan vasodilatasi yang berujung pada penurunan tekanan darah dan beban kerja miokardium.

Sebagai terapi lini pertama yang direkomendasikan pada pasien dengan gagal jantung fraksi ejeksi ventrikel kiri yang rendah (HFrEF), ARB juga dapat digunakan sebagai terapi alternatif pada pasien yang intoleran terhadap ACE-*inhibitor* akibat efek samping seperti batuk atau angioedema. Obat-obat yang termasuk golongan ini di antaranya Losartan, Valsartan, Candesartan, dan Irbesartan (PERKI, 2023).

3. **Beta Blocker (β – Blocker)**

Beta blocker (BB) berperan sebagai antiaritmia lini kedua ketika ACE-*Inhibitor* dan ARB sudah intoleran. BB bekerja dengan menghambat reseptor beta-adrenergik di berbagai organ seperti jantung, pembuluh darah perifer, bronkus, pankreas, dan hati. Terapi ini dapat mengontrol detak jantung dan mencegah gejala pada penyakit arteri koroner yang stabil. Pada kondisi pasca-infark miokard, beta-blocker dapat mengurangi risiko kematian dan detak jantung pada pasien dengan fibrilasi atrium. Pedoman dari *The American College of Cardiology Foundation* (ACC) merekomendasikan penggunaan *beta blocker* seperti Metoprolol Suksinat, Bisoprolol, atau Carvedilol untuk pengobatan gagal jantung (Ponikowski dan Voors, 2017).

4. **Aldosterone Antagonists (MRA)**

Mineralocorticoid Receptor Antagonist (MRA) atau *Aldosterone Antagonist* penting dalam pengobatan gagal jantung, terutama dengan pasien disfungsi ventrikel kiri sistolik dengan Spironolactone dan Eplerenone. Obat-obatan ini bekerja dengan menghalangi efek aldosteron, hormon yang dihasilkan kelenjar adrenal yang berkontribusi terhadap perkembangan gagal jantung di ginjal dengan meningkatkan retensi natrium dan air, menghambat eliminasi kalium, serta mengurangi fibrosis miokard. Obat dengan golongan ini direkomendasikan sebagai terapi HFrEF bersama dengan penghambat renin angiotensin, *beta blocker*, dan SGLT-2 *Inhibitor* (Markowitz, Messine dan Coplan, 2012).

5. **ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor)**

ARNI merupakan obat kombinasi dari Sacubitril dan Valsartan dalam 1 molekul. Sacubitril merupakan obat yang menghambat enzim neprilysin yang memecah peptida natriuretik sehingga menjadi bentuk inaktifnya, sebagai

antagonis RAAS. Peptida natriuretik berguna dalam penyesuaian *remodelling* mikardium, vasodilatasi, natriuresis, diuresis, serta penumpukan cairan. Sedangkan, valsartan merupakan obat golongan ARB yang bekerja dengan menghambat pengikatan angiotensin II dan ATI di endotel. Kedua obat tersebut digabungkan untuk mendapatkan efek peningkatan kadar natriuretik peptida dan mengurangi tekanan darah (Huber dan Brown, 2016).

6. SGLT-2 Inhibitor

Sodium Glucose coTransporter-2 Inhibitor (SGLT-2 Inhibitor) merupakan golongan obat antihiperqlikemik yang direkomendasikan pada penderita HF_rEF (bisa tanpa diabetes). Terapi ini bekerja dengan menghambat reabsorpsi glukosa di ginjal, yang juga memiliki efek diuretik dan mengurangi volume cairan. SGLT-2 Inhibitor dapat menurunkan angka rawat ulang dan mortalitas pada pasien HF_rEF, serta memberikan manfaat pada pasien dengan diabetes. Beberapa contoh obatnya seperti Dapagliflozin dan Empagliflozin (Talha, Anke dan Butler, 2023).

7. Diuretik Loop

Diuretik merupakan terapi utama gagal jantung dalam mengatasi dekomposisi dan berupa retensi cairan dan kongesti. Dalam hal ini, diuretik loop merupakan diuretik dengan efek terpeutik paling kuat yang bekerja secara reversibel menghambat reabsorpsi di ginjal dengan mengikat kontransporter Na-K-2Cl (NKCC2), sehingga berkompetisi dengan Cl dan menghambat absorpsi NaCl di membran glomerulus. Obat tersedia dalam bentuk oral dan IV dengan beberapa contoh obat, yaitu Furosemide, Bumetanide, Torsemide (Wu *et al.*, 2024).

8. Vasodilator

Fungsi vasodilator sebagai terapi gagal jantung akut, yaitu untuk mengurangi beban kerja jantung setelah *afterload* yang mengakibatkan dekomposisi, sehingga terjadi vasodilatasi dan menurunkan tekanan darah. Selain itu, golongan ini juga berfungsi dalam mengurangi resistensi vaskular sistemik, akibatnya dapat mengurangi impedansi aliran terhadap darah ke jantung. Beberapa obat yang digunakan, antara lain: Nitroglycerin, Sodium Nitroprusside, dan Isosorbide Dinitrate (Levy, Larib dan Mebazaa, 2014).

9. Positif Inotropik

Agen inotropik merupakan terapi utama mengobati gagal jantung disfungsi sistolik. Positif inotropik seperti glikosida jantung bekerja dengan menstimulasi reseptor β_1 , β_2 dan meningkatkan kontraktilitas jantung dan output jantung dengan menghambat fosfodiesterase. Tekanan dan durasi kontraksi ventrikel juga meningkat melalui pemasukan kalsium di otot jantung. Di sisi lain, dobutamin dapat meningkatkan curah jantung tekanan darah. Dobutamine dan Digoksin adalah salah satunya.

10. Antiplatelet dan Antikoagulan

Antiplatelet dan Antikoagulan memiliki peran penting dalam mencegah terjadinya penggumpalan darah di jantung, sehingga penting dalam pengobatan gagal jantung. Antiplatelet seperti aspirin dan clopidogrel mencegah agregasi platelet sehingga mengurangi adanya trombosis yang dapat menyebabkan IMA dan stroke (Yunita, Zulkarnain dan Aminuddin, 2015). Sedangkan, antikoagulan seperti warfarin dan heparin bekerja dengan mencegah koagulasi darah sehingga mengurangi risiko infark miokard atau tromboemboli (fibrilasi atrium). Kedua obat ini dapat digunakan sebagai terapi pencegahan komplikasi kardiovaskular pada gagal jantung.

2.2.10. Terapi Non Farmakologi Penyakit Gagal Jantung

Terapi dalam pengelolaan gagal jantung mencakup berbagai pendekatan yang tidak melibatkan obat-obatan, tetapi tetap penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan mengelola gejala. Dalam PERKI (2023) terdapat beberapa aspek terapi non farmakologi, di antaranya:

1. Manajemen Gagal Jantung Berbasis Tim Multidisiplin

Pendekatan ini melibatkan kolaborasi antara berbagai profesional kesehatan, termasuk dokter, perawat, ahli gizi, dan fisioterapis, untuk memberikan perawatan yang komprehensif dan terintegrasi bagi pasien gagal jantung. Salah satunya adalah program rehabilitasi jantung dirancang untuk membantu pasien meningkatkan kebugaran fisik, mengelola stres, dan mengedukasi mereka tentang penyakit jantung. Ini termasuk latihan fisik yang terstruktur dan dukungan psikologis.

2. Manajemen Perawatan Mandiri

Mengajarkan pasien tentang cara mengelola kondisi mereka sendiri, termasuk pemantauan gejala, pengelolaan diet, dan pengaturan aktivitas fisik. Ini juga mencakup pendidikan tentang pentingnya kepatuhan terhadap rencana perawatan. Terutama, pasien disarankan untuk memantau berat badan mereka secara rutin, karena peningkatan berat badan yang cepat dapat menjadi tanda retensi cairan dan perburukan gagal jantung. Ini membantu dalam deteksi dini masalah (Nurkhalis dan Adista, 2020). Mengelola asupan cairan sangat penting untuk pasien gagal jantung, terutama untuk mencegah retensi cairan yang dapat memperburuk gejala. Pasien perlu diberi tahu tentang batasan asupan cairan yang sesuai.

2.3. Tinjauan Tentang ARB

2.3.1. Efek Farmakologis

ARB merupakan terapi lini pertama atau kedua yang direkomendasikan untuk pasien dengan gagal jantung jika intoleran terhadap ACE-*Inhibitor*. Pada pasien dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri kurang dari 40%, ARB merupakan terapi yang sangat dianjurkan. Selain itu, ARB juga digunakan untuk pencegahan primer dan sekunder kejadian kardiovaskular pada pasien dengan faktor risiko seperti diabetes melitus dan penyakit jantung koroner.

Penggunaan ARB memiliki beberapa efek terapeutik penting. Pertama, ARB menurunkan tekanan darah dengan menghambat efek angiotensin II, yang menyebabkan vasodilatasi dan aliran darah yang lebih lancar. Selain itu, ARB mengurangi *afterload* dan *preload* pada jantung, sehingga mengurangi beban kerja jantung dan memperbaiki fungsi ventrikel kiri. Dengan mengurangi vasokonstriksi, ARB membantu jantung memompa darah lebih efisien dan mengurangi volume darah yang kembali ke jantung, yang sangat bermanfaat bagi pasien dengan gagal jantung.

ARB juga mengurangi retensi natrium dan air dengan menghambat sekresi aldosteron yang dirangsang oleh angiotensin II, sehingga membantu menurunkan tekanan darah dan mengurangi edema. Selain itu, golongan ini memiliki efek *anti-remodelling* dengan mengurangi hipertrofi ventrikel kiri dan fibrosis, serta efek antiinflamasi dan antioksidan dengan mengurangi peradangan dan stres oksidatif.

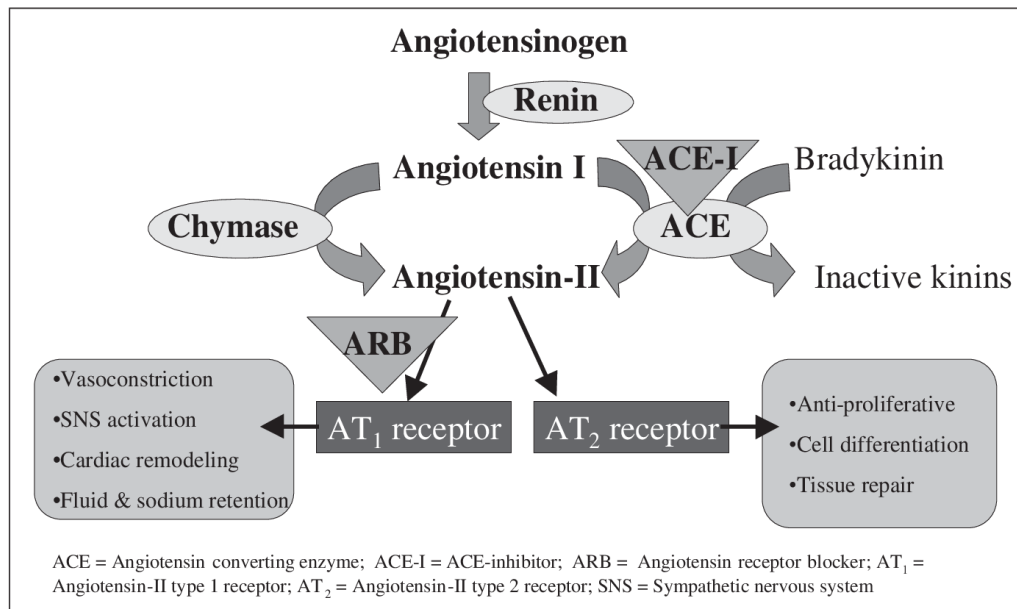
Peningkatan kadar angiotensin II akibat blokade reseptor AT1 juga dapat merangsang reseptor AT2, yang memiliki efek perlindungan tambahan pada sistem kardiovaskular.

Secara keseluruhan, efek farmakologis ARB berfokus pada pengurangan beban pada sistem kardiovaskular dengan cara menghambat aksi angiotensin II, yang pada gilirannya membantu mengontrol hipertensi, mengurangi risiko gagal jantung, serta melindungi organ-organ target seperti jantung dan ginjal dari kerusakan lebih lanjut.

2.3.2. Mekanisme Kerja

ARB (*Angiotensin II Receptor Blocker*) bekerja dengan melebarkan pembuluh darah, mengurangi retensi cairan, dan menurunkan aktivitas sistem saraf simpatik. Hal ini berujung pada penurunan tekanan darah, volume darah, denyut jantung dan kontraktilitas miokardium. Efek-efek ini secara keseluruhan berdampak positif pada fungsi jantung, terutama pada pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri yang rendah. Penggunaan ARB telah terbukti secara klinis dapat menurunkan risiko kejadian kardiovaskular mayor (PERKI, 2023).

Angiotensin merupakan hormon yang berperan penting dalam regulasi tekanan darah dan keseimbangan cairan. Angiotensin II diproduksi melalui sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Proses dimulai dengan sekresi renin oleh sel juxtaglomerular di ginjal sebagai respons terhadap penurunan tekanan darah atau aliran darah ginjal. Renin mengubah angiotensinogen yang diproduksi hati menjadi angiotensin I, yang kemudian diubah menjadi angiotensin II oleh enzim ACE. Perubahan ini juga dapat diperantarai oleh non-ACE yaitu kimase yang terbentuk dari sel mast di jantung. Kemudian, angiotensin II mengikat 2 reseptor yaitu (1) AT1, yang terlibat dalam efek vasokonstriksi (penyempitan pembuluh darah), sekresi aldosteron (hormon yang mempengaruhi retensi natrium dan air), dan pelepasan katekolamin yang memperburuk gagal jantung, serta (2) AT2 yang berperan dalam vasodilatasi dan perlindungan jantung (tidak menjadi fokus utama). ARB kemudian memblokir reseptor AT1, mengurangi efek vasokonstriktor dan menurunkan resistensi vaskular sistemik dan tekanan darah (Turner dan Kodali, 2020).



Gambar 2. 12. Mekanisme Aksi ARB (Turner dan Kodali, 2020)

ARB juga menghambat sekresi aldosteron, hormon yang mengurangi reabsorpsi natrium di ginjal, sehingga menurunkan volume cairan dan tekanan darah. Penurunan aldosteron juga mengurangi ekskresi kalium, yang dapat menyebabkan hiperkalemia pada beberapa pasien. Selain itu, ARB dapat menurunkan stimulasi sistem saraf simpatik yang mengurangi denyut jantung dan kontraktilitas jantung (Turner dan Kodali, 2020). Tidak seperti ACEI yang meningkatkan kadar bradikinin, ARB tidak mempengaruhi bradikinin, sehingga menghindari efek samping seperti batuk dan angioedema yang umum pada ACEI (Dell'Italia, Collawn dan Ferrario, 2018). Maka, dengan menghambat AT₁, ARB menurunkan *afterload* dan *preload*, efektif dalam mengurangi tekanan pada jantung dan mencegah remodeling ventrikel (Abraham, White dan White, 2015). Hal ini menjadikannya alternatif ideal untuk pasien intoleransi ACEI.

Tabel II. 5. Studi Efektivitas ARB pada Pasien Gagal Jantung dan Infark Miokard

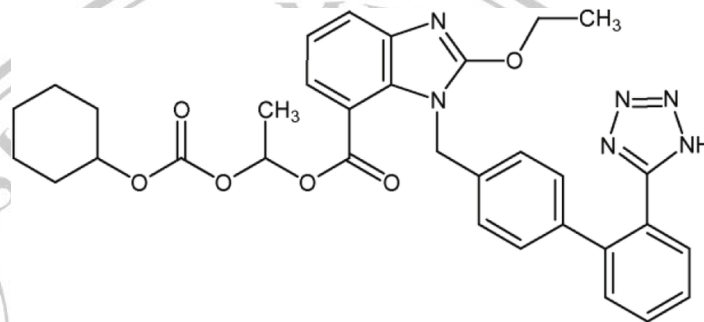
Penelitian (year)	N	ARB	Pembanding	Hasil
ELITE (1997)	722	Losartan	Captopril	Lebih aman untuk ginjal dibanding Captopril, tapi belum tentu lebih baik dari ACEi.
RESOLVD (2000)	768	Candesartan	Enalapril	Meningkatkan fungsi jantung, tanpa perbaikan signifikan dalam mortalitas.
ELITE II (2000)	3152	Losartan	Captopril	Mortalitas serupa, ES losartan lebih sedikit.
Val-HeFT (2001)	5010	Valsartan	ACE-Is	Menurunkan angka rawat inap, tidak signifikan untuk kematian total.
OPTIMAAL (2002)	5477	Losartan	ACEi + kombinasi ARB	Tidak lebih unggul dari captopril untuk mencegah kematian.
CHARM-Overall (2003)	7601	Candesartan	ACE-Is	Menurunkan mortalitas dan morbiditas.
VALIANT, Pfeffer et al (2003)	14.703	Valsartan	ACE-Is (Captopril)	Setara dalam mencegah kematian pasca infark.
HEAAL (2009)	3846	Losartan (150 mg)	Losartan (50 mg)	Dosis 150 mg lebih efektif menurunkan risiko kematian.

Sumber: (McDonagh, 2010)

2.3.3. Sediaan ARB Sebagai Terapi Gagal Jantung

2.3.3.1. Candesartan

Candesartan, telah memperoleh persetujuan FDA untuk penanganan hipertensi yang efektif pada orang dewasa. Awalnya hadir dalam bentuk *prodrug*-nya, candesartan cilexetil, obat ini mengalami hidrolisis di dalam saluran pencernaan selama penyerapan, yang menyebabkan aktivasinya. Di luar indikasi yang disetujui FDA, candesartan sering digunakan di luar label dalam pengobatan berbagai kondisi, termasuk kecelakaan serebrovaskular atau stroke, nefropati diabetik, hipertrofi ventrikel kiri, dan migrain.



Gambar 2. 13. Struktur Kimia Candesartan
(Mennickent dan Diego, 2019)

Indikasi

Indikasi utama Candesartan adalah hipertensi, baik sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan hidroklorotiazid, serta direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan komorbiditas seperti penyakit ginjal kronis atau diabetes melitus. Pada pasien gagal jantung, Candesartan merupakan pilihan lini kedua, terutama pada pasien yang tidak toleran terhadap ACE-*inhibitor*. FDA menyetujui penggunaan candesartan pada orang dewasa dengan gagal jantung di kelas 2 hingga 4 NYHA. Studi CHARM menunjukkan penurunan mortalitas kardiovaskular dan rawat inap akibat gagal jantung kongestif. Pedoman ACC/AHA/HFSA tahun 2022 mendukung penggunaan candesartan untuk gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah (HFrEF) serta memiliki efek yang lebih kuat dalam menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik (Heidenreich *et al.*, 2022). Berdasarkan indikasi *off-label*, candesartan direkomendasikan untuk mengelola gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang terjaga, stroke, nefropati diabetik, hipertrofi

ventrikel kiri, migrain, serta pasien diabetes dan albuminuria sedang hingga parah (Kittleson *et al.*, 2023).

Farmakokinetik dan Farmakodinamika

Candesartan cilexetil cepat dihidrolisis menjadi candesartan selama penyerapan di saluran pencernaan dengan bioavailabilitas sekitar 15%, tidak dipengaruhi oleh makanan, dan mencapai konsentrasi plasma puncak dalam 3-4 jam. Volume distribusinya rata-rata 0,13 L/kg dengan ikatan protein plasma tinggi (>99%), dan penelitian menunjukkan bahwa candesartan melewati sawar plasenta. Metabolisme hati candesartan terbatas melalui CYP2C9, sehingga interaksi obat minimal, dan diubah menjadi metabolit tidak aktif melalui O-de-etilasi. Klirensnya adalah 0,37 mL/menit/kg dengan waktu paruh eliminasi sekitar 9 jam, dan pemberian dosis berulang tidak menyebabkan akumulasi. Candesartan diekskresikan sebagian besar dalam bentuk tidak berubah melalui urin dan feses. (Kassem *et al.*, 2021).

Bentuk Sediaan dan Dosis

Candesartan diberikan secara oral dan tersedia dalam bentuk tablet 4 mg, 8 mg, 16 mg, dan 32 mg. Bagi pasien yang mengalami kesulitan menelan, tersedia suspensi oral. Pada pasien gagal jantung, dosis awal yang diberikan adalah 4 mg sekali sehari. Dosis bisa ditingkatkan secara bertahap hingga mencapai dosis maksimal 32 mg sekali sehari, sesuai toleransi pasien. Pada Hfpef, hipertensi sebaiknya dikontrol hingga tekanan darah sistolik < 130 mmHg. Beberapa pasien gagal jantung dengan komplikasi gagal ginjal memerlukan penyesuaian dosis, yaitu 4 atau 8 mg per hari (Kittleson *et al.*, 2023). Merk dagang candesartan ciletexil yang tersedia di Indonesia di antaranya Blopress, Blopil, Candefar, Canderin, dan Candetens (Pascual *et al.*, 2022).

Efek Samping

Efek samping yang paling umum dilaporkan untuk candesartan meliputi hipotensi simtomatik, fungsi ginjal abnormal, dan hiperkalemia. Dalam program CHARM, hipotensi simtomatik, gangguan fungsi ginjal (kreatinin meningkat), dan hiperkalemia terjadi dengan insidensi masing-masing sebesar 18,8%, 12,5%, dan 6,3%. Hipotensi paling umum terjadi pada pasien yang mengalami kekurangan volume atau garam akibat pembatasan diet, dialisis, diare, muntah, atau penggunaan

diuretik. Efek samping lain yang dilaporkan meliputi sakit kepala, nyeri punggung, angioedema, dan infeksi saluran pernapasan atas (Lund *et al.*, 2018).

Kontraindikasi

Kontraindikasi utama candesartan adalah hipersensitivitas terhadap obat atau eksipien. Angioedema yang disebabkan oleh candesartan telah dilaporkan (Rasmussen *et al.*, 2020). Penggunaan candesartan bersamaan dengan aliskiren dikontraindikasikan pada pasien dengan diabetes. Candesartan juga dianggap sebagai teratogen dan toksisitas janin. Obat-obatan yang mengganggu sistem renin-angiotensin-aldosteron akan menurunkan fungsi ginjal janin jika digunakan pada trimester kedua atau ketiga kehamilan. Selain itu, peningkatan risiko morbiditas dan kematian sekunder akibat oligohidramnion yang diakibatkan oleh penurunan fungsi ginjal, karena ARB mampu meningkatkan serum kreatinin darah, terutama dengan aterosklerotik yang luas (KDIGO, 2020).

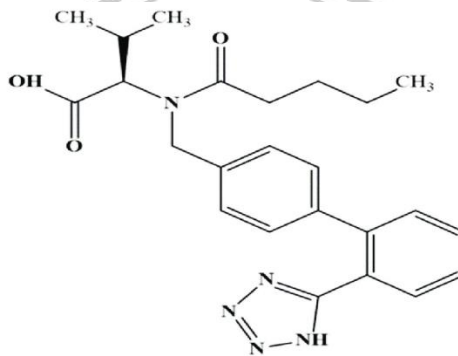
Interaksi obat

Penggunaan candesartan bersama spironolactone, suplemen kalium, atau obat lain yang meningkatkan kadar kalium serum dapat meningkatkan risiko hiperkalemia, sehingga pemantauan kalium serum secara teratur disarankan. Penggunaan litium dan ARB secara bersamaan, termasuk candesartan, dapat meningkatkan konsentrasi litium dalam serum dan menyebabkan toksisitas, sehingga pemantauan kadar litium dianjurkan. Pemberian NSAID bersama candesartan, termasuk *inhibitor* COX-2 selektif, dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal dan hilangnya efek antihipertensi dari ARB, sehingga pemantauan fungsi ginjal secara berkala dianjurkan. Blokade kombinasi sistem renin-angiotensin (RAS) dengan penghambat reseptor angiotensin, penghambat ACE, atau aliskiren meningkatkan risiko hipotensi, hiperkalemia, dan perubahan fungsi ginjal, termasuk cedera ginjal akut, sehingga pengobatan kombinasi dengan candesartan, penghambat ACE, dan antagonis reseptor mineralokortikoid tidak direkomendasikan (Whitlock *et al.*, 2023).

2.3.4.2. Valsartan

Valsartan banyak digunakan dalam pengobatan gagal jantung, terutama setelah serangan jantung untuk mengurangi risiko kematian kardiovaskular. Obat ini juga dikombinasikan dengan sacubitril dalam terapi yang dikenal sebagai

Entresto, yang sangat efektif untuk gagal jantung. Sebagai obat dari kelas ARB pertama yang menunjukkan manfaat signifikan dalam uji klinis skala besar melalui studi VAL-HEFT, valsartan telah digunakan secara luas dan memiliki data keamanan jangka panjang yang substansial. Mekanisme kerjanya adalah dengan memblokir reseptor AT1, yang menjadi target utama di mana angiotensin II berikatan untuk menginduksi vasokonstriksi dan efek stimulasi miosit. Valsartan sendiri memiliki afinitas reseptor AT1 tertinggi kedua setelah candesartan, sehingga valsartan lebih sering digunakan dibandingkan candesartan.



Gambar 2. 14. Struktur Kimia Valsartan (Abd Ali, 2020).

Indikasi

Valsartan adalah obat yang digunakan untuk mengobati tekanan darah tinggi dan penyakit jantung. Obat ini efektif menurunkan tekanan darah, mencegah komplikasi serius seperti stroke dan serangan jantung (infark miokard), serta meningkatkan fungsi jantung pada pasien gagal jantung dengan mengurangi beban kerja jantung. Selain itu, valsartan membantu meningkatkan kelangsungan hidup dan mencegah perubahan struktural jantung yang merugikan. Valsartan dapat digunakan sendiri atau dengan obat lain untuk kontrol tekanan darah, terutama pada pasien dengan kondisi tambahan seperti penyakit ginjal kronis atau diabetes. Namun, untuk hipertensi tanpa komplikasi, diuretik thiazide sering lebih disarankan. Pada pasien gagal jantung, valsartan biasanya digunakan jika ACE-*inhibitor* tidak dapat ditoleransi. Untuk pasien diabetes dengan kerusakan ginjal, valsartan adalah pilihan utama (Ardiana, Suciati dan Indrayanto, 2015).

Farmakokinetika dan Farmakodinamika

Valsartan diserap dengan baik setelah pemberian oral, mencapai tingkat maksimum dalam sekitar 6 jam dengan bioavailabilitas sekitar 25%. Volume

distribusinya sekitar 17 liter. Valsartan tidak diubah secara signifikan oleh enzim hati dan sebagian besar diekskresikan dalam bentuk tidak diubah melalui ginjal. Waktu paruhnya sekitar 6 jam, memungkinkan dosis dua kali sehari untuk mencapai konsentrasi terapeutik yang stabil, dan diekskresikan terutama melalui fekes (83%) dan urin (13%) (Benge dan Muldowney, 2012).

Bentuk Sediaan dan Dosis

Valsartan tersedia dalam bentuk tablet dengan dosis yang bervariasi, biasanya 40 mg, 80 mg, 160 mg, dan 320 mg. Dosis yang diberikan tergantung pada kondisi medis yang sedang diobati. Pada gagal jantung, diberikan dosis awal 40 mg dua kali sehari, dan dapat ditingkatkan hingga 160 mg dua kali sehari sesuai kebutuhan dan toleransi pasien. Pada pasien dengan komplikasi gagal ginjal memerlukan penyesuaian dosis dengan titrasi dosis perlahan. Merk dagang yang tersedia di Indonesia antara lain Diovan, Tensor, Valrin, dan Valtensi (Pascual *et al.*, 2022).

Efek Samping

Penelitian Val-HeFT menunjukkan bahwa valsartan dapat memberikan manfaat dalam pengelolaan gagal jantung, namun dengan risiko efek samping yang lebih tinggi dibandingkan plasebo, seperti pusing (17%), hipotensi (7%), diare (5%), dan hiperkalemia (2%). Meskipun sebagian pasien mengalami efek samping ini, sebagian besar pasien yang mengonsumsi valsartan tetap dapat mentolerir obat tersebut. Hanya 0,5% pasien valsartan yang harus menghentikan pengobatan karena peningkatan kreatinin atau kalium. Dalam hal ini, valsartan masih dianggap efektif namun masih memerlukan monitoring lebih lanjut (tekanan darah dan elektrolit) (FDA, 2022).

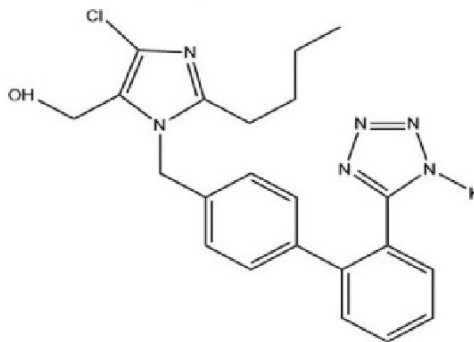
Interaksi obat

Valsartan memiliki beberapa interaksi obat yang perlu diperhatikan, di antaranya penggunaan bersama obat yang meningkatkan kadar kalium, seperti diuretik hemat kalium (misal spironolakton) dan suplemen kalium, yang dapat meningkatkan risiko hiperkalemia, sehingga kadar kalium perlu dimonitor. Selain itu, kombinasi dengan NSAID, termasuk inhibitor COX-2, dapat memperburuk fungsi ginjal, terutama pada pasien lansia atau yang mengalami deplesi volume. Penggunaan valsartan bersama dengan RAS inhibitor lain, seperti ACE inhibitor

atau aliskiren dapat meningkatkan risiko hipotensi, hiperkalemia, dan gangguan fungsi ginjal tanpa keuntungan tambahan yang signifikan (FDA, 2022).

2.3.4.3. Losartan

Losartan adalah penghambat reseptor angiotensin (ARB) yang digunakan dalam pengobatan gagal jantung dan hipertrofi ventrikel kiri, serta disetujui oleh FDA untuk mengobati hipertensi dan nefropati diabetik. Pada pasien dengan hipertensi dan hipertrofi ventrikel kiri, losartan menghambat remodeling jantung yang diinduksi angiotensin II, sehingga mengurangi risiko stroke. Losartan memiliki potensi efek samping yang telah dilaporkan meliputi hiperkalemia, gagal ginjal, dan angioedema (Bolotova *et al.*, 2020).



Gambar 2. 15. Struktur Kimia Losartan (Devi, Ghosh dan Mandal, 2022)

Indikasi

Losartan adalah obat penghambat reseptor angiotensin (ARB) yang sering digunakan untuk mengobati tekanan darah tinggi dan melindungi organ tubuh dari kerusakan akibat tekanan darah tinggi. Obat ini bekerja dengan merelaksasikan pembuluh darah sehingga tekanan darah menurun, serta efektif dalam mencegah stroke, terutama pada pasien dengan kondisi jantung tertentu. Pada pasien diabetes dengan kerusakan ginjal, losartan merupakan pilihan utama karena sifat renoprotektifnya. Losartan juga digunakan untuk membantu pasien gagal jantung yang tidak cocok dengan obat lain, serta menghambat remodeling jantung yang diinduksi angiotensin II pada hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri, sehingga mengurangi risiko stroke. Menurut Kittleson *et al.* (2023) yang didasarkan pada pedoman medis terbaru, losartan diakui sebagai komponen penting dalam terapi gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang berkurang (HFrEF) dan juga dipertimbangkan untuk gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang terjaga (HFpEF).

Singkatnya, losartan memiliki peran penting dalam menjaga kesehatan jantung dan ginjal, terutama pada pasien dengan tekanan darah tinggi dan kondisi medis terkait lainnya.

Farmakokinetika dan Farmakodinamika

Losartan diserap dengan baik secara oral, meskipun mengalami metabolisme lintas pertama yang ekstensif, dengan bioavailabilitas sistemik sekitar 33%. Obat ini mulai bekerja dalam 6 jam dan efeknya berlangsung sekitar 24 jam. Losartan memiliki ikatan protein plasma yang tinggi, sekitar 98,7%, sementara metabolit aktifnya, E-3174, memiliki ikatan protein plasma sekitar 99,8%. Volume distribusi losartan adalah sekitar 34 L dan 12 L untuk metabolitnya. Metabolisme losartan terjadi di hati melalui enzim P450 CYP2C9 dan CYP3A4, menghasilkan metabolit asam 5-karboksilat yang lebih kuat. Waktu paruh losartan adalah 1,5 hingga 2 jam, sedangkan metabolit aktifnya memiliki waktu paruh 6 hingga 9 jam. Klirens plasma losartan terjadi melalui ginjal dan hati, dan keduanya tidak terakumulasi dalam tubuh (Mulla, Patel, dan Siddiqui., 2024).

Bentuk Sediaan dan Dosis

Losartan tidak berinteraksi dengan asupan makanan. Obat ini diserap dengan baik tetapi lebih lambat dengan makanan. Namun, pemberiannya paling baik bila diberikan pada waktu yang hampir sama setiap hari. Menurut pedoman ACC/AHA 2022, dosis awal losartan yang direkomendasikan untuk terapi gagal jantung adalah 25 hingga 50 mg setiap hari. Sedangkan, dosis target adalah 50 hingga 150 mg setiap hari. FDA telah menyetujui kombinasi obat tetap losartan/hidroklorotiazid. Obat kombinasi losartan/hidroklorotiazid memiliki 3 kekuatan yaitu 50/12,5 mg, 100/12,5 mg, dan 100/25 mg (Heidenreich *et al.*, 2022). Merk dagang yang tersedia di Indonesia antara lain Cozaar, Insaar, Lifezar. Santesar, dan Sartaxal (Pascual *et al.*, 2022).

Efek Samping

Efek samping utama losartan yang telah dilaporkan meliputi hiperkalemia, gagal ginjal, dan angioedema. Efek samping yang terjadi pada lebih dari 10% pasien termasuk kelelahan, hipoglikemia, anemia, infeksi saluran kemih, nyeri dada, kelemahan, diare, dan batuk (meskipun kejadian batuk lebih rendah dibandingkan dengan terapi ACEi). Efek samping yang terjadi pada 1% hingga

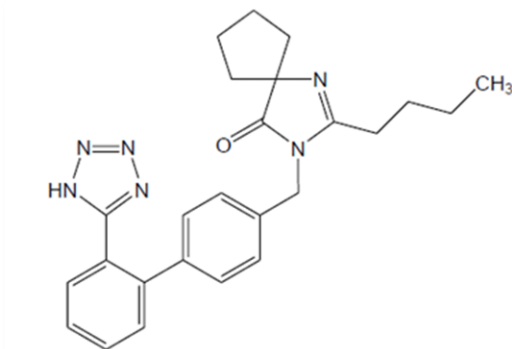
10% pasien meliputi infeksi saluran pernapasan atas, hipotensi, pusing, selulitis, gastritis, dan mual. Efek samping yang sering tidak didefinisikan selama pengawasan pasca pemasaran meliputi angioedema, edema atau pembengkakan, hipotensi pada pasien hipovolemik, astenia, sakit kepala, malaise, mual, nyeri perut, hiperkalemia, nyeri punggung, memburuknya gagal ginjal, tremor, dan disartria (Bolotova *et al.*, 2020).

Interaksi obat

Penggunaan losartan bersama obat yang meningkatkan kadar kalium serum dapat menyebabkan hiperkalemia, sehingga perlu dilakukan pemantauan kalium serum. Losartan juga dapat meningkatkan konsentrasi dan toksisitas litium, sehingga dianjurkan untuk pemantauan kadar litium. Pada pasien lanjut usia, depleksi volume, terapi diuretik, atau gangguan fungsi ginjal, penggunaan NSAID termasuk *inhibitor* COX-2 selektif dengan losartan dapat menurunkan fungsi ginjal, termasuk risiko cedera ginjal akut yang biasanya reversibel. Dalam hal ini, pemantauan fungsi ginjal perlu dilakukan, karena NSAID dapat mengurangi efek antihipertensi losartan. Penggunaan kombinasi ARB, ACE-*inhibitor*, atau aliskiren meningkatkan risiko hipotensi, sinkop, hiperkalemia, dan cedera ginjal akut dibandingkan monoterapi. Pada pasien diabetes dan gangguan ginjal (GFR <60 mL/menit) sehingga kombinasi aliskiren dan losartan sebaiknya dihindari (Mulla *et al.*, 2024).

2.2.5.1. Irbesartan

Irbesartan adalah anggota antagonis reseptor angiotensin II non-peptida yang digunakan di seluruh dunia dalam pengobatan hipertensi dan nefropati diabetik pada pasien hipertensi dengan diabetes tipe 2, peningkatan kreatinin serum, dan proteinuria. Meskipun lebih sering digunakan untuk pengobatan hipertensi dan nefropati diabetik, Irbesartan juga dapat digunakan untuk gagal jantung, terutama pada pasien dengan hipertensi yang menyertainya. Irbesartan memiliki gugus imidazolinin karbonil unik yang memperkuat ikatan ke reseptor AT1, menghasilkan waktu residu lebih lama dibandingkan valsartan dan candesartan.



Gambar 2. 16. Struktur Kimia Irbesartan (Rahmadhani, Armin dan Rivai, 2021)

Indikasi

Irbesartan, digunakan sendiri atau dengan agen antihipertensi lain seperti hidroklorotiazid, diindikasikan untuk hipertensi yang tidak terkontrol dengan monoterapi dan nefropati diabetik pada pasien diabetes tipe 2 dengan hipertensi. Obat ini sering menjadi pilihan utama untuk pasien dengan penyakit ginjal kronis, diabetes, atau gagal jantung, tetapi diuretik thiazide lebih disarankan untuk hipertensi sederhana. Irbesartan efektif memperlambat kerusakan ginjal pada pasien diabetes dan digunakan sebagai lini kedua untuk gagal jantung pada pasien yang tidak dapat mentoleransi *ACE-inhibitor*.

Farmakokinetika dan Farmakodinamika

Irbesartan memiliki bioavailabilitas oral sebesar 60% hingga 80%, lebih tinggi dibandingkan banyak ARB lainnya, dan penyerapannya tidak dipengaruhi oleh makanan. Waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum (*T_{max}*) sekitar 1,5 hingga 2 jam, menunjukkan penyerapan yang cepat. Waktu paruh eliminasi terminalnya adalah 11 hingga 15 jam, memungkinkan pemberian dosis sekali sehari. Irbesartan menunjukkan farmakokinetik linear dan proporsional terhadap dosis dalam rentang 10 hingga 600 mg, dengan AUC meningkat sebanding dengan dosis tanpa perbedaan signifikan dalam *T_{max}* atau waktu paruh. Sekitar 20% dari dosis oral diekskresikan melalui urin dan 80% melalui feses, dengan klirens ginjal yang relatif rendah, yaitu 3,0 hingga 3,5 mL/menit. Konsentrasi *steady-state* tercapai dalam 3 hari pemberian tanpa akumulasi yang signifikan. Farmakokinetik irbesartan tidak berubah secara signifikan pada pasien dengan gangguan ginjal atau hati, dan tidak dieliminasi melalui hemodialisis. Penyerapannya tidak dipengaruhi

oleh makanan, sehingga dapat diminum dengan atau tanpa makanan (Dailymed, 2024).

Bentuk Sediaan dan Dosis

Irbesartan tersedia dalam bentuk tablet dengan dosis yang bervariasi, yaitu 75 mg, 150 mg, dan 300 mg. Dosis yang diberikan tergantung pada kondisi medis yang sedang diobati. Pada gagal jantung, diberikan dosis awal 150 mg satu kali sehari, dan dapat ditingkatkan hingga 300 mg satu kali sehari sesuai kebutuhan dan toleransi pasien (Dailymed, 2024). Merk dagang yang tersedia di Indonesia antara lain Irbeten, Irtan, Elzar, Fritens, dan Irvask (Pascual *et al.*, 2022).

Efek Samping

Penggunaan irbesartan dapat menyebabkan beberapa efek samping. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan melalui penilaian *post-marketing*, dimana 2,2% mengalami reaksi efek samping, yang paling sering adalah sakit kepala, nyeri epigastrik, mual, dan muntah. Selain itu, reaksi alergi dan sinkop akibat hipotensi adalah satu-satunya efek samping serius. Walaupun begitu efek samping ini masih jarang terjadi (Desai, 2016).

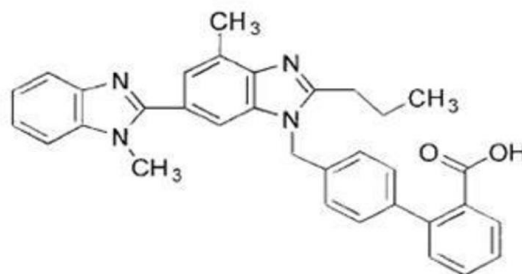
Interaksi obat

Penggunaan irbesartan bersamaan dengan obat-obat yang meningkatkan kadar kalium serum, seperti diuretik hemat kalium atau suplemen kalium, dapat menyebabkan hiperkalemia, sehingga pemantauan kadar kalium penting. Selain itu, penggunaan bersama lithium dapat meningkatkan konsentrasi serum lithium dan risiko toksisitas, sehingga perlu memonitor kadar lithium pada pasien yang menggunakan kombinasi ini. Irbesartan juga dapat berinteraksi dengan NSAID, termasuk *inhibitor* COX-2, terutama pada pasien lanjut usia, mereka yang mengalami deplesi volume, atau memiliki gangguan fungsi ginjal, yang berpotensi menyebabkan penurunan fungsi ginjal hingga gagal ginjal akut sehingga fungsi ginjal perlu dipantau secara berkala. Efek antihipertensi irbesartan bisa berkurang jika diberikan bersamaan dengan NSAID. Penggunaan kombinasi irbesartan dengan inhibitor renin-angiotensin lain, seperti ACE-*inhibitor* atau aliskiren, dapat meningkatkan risiko hipotensi, hiperkalemia, dan gangguan fungsi ginjal, sehingga penggunaan kombinasi ini umumnya harus dihindari, khususnya pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (FDA, 2016). Metabolisme dengan CYP2C9 minim

interaksi obat seperti telmisartan, dibandingkan candesartan dan valsartan dengan metabolisme CYP yang lebih kompleks.

2.2.5.2. Telmisartan

Telmisartan adalah obat yang termasuk dalam kelas *angiotensin II receptor blocker* (ARB). Selain itu, telmisartan juga memiliki aktivitas sebagai agonis parsial peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ). Obat ini digunakan untuk mengobati hipertensi, gagal jantung, dan nefropati diabetik. Telmisartan memiliki indikasi untuk pengobatan gagal jantung dan juga membantu mengurangi kejadian kardiovaskular pada pasien dengan penyakit arteri koroner. Dalam Abraham, White dan White (2015), diketahui obat ini juga memiliki interaksi dengan digoksin sehingga meningkatkan digoksin plasma yang dapat menyebabkan toksisitas sekunder glikoprotein P.



Gambar 2. 17. Struktur Kimia Telmisartan (Al-Obaidi et al., 2016).

Indikasi

Telmisartan digunakan untuk menurunkan tekanan darah, mengurangi risiko kardiovaskular (serangan jantung, stroke, hingga kematian akibat gangguan jantung). Dalam penelitian oleh Samir *et al.* (2023), diketahui telmisartan memiliki efektivitas perbaikan lebih tinggi dari enalapril dalam mengurangi kejadian HFrEF dan CKD. Selain itu, telmisartan juga digunakan sebagai terapi nefropati diabetik pada pasien diabetes tipe 2.

Farmakokinetika dan Farmakodinamika

Telmisartan diserap dengan baik setelah pemberian oral, dengan bioavailabilitas tinggi sekitar 42-58% dengan waktu paruh 27-42 jam dan onset kerja cepat 0,5-1 jam. Obat ini memiliki volume distribusi sekitar 500 liter dan dimetabolisme minimal di hati. Ekskresi irbesartan terjadi terutama melalui feses (97%) dan urin (3%) (Abraham, White dan White, 2015).

Bentuk Sediaan dan Dosis

Telmisartan tersedia dalam bentuk tablet dengan dosis 20, 40, dan 80 mg. Dosis yang diberikan tergantung pada kondisi medis yang sedang diobati. Pada pasien dengan HfrEF, telmisartan bagus dalam mengatasi dengan pemberian dosis awal 40 mg satu kali sehari, dan dapat ditingkatkan hingga 80 mg satu kali sehari sesuai kebutuhan dan toleransi pasien (Samir *et al.*, 2023). Merk dagang yang tersedia di Indonesia antara lain Micardis, Simtel, dan Angitel (Pascual *et al.*, 2022).

Efek Samping

Telmisartan memiliki beberapa efek samping walaupun jarang terjadi, di antaranya yang paling umum yaitu hipotensi, hiperkalemia, bradikardia, angina pectoris, takikardia, hipertensi, edema perifer, peningkatan kreatinin serum. Sedangkan, untuk yang sangat jarang terjadi seperti hipoglikemia, serta penyakit paru interstisial (Pascual *et al.*, 2022).

Interaksi obat

Telmisartan dapat meningkatkan risiko hipotensi jika digunakan dengan diuretik dosis tinggi dan obat antihipertensi lain, serta meningkatkan kadar plasma digoksin. Penggunaan bersama diuretik hemat kalium, suplemen kalium, pengganti garam yang mengandung kalium, ACE-*inhibitor*, heparin, imunosupresan seperti siklosporin atau takrolimus, dan trimetoprim dapat meningkatkan risiko hiperkalemia. Efek antihipertensi obat ini dapat berkurang dan fungsi ginjal dapat memburuk jika digunakan bersama aspirin (NSAID) yang termasuk *inhibitor* COX-2 selektif. Telmisartan juga dapat meningkatkan kadar serum dan toksisitas lithium, serta dapat mengalami penurunan efektivitas antihipertensi jika digunakan dengan kortikosteroid sistemik. Penggunaan bersama dengan ACE-*inhibitor* atau aliskiren yang menyebabkan blokade ganda sistem RAAS berisiko fatal karena meningkatkan risiko hipotensi, hiperkalemia, dan gangguan fungsi ginjal, terutama pada pasien diabetes atau gangguan ginjal (Pascual *et al.*, 2022).

Tabel II. 6. Perbandingan Efektivitas Terapi ARB pada Gagal Jantung

Obat	Efektivitas pada Gagal Jantung	Komentar Utama
Irbesartan	Tinggi	Tidak terjadi peningkatan mortalitas pada HFpEF, bioavailabilitas tertinggi, afinitas kuat dengan AT1, interaksi minimal, dan proteksi ginjal serta metabolic.
Candesartan	Tinggi	Pengurangan signifikan dalam mortalitas dan hospitalisasi, afinitas reseptor AT1 setara irbesartan, waktu disosiasi lebih lama
Valsartan	Tinggi	Penurunan pada hospitalisasi, selektivitas reseptor cukup tinggi, penetrasi jaringan yang baik, kombinasi sinergis dengan penghambat neprilisin.
Telmisartan	Sedang	Terkait dengan peningkatan angka harapan hidup pada pasien gagal jantung, lipofilisitas tinggi, aktivitas PPAR- γ unggul pada T2DM.
Losartan	Sedang	Efektivitasnya baik, tetapi kurang optimal dibandingkan ARB lain seperti candesartan dan telmisartan.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Abraham, White dan White (2015), diketahui bahwa dari 5 obat dalam golongan ARB yang diuji, irbesartan diketahui sebagai yang terbaik dengan efektivitas paling tinggi dikarenakan bioavailabilitas tertinggi dengan afinitas tinggi dengan reseptor AT1. Pada studi CHARM menyebutkan afinitas pengikatan setara irbesartan pada reseptor AT1 dan waktu disosiasi yang lebih lama dibandingkan ARB lainnya. Selain itu, valsartan dan telmisartan juga diketahui memiliki tingkat perbaikan gejala yang tinggi, terutama valsartan karena memiliki afinitas tertinggi kedua setelah candesartan. Sementara itu, losartan dinilai kurang optimal dibanding keempat obat lainnya.