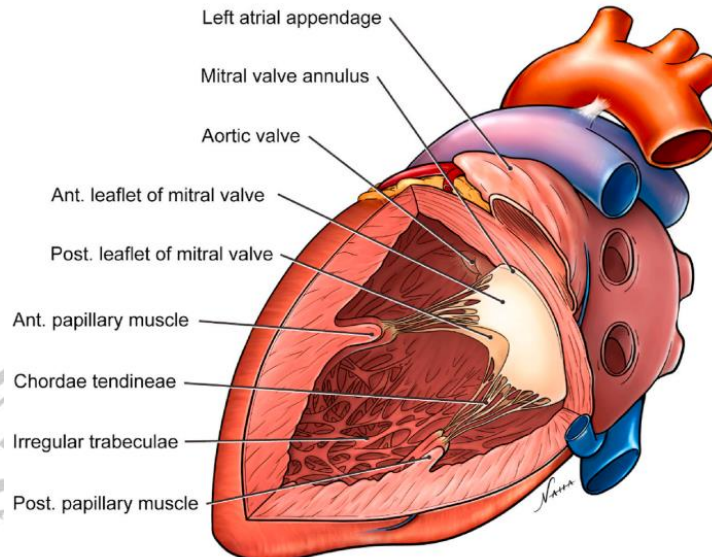


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Jantung



Gambar 2.1 Anatomi jantung (Whiteman et al., 2021)

Jantung ialah organ dalam tubuh manusia yang berfungsi sebagai pompa otot dengan aktivitas listrik yang mandiri namun tetap dikendalikan oleh sistem persarafan pusat. Sel-sel jantung tidak memiliki kemampuan untuk memperbaiki diri maupun melakukan pembelahan. Jantung berukuran kurang lebih sebesar kepalan tangan manusia, dengan berat rata-rata sekitar 310 gram pada laki-laki dan 225 gram pada perempuan.. Jantung terletak di garis tengah rongga mediastinum, sedikit ke arah kiri dan berputar ke belakang, dengan ventrikel kanan menempati sebagian besar permukaan anterior. Organ ini dikelilingi oleh paru-paru di sisi lateral dan diafragma di bagian inferior, serta dilindungi oleh struktur tulang seperti tulang rusuk dan sternum, yang membentang dari sela iga kedua hingga kelima di sisi kiri. Bagian paling bawah dan lateral dari jantung, yaitu apeks, terletak di sela iga kelima pada garis mid-klavikula, yang dikenal sebagai titik impuls maksimal (Bakose et al., 2022).

Secara histologis, jantung tersusun atas tiga lapisan utama, yaitu endokardium yang melapisi ruang-ruang jantung, miokardium yang merupakan lapisan otot lurik tebal dan berfungsi memompa darah, serta

perikardium, yaitu kantung dua lapis yang mengandung 10 hingga 20 cc cairan perikardial yang berfungsi sebagai peredam guncangan. Jantung terdiri atas empat ruang, yaitu atrium kanan dan kiri yang dipisahkan oleh septum interatrium, serta ventrikel kanan dan kiri yang dibatasi oleh septum interventrikular. Batas antara atrium dan ventrikel dikenal sebagai septum atrioventrikular. Aliran darah yang berasal dari atrium menuju ventrikel diatur oleh katup atrioventrikular, yang terdiri atas katup trikuspid dan katup mitral. Adapun katup yang menghubungkan jantung dengan pembuluh darah besar disebut katup semilunar, yang mencakup katup pulmonal dan katup aorta (Bakose et al., 2022).

Siklus kerja jantung diatur oleh sistem penghantar impuls listrik yang dimulai dari nodus sinoatrium dan berakhir di serabut Purkinje, serta dipengaruhi oleh hormon, persarafan simpatis, dan parasimpatis. Jantung memiliki dimensi rata-rata 12 cm panjang, 9 cm lebar, dan 6 cm dalam. Melalui sistem pembuluh darah yang kompleks, yaitu arteri, arteriola, dan kapiler, jantung memompa sekitar 4 hingga 6 liter darah per menit. Darah ini lalu menuju ke jantung kembali melewati venula dan vena, membawa oksigen serta nutrisi ke seluruh tubuh dan membawa karbon dioksida dan sisa metabolisme untuk dieliminasi (Bakose et al., 2022).

2.2 Sistem Renin Angiotensin Aldosterone (RAAS)

Sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) merupakan pengatur utama tekanan darah, volume darah, dan keseimbangan elektrolit melalui peran tiga senyawa utama: renin, angiotensin II, dan aldosteron. Sistem ini bekerja sebagai respons terhadap penurunan perfusi ginjal, natrium di tubulus distal, serta aktivasi beta-adrenergik. RAAS melibatkan organ-organ seperti ginjal, paru, pembuluh darah, korteks adrenal, dan otak, serta berperan penting dalam fungsi fisiologis jantung dan ginjal melalui pengaturan tonus vaskular dan keseimbangan cairan. Aktivasi berlebihan RAAS berkontribusi terhadap hipertensi, gagal jantung, dan penyakit ginjal, sehingga penghambatannya terbukti bermanfaat secara klinis (Fountain et al., 2023).

Aktivasi sistem ini dimulai dari pelepasan renin oleh sel jukstaglomerular di arteriol aferen ginjal. Renin berasal dari bentuk tidak aktifnya, yaitu prorenin, yang diaktifkan oleh enzim seperti proconvertase 1 dan cathepsin B. Pelepasan renin ke sirkulasi dipicu oleh empat rangsangan utama, yaitu penurunan perfusi ginjal, penurunan natrium dan klorida di tubulus distal (yang dideteksi oleh makula densa), peningkatan stimulasi beta-simpatis, serta umpan balik humoral dari angiotensin I, kadar kalium, dan peptida natriuretik atrial (ANP). Renin memiliki waktu paruh sekitar 10–15 menit dan bertindak sebagai enzim pembatas laju dalam sistem RAAS (Fountain et al., 2023).

Angiotensinogen yang dihasilkan oleh hati akan diproses menjadi angiotensin I melalui kerja enzim renin. Selanjutnya, angiotensin I dikonversi menjadi angiotensin II oleh angiotensin-*converting enzyme* (ACE), yang banyak terdapat pada lapisan endotel pembuluh darah, khususnya di jaringan paru-paru. Angiotensin II berperan sebagai mediator utama dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), dengan efek fisiologis mencakup penyempitan pembuluh darah (vasokonstriksi), peningkatan penyerapan kembali natrium, stimulasi sekresi aldosteron, aktivasi sistem saraf simpatis, serta pelepasan hormon vasopresin dari hipofisis (Fountain et al., 2023).

Aldosteron yang diproduksi dari zona glomerulosa korteks adrenal, bekerja melalui reseptor mineralokortikoid untuk meningkatkan ekspresi kanal *Epithelial Sodium Channel* (ENaC) dan pompa Na^+/K^+ -ATPase, sehingga meningkatkan reabsorpsi natrium dan ekskresi kalium. Selain itu, aldosteron juga memengaruhi regulasi rasa haus dan konsumsi garam melalui reseptor di otak (Fountain et al., 2023).

2.3 Definisi Gagal Jantung

Gagal jantung (*heart failure*) adalah suatu sindrom klinis yang berkembang secara progresif akibat perubahan struktur atau fungsi jantung yang didukung oleh peningkatan konsentrasi natriuretik peptida plasma atau bukti objektif adanya kongesti paru atau sistemik yang bersifat kardiogenik, sehingga menghambat kemampuan ventrikel dalam memompa darah secara

optimal. Gagal jantung dapat terjadi akibat gangguan pada fungsi sistolik, diastolik, maupun kombinasi keduanya. Jika disebabkan oleh penurunan fungsi sistolik yang ditandai dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF), kondisi ini dikenal sebagai gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah (HFrEF). Sebaliknya, apabila fungsi diastolik terganggu namun LVEF tetap dalam batas normal, maka disebut gagal jantung dengan fraksi ejeksi terjaga (HFpEF) (Eltnngi & Dipiro, 2023).

Gagal jantung merupakan manifestasi akhir yang umum dari berbagai kondisi patologis jantung, termasuk gangguan pada perikardium, katup jantung, maupun miokardium. Kelainan yang mengganggu fungsi pengisian diastolik, kontraksi sistolik, atau keduanya, dapat memicu terjadinya gagal jantung (Robert et al., DiPiro. 2020).

Gagal jantung ditunjukkan melalui gejala khas seperti sesak (dispnea), pembengkakan di pergelangan kaki, dan rasa lelah berlebihan, yang umumnya disertai dengan tanda klinis seperti distensi vena jugularis, suara ronki pada paru-paru, serta edema perifer. Manifestasi tersebut merupakan akibat dari kelainan struktural dan/atau gangguan fungsi jantung yang menyebabkan penurunan curah jantung dan/atau peningkatan tekanan dalam rongga jantung, baik dalam kondisi istirahat maupun saat beraktivitas. Penegakan diagnosis gagal jantung didasarkan pada kemunculan gejala dan tanda klinis tersebut (Schwinger, 2021).

2.4 Epidemiologi Gagal Jantung

Prevalensi gagal jantung yang disesuaikan berdasarkan usia menunjukkan variasi di berbagai wilayah dunia. Berdasarkan data *Global Burden of Disease* (GBD) 2019, tercatat sekitar 31,89 juta kasus gagal jantung di Asia dan Oseania, dengan angka prevalensi sebesar 722,45 per 100.000 penduduk. Angka ini lebih rendah dibandingkan Amerika (810,42 per 100.000), sedikit lebih tinggi dari Afrika (709,89 per 100.000), dan lebih tinggi daripada Eropa (606,61 per 100.000) (Feng, Zhang & Zhang, 2024).

Di tingkat negara di Asia, angka prevalensi gagal jantung tahun 2019 berkisar antara 211,86 hingga 1.032,84 per 100.000 penduduk. Tiongkok (1.032,84), Indonesia (900,90), dan Malaysia (809,47) mencatat angka

tertinggi, sedangkan Nepal, Bhutan, dan Bangladesh melaporkan angka terendah (Feng, Zhang & Zhang, 2024).

Di Indonesia, angka gagal jantung terus meningkat setiap tahunnya, mencapai 2.784.064 pada tahun 2018. Ini adalah angka yang sangat mengkhawatirkan. Gagal jantung sangat umum di Jawa Timur, dengan penderita berjumlah 1,6% dari populasi atau sekitar 19.200 orang (Febby et al., 2023).

Sebagian besar penderita gagal jantung merupakan lansia dengan komorbiditas yang memperburuk morbiditas dan mortalitas. Peningkatan ketahanan hidup berkat pengobatan hipertensi, penyakit arteri koroner, serta penggunaan alat seperti *defibrillator* dan terapi resinkronisasi jantung diduga turut mendorong naiknya angka kejadian dan prevalensi gagal jantung (Robert et al., DiPiro. 2020).

2.5 Etiologi Gagal Jantung

Gagal jantung memiliki sejumlah faktor risiko utama, antara lain penyakit jantung koroner, hipertensi, diabetes melitus, riwayat keluarga dengan penyakit jantung, obesitas, penyakit paru kronis, kondisi inflamasi atau infeksi kronis, gangguan metabolik, penggunaan obat yang bersifat kardiotoxik (seperti kokain dan agen kemoterapi antrasiklin, misalnya doxorubicin dan trastuzumab pada terapi kanker payudara), serta konsumsi alkohol berlebihan. Obat-obatan kardiotoxik tersebut dapat menimbulkan efek toksik terhadap jantung secara akut, kronis awal, maupun kronis dengan *onset* yang lambat. Terapi berbasis antrasiklin umumnya menyebabkan kardiotoxikitas dalam satu tahun pertama setelah pemberian, dengan risiko yang meningkat seiring dengan dosis kumulatif serta nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) pada akhir terapi (Schwinger, 2021).

Penyebab dominan terjadinya gagal jantung meliputi penyakit arteri koroner, hipertensi, gangguan katup jantung, serta infark miokard. Penyakit arteri koroner disebabkan oleh akumulasi lemak di dalam dinding arteri, yang menghambat aliran darah menuju otot jantung. Apabila terjadi penyumbatan total pada arteri tersebut, dapat timbul serangan jantung yang merusak jaringan miokard dan mengganggu fungsi pompa jantung secara

efektif. Hipertensi meningkatkan beban kerja jantung yang lama kelamaan dapat melemahkan otot jantung, menyebabkan gagal jantung. Selain itu, kelainan pada katup jantung yang tidak berfungsi dengan baik juga dapat mengganggu kemampuan jantung dalam memompa darah. Miokarditis, peradangan pada otot jantung akibat infeksi virus, termasuk COVID-19, juga berpotensi menyebabkan gagal jantung. Penyakit jantung bawaan yang mempengaruhi struktur jantung sejak lahir juga dapat menyebabkan gagal jantung seiring bertambahnya usia. Faktor genetik, konsumsi alkohol berlebihan, serta penggunaan obat-obatan toksik seperti kokain dan beberapa obat kemoterapi turut berperan dalam perkembangan gagal jantung. Penyakit kronis seperti diabetes, HIV, dan gangguan metabolisme juga dapat memperburuk kondisi dan berkontribusi pada terjadinya gagal jantung (Elsaka, 2021).

Disfungsi sistolik, yang ditandai oleh penurunan kemampuan kontraksi miokard, umumnya disebabkan oleh penurunan massa otot jantung seperti pada kasus infark miokard, kardiomiopati dilatasi, serta hipertrofi ventrikel. Hipertrofi ventrikel sendiri dapat timbul akibat kelebihan tekanan, seperti pada hipertensi sistemik atau pulmonal serta stenosis katup aorta atau pulmonal, maupun akibat kelebihan volume, seperti pada regurgitasi katup, kelainan septum jantung, atau kondisi dengan curah jantung tinggi (*high-output*). Sementara itu, disfungsi diastolik, yang merupakan gangguan pada fase pengisian ventrikel, dapat disebabkan oleh peningkatan kekakuan ventrikel, hipertrofi ventrikel, penyakit infiltratif pada miokardium, iskemia atau infark miokard, stenosis katup mitral maupun trikuspid, serta gangguan perikardial seperti perikarditis dan tamponade jantung (Eltngi & Dipiro, 2023).

2.6 Klasifikasi Gagal Jantung

Menurut *American Heart Association* (2023) gagal jantung memiliki beberapa tahapan berdasarkan tingkat keparahan gejalanya.

Tabel 2.1 Tahapan gagal jantung (AHA, 2023)

Tahap A	Mencakup individu yang berisiko mengalami gagal jantung, namun belum menunjukkan gejala atau
---------	--

perubahan struktural maupun fungsional pada jantung.

Tahap B : Pra-gagal jantung Pasien pada tahap ini tidak menunjukkan gejala gagal jantung, namun telah ditemukan adanya kelainan struktural pada jantung, peningkatan tekanan pengisian di jantung, atau faktor risiko lainnya.

Tahap C : Gagal jantung simptomatik Pasien pada tahap ini mengalami gejala gagal jantung saat ini atau memiliki riwayat gejala di masa lalu.

Tahap D : Gagal jantung stadium lanjut Pada tahap ini, pasien mengalami gejala yang mengganggu aktivitas kehidupan sehari-hari atau memerlukan rawat inap berulang.

Untuk pasien pada tahap C dan D, digunakan sistem klasifikasi tambahan berdasarkan tingkat keparahan gejala, guna menentukan rencana terapi yang lebih tepat. Sistem klasifikasi yang paling umum digunakan adalah *New York Heart Association (NYHA) Functional Classification*, yang membagi pasien berdasarkan keterbatasan aktivitas fisik.

Tabel 2.2 Kelas dalam klasifikasi fungsional NYHA (AHA, 2023)

Kelas I	Tidak ditemukan hambatan saat menjalani aktivitas fisik; kegiatan harian tidak memicu gejala seperti kelelahan, jantung berdebar, sesak napas, maupun nyeri dada.
Kelas II	Aktivitas fisik sedikit terganggu; pasien tidak mengalami keluhan saat beristirahat, tetapi aktivitas normal dapat menimbulkan gejala berupa kelelahan, palpitasi, dispnea, atau nyeri dada.
Kelas III	Terdapat pembatasan aktivitas fisik yang jelas; pasien tetap nyaman dalam keadaan istirahat, namun aktivitas ringan sekalipun dapat memunculkan

	keluhan seperti kelelahan, palpitasi, sesak napas, atau nyeri dada.
Kelas IV	Keluhan gagal jantung muncul bahkan saat tidak beraktivitas; setiap bentuk aktivitas fisik memperburuk gejala dan menyebabkan rasa tidak nyaman tambahan.

2.6.1 Gagal Jantung Akut

Gagal jantung akut merupakan kondisi darurat medis yang terjadi akibat munculnya gejala gagal jantung secara tiba-tiba atau perburukan mendadak dari gagal jantung kronik. Kondisi ini dapat disebabkan oleh infark miokard akut, hipertensi emergensi, aritmia berat, atau krisis hipertensi. Manifestasinya meliputi sesak napas berat, edema paru, syok kardiogenik, atau hipoperfusi organ. Penanganannya memerlukan stabilisasi hemodinamik cepat melalui obat intravena, dukungan ventilasi, hingga intervensi invasif jika diperlukan (McDonagh et al., 2021).

2.6.2 Gagal Jantung Kronik

Gagal jantung kronik merupakan kondisi saat jantung tidak dapat memompa darah dengan efektif dalam jangka waktu panjang. Gejala seperti sesak napas dan kelelahan, berkembang perlahan dan stabil, tetapi dapat memburuk seiring waktu. Penyebabnya bisa termasuk infark miokard lama, hipertensi yang tidak terkontrol, penyakit katup, atau kardiomiopati. Penanganan berfokus pada terapi farmakologis jangka panjang, modifikasi gaya hidup, dan pemantauan ketat untuk mencegah progresivitas penyakit (McDonagh et al., 2021).

2.6.3 Gagal Jantung Sisi Kiri

Gagal jantung pada sisi kiri merupakan bentuk yang paling sering dijumpai. Ventrikel kiri yang terletak di bawah atrium kiri memiliki peran utama dalam mengedarkan darah beroksigen ke seluruh jaringan tubuh. Pada kondisi gagal jantung sisi kiri, kemampuan ventrikel kiri dalam

memompa darah menurun, sehingga pasokan darah beroksigen ke jaringan tubuh menjadi tidak optimal. Sebagai akibatnya, darah mengalami aliran balik ke paru-paru, yang kemudian menimbulkan gejala berupa sesak napas dan penumpukan cairan (Elsaka, 2021).

2.6.4 Gagal Jantung Sisi Kanan

Ventrikel kanan bekerja memompa darah menuju paru-paru agar darah dapat memperoleh oksigen. Gagal jantung sisi kanan terjadi saat ventrikel kanan gagal menjalankan fungsinya secara optimal. Biasanya, kondisi ini timbul akibat kegagalan ventrikel kiri yang menyebabkan darah menumpuk di paru-paru, sehingga ventrikel kanan bekerja lebih berat, meningkatkan tekanan pada sisi kanan jantung, dan akhirnya memicu gagal jantung pada bagian tersebut. Gagal jantung pada sisi kanan juga bisa muncul karena adanya gangguan pada paru-paru. Ciri khas gagal jantung pada sisi kanan adalah adanya edema pada bagian ekstremitas bawah, yang terjadi karena penumpukan cairan di area tungkai, kaki, dan perut (Elsaka, 2021).

2.6.5 Gagal Jantung Diastolik

Gagal jantung diastolik dapat terjadi bila otot jantung mengalami peningkatan kekakuan melebihi kondisi normal. Kekakuan tersebut mengganggu kemampuan jantung dalam mengisi darah secara optimal, suatu kondisi yang disebut dengan disfungsi diastolik. Dampaknya, aliran darah menuju organ-organ tubuh lainnya menjadi berkurang. Selain itu, gagal jantung diastolik lebih umum dijumpai pada perempuan dibandingkan laki-laki (Elsaka, 2021).

2.6.6 Gagal Jantung Sistolik

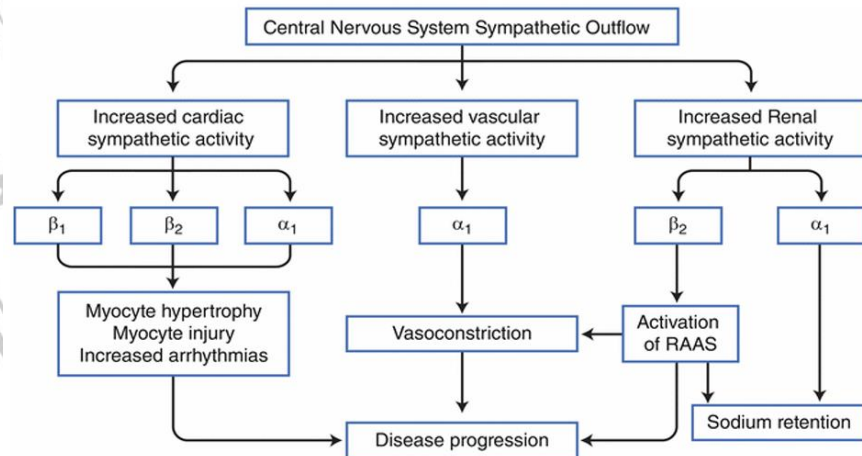
Gagal jantung sistolik dapat terjadi akibat menurunnya kemampuan kontraksi otot jantung, sehingga jantung tidak mampu memompa darah yang kaya oksigen ke seluruh tubuh secara optimal. Kondisi ini disebut dengan disfungsi sistolik dan umumnya terjadi pada jantung yang mengalami pelemahan serta pembesaran. Gagal

jantung sistolik lebih sering dijumpai pada laki-laki dibandingkan perempuan. Baik gagal jantung diastolik maupun sistolik dapat terjadi pada sisi kiri maupun kanan jantung, dan keduanya dapat menyerang salah satu sisi jantung secara spesifik (Elsaka, 2021).

2.6.7 Gagal Jantung Kongestif

Pada kondisi ini, perlambatan aliran darah keluar dari jantung menyebabkan penumpukan darah di vena dan kongesti pada jaringan tubuh, yang umumnya memicu edema pada tungkai dan pergelangan kaki, meskipun dapat terjadi di area lain. Akumulasi cairan di paru-paru juga dapat mengganggu respirasi, ditandai sesak napas saat berbaring, dalam kondisi yang dikenal sebagai edema paru. Jika tidak ditangani, edema paru dapat berkembang menjadi gangguan pernapasan berat. Selain itu, gagal jantung memengaruhi fungsi ginjal dalam ekskresi natrium dan air, sehingga meningkatkan volume darah dan memperburuk edema serta manifestasi klinis gagal jantung kongestif (American Heart Association, 2023).

2.7 Patofisiologi Gagal Jantung



Gambar 2.2 Mekanisme gagal jantung (Elsaka, 2021)

Patofisiologi gagal jantung bersifat kompleks dan melibatkan perubahan struktural, neurohumoral, dan seluler untuk mempertahankan fungsi fisiologis. Mekanisme ini meliputi maladaptasi, hipertrofi miokard, kematian/apoptosis/regenerasi sel, serta remodeling jantung. Fungsi

ventrikel kiri dan volume sekuncup dipengaruhi oleh pengembalian vena, kontraksi miokard, dan *afterload* (seperti pada dislokasi aorta atau peningkatan tekanan dinding) (Elsaka, 2021).

Gagal jantung mengaktivasi sistem neurohumoral untuk mempertahankan perfusi organ vital, meliputi sistem saraf simpatik (SNS), sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), hormon antidiuretik, serta zat vasoaktif seperti peptida natriuretik otak (BNP), oksida nitrat, dan endotelin. Akibat gagal jantung, sensitivitas baroreseptor karotis menurun, memicu peningkatan aktivitas SNS, yang berujung pada peningkatan denyut jantung, vasokonstriksi, dan *afterload* (Elsaka, 2021).

Aktivasi RAAS akibat hipoperfusi ginjal memperburuk retensi air dan natrium, meningkatkan *preload*, serta memicu pelepasan angiotensin II yang menyebabkan vasokonstriksi dan hipertrofi miokard. Kombinasi mekanisme ini akhirnya menyebabkan perubahan patologis seperti inflamasi, apoptosis, hipertrofi, fibrosis, serta disfungsi ventrikel kiri (Elsaka, 2021).

Penurunan curah jantung (*cardiac output*) memicu aktivasi berbagai mekanisme kompensasi guna mempertahankan sirkulasi darah, antara lain: (1) peningkatan denyut jantung (takikardia) dan kontraktilitas melalui stimulasi sistem saraf simpatik, (2) mekanisme Frank-Starling, di mana peningkatan *preload* akibat retensi natrium dan air meningkatkan volume sekuncup (*stroke volume*), (3) vasokonstriksi, serta (4) hipertrofi ventrikel dan proses remodeling. Meskipun mekanisme kompensasi ini awalnya berperan dalam menjaga fungsi jantung, seiring waktu justru berkontribusi pada munculnya gejala serta mempercepat progresi gagal jantung (Eltnngi & Dipiro, 2023).

Dalam model neurohormonal gagal jantung, suatu insiden awal seperti infark miokard akut menyebabkan penurunan curah jantung, sehingga kondisi gagal jantung berkembang menjadi penyakit sistemik yang progresif. Progresi ini dimediasi oleh neurohormon dan faktor autokrin/parakrin yang memperburuk kerusakan sel miokard, memicu stres oksidatif, peradangan, serta remodeling matriks ekstraseluler. Beberapa zat

yang terlibat meliputi angiotensin II, norepinefrin, aldosteron, natriuretik peptida, dan arginin vasopresin (AVP) (Eltngi & Dipiro, 2023).

Aktivasi yang berkelanjutan dari sistem neurohormonal menyebabkan rangkaian perubahan pada miokardium di tingkat molekuler dan seluler, yang berujung pada modifikasi ukuran, bentuk, struktur, dan fungsi ventrikel, fenomena yang disebut remodeling ventrikel. Perubahan tersebut memperburuk fungsi sistolik dan diastolik jantung secara bertahap, sehingga mempercepat proses remodeling lebih lanjut (Eltngi & Dipiro, 2023).

Preload merupakan ukuran seberapa banyak ventrikel jantung meregang saat akhir diastol (saat jantung selesai relaksasi sebelum memompa). Sedangkan afterload adalah besarnya beban jantung untuk memompa darah saat kontraksi ventrikel. Besarnya tekanan ini tercatat sebagai tekanan sistolik jantung. Peningkatan afterload akan menyebabkan volume darah yang dipompa per denyut menurun dan volume akhir sistolik meningkat, yang secara tidak langsung menurunkan curah jantung karena volume darah yang dipompa berkurang (LaCombe et al., 2023).

Kondisi yang menyebabkan afterload tinggi secara kronis, seperti stenosis aorta dan hipertensi, memicu respons adaptif pada jantung yang awalnya membantu namun lama-kelamaan bisa merugikan. Awalnya, jantung mempertahankan curah jantung dengan meningkatkan kekuatan kontraksi (inotropi). Namun, jika beban tinggi berlangsung dalam jangka waktu yang panjang, ventrikel menebal secara konsentris, meningkatkan ketebalan dinding dan mengecilkan ruang jantung. Hal ini menurunkan stres dinding ventrikel, tetapi juga mengurangi kemampuan ventrikel untuk meregang (komplians), sehingga dapat menyebabkan disfungsi diastolik (gagal jantung dengan fraksi ejeksi terjaga, HFpEF) dan akhirnya berkembang menjadi disfungsi sistolik (gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun, HFrEF) (LaCombe et al., 2023).

Preload, bersama dengan afterload dan kontraktilitas, merupakan tiga faktor utama yang langsung memengaruhi stroke volume (SV), yaitu jumlah darah yang dipompa jantung dalam satu denyut. Pada tingkat preload

yang lebih tinggi, kebutuhan oksigen jantung juga meningkat, sehingga semakin memperberat kondisi jantung yang sudah mengalami penyakit. Pada kasus gagal jantung, pada akhirnya jantung tidak mampu lagi menyesuaikan diri dengan peningkatan beban tersebut, sehingga terjadi remodeling ventrikel dan penurunan fungsi jantung (O'Keefe & Singh, 2022).

Sebaliknya, preload yang terlalu rendah berhubungan dengan berbagai kondisi patologis, termasuk syok distributif dan syok hipovolemik. Sebagai contoh, pada fase awal sepsis, keadaan hipovolemik akibat kebocoran kapiler dan penurunan resistensi vaskular dapat menimbulkan penurunan preload dan afterload. Respons serupa juga terjadi pada kondisi perdarahan. Kehilangan darah dalam jumlah besar menyebabkan berkurangnya volume darah sirkulasi, sehingga mengurangi jumlah darah yang kembali ke jantung. Akibatnya, terjadi penurunan kerja sistolik ventrikel dan curah jantung pada kondisi tersebut (O'Keefe & Singh, 2022).

Progresi gagal jantung tidak hanya bergantung pada status hemodinamik pasien, namun juga terkait dengan hipertrofi ventrikel kiri dan remodeling yang merupakan faktor utama dalam kegagalan miokard progresif. Hipertrofi ventrikel menggambarkan peningkatan massa otot ventrikel, sedangkan remodeling jantung mencakup perubahan pada sel miokard dan matriks ekstraseluler yang mengubah ukuran, bentuk, struktur, dan fungsi jantung. Perubahan ini menyebabkan ventrikel kiri berubah bentuk dari elips menjadi bulat, yang pada gilirannya menurunkan kinerja jantung dan meningkatkan aliran regurgitan melalui katup mitral, memperburuk remodeling (Robert et al., DiPiro. 2020).

Ketika jantung terpapar beban kerja yang meningkat dalam jangka waktu lama, jantung mengalami pembesaran hipertrofik sebagai respons terhadap kebutuhan yang lebih besar tersebut. Berbagai patologi kardiovaskular, seperti infark miokard, penyalahgunaan obat stimulan, atau obesitas, telah terbukti dapat memicu hipertrofi sel jantung, yang pada akhirnya dapat menyebabkan gagal jantung (Bornstein et al., 2023).

Hipertrofi dan remodeling awalnya merupakan kompensasi terhadap beban kerja yang tinggi atau tekanan yang meningkat. Ketika massa otot jantung atau ketebalan dinding bertambah, hal ini membantu jantung tetap memompa dengan baik. Namun, peningkatan ketebalan dinding juga membuat ventrikel menjadi lebih kaku, meningkatkan tekanan diastolik, dan memberi tekanan tambahan pada atrium kiri serta pembuluh darah paru (Bornstein et al., 2023).

Hipertrofi yang berlangsung lama menjadi patologis, meningkatkan risiko gagal jantung, gangguan irama jantung, dan kematian mendadak. Penyebabnya bisa berupa peningkatan tekanan kerja jantung (afterload), seperti pada hipertensi atau stenosis aorta, atau peningkatan volume pengisian ventrikel kiri (*diastolic overload*), seperti pada regurgitasi katup atau kardiomiopati dilatasi. Penyakit arteri koroner juga dapat memicu hipertrofi karena jantung mencoba mengimbangi jaringan yang rusak akibat iskemia atau infark (Bornstein et al., 2023).

Salah satu masalah utama hipertrofi adalah fibrosis miokard, yaitu penumpukan jaringan ikat pada jantung. Awalnya menyebabkan disfungsi saat relaksasi jantung (diastolik), dan seiring waktu dapat memengaruhi kontraksi jantung (sistolik). Fibrosis ini terkait dengan sistem renin-angiotensin-aldosteron, di mana angiotensin II mendorong pertumbuhan jaringan ikat. Oleh karena itu, obat seperti ACE-I dan ARB penting untuk menurunkan risiko komplikasi dan kematian pada pasien (Bornstein et al., 2023).

Pada kondisi hipertrofi, struktur sel jantung menjadi tidak normal, dengan inti sel terdistorsi dan miofibril yang tidak teratur, sehingga mengganggu relaksasi jantung, memicu aritmia, dan mempercepat progresi gagal jantung. Hipertrofi yang berlangsung lama meningkatkan risiko gagal jantung, aritmia ventrikel, dan akhirnya dapat menyebabkan kematian mendadak melalui afiksia (mati lemas) (Iswara et al., 2020).

Proses remodeling terjadi pada hampir semua kondisi yang menyebabkan cedera miokard dan dimulai sebelum gejala gagal jantung muncul. Remodeling merupakan proses kompleks yang terjadi pada jantung

di tingkat molekuler dan seluler, yang mengakibatkan perubahan berupa hipertrofi jantung, kehilangan sel miokard, serta modifikasi matriks ekstraseluler. Proses ini memperburuk fungsi jantung dan mempercepat progresi gagal jantung. Mediator seperti angiotensin II, norepinefrin, endotelin, aldosteron, dan sitokin inflamasi berperan dalam memulai remodeling dan mempengaruhi organ lain, menunjukkan bahwa gagal jantung adalah gangguan sistemik, bukan hanya pada jantung (Robert et al., DiPiro. 2020).

2.8 Manifestasi Klinis Gagal Jantung

Manifestasi klinis gagal jantung bergantung pada lokasi utama disfungsi, yaitu ventrikel kiri, kanan, atau keduanya. Pada disfungsi ventrikel kiri akibat kelebihan tekanan atau volume, terjadi peningkatan tekanan pulmonal yang menyebabkan kongesti paru, dispnea, dan takipnea (adanya transudasi cairan dan rales). Penurunan sirkulasi perifer dapat memicu disfungsi ginjal, malperfusi jaringan, dan gangguan penyerapan nutrisi, yang kemudian berkembang menjadi *cachexia* jantung (Schwinger, 2021).

Manifestasi klinis pasien gagal jantung sangat bervariasi, mulai dari tanpa gejala hingga kondisi berat seperti syok kardiogenik. Gejala utama yang sering ditemukan adalah dispnea, terutama saat aktivitas fisik, dan kelelahan, yang menyebabkan intoleransi terhadap olahraga atau aktivitas sehari-hari. Gejala lain yang berkaitan dengan sistem pernapasan meliputi ortopnea, paroksismal nokturnal dispnea (PND), takipnea, dan batuk. Akumulasi cairan dalam tubuh dapat menyebabkan kongesti paru dan edema perifer. Selain itu, dapat muncul gejala nonspesifik seperti kelelahan, nokturia, hemoptisis, nyeri perut, anoreksia, mual, kembung, asites, penurunan nafsu makan atau rasa cepat kenyang, serta perubahan berat badan. Pemeriksaan fisik pada pasien dapat ditemukan tanda-tanda seperti suara napas *crackles* pada paru, ekstremitas dingin, pola napas *Cheyne–Stokes*, takikardia, tekanan nadi yang menyempit, pembesaran jantung (kardiomegali), gejala edema paru berupa sesak napas berat dan gelisah dengan kemungkinan batuk berdarah berbusa berwarna merah muda,

edema perifer, distensi vena jugularis (JVD), refluks hepatojugular (HJR), hepatomegali, dan perubahan status mental (Eltngi & Dipiro, 2023).

Beban berlebih pada jantung, baik berupa tekanan maupun volume, menyebabkan terjadinya pembesaran jantung. Salah satu indikatornya adalah peningkatan indeks kardiotoraks disertai pergeseran pulsasi jantung yang teraba ke arah kiri. Pada kondisi kelebihan volume, terjadi peningkatan volume pengisian ventrikel secara periodik, yang menghasilkan bunyi jantung khas seperti bunyi ketiga atau keempat (gallop protodiastolik) (Schwinger, 2021).

2.9 Komplikasi Gagal Jantung

2.9.1 Gangguan Irama Jantung

Pada kondisi jantung normal, bilik atas (atrium) dan bilik bawah (ventrikel) akan berkontraksi dan relaksasi secara bergantian sehingga memungkinkan darah bersirkulasi ke seluruh tubuh. Jika detak jantung melemah, maka proses tersebut mungkin tidak terjadi secara stabil atau pada waktu yang tepat. Akibatnya, jantung dapat berdetak sangat cepat atau tidak beraturan. Ketika irama jantung terganggu, jantung tidak dapat memompa darah dalam jumlah yang optimal ke seluruh tubuh. Salah satu jenis gangguan irama jantung adalah fibrilasi atrium yang dapat meningkatkan risiko serangan jantung. Kondisi ini menyebabkan jantung bergetar dan bergerak tidak teratur. Detak jantung yang tidak normal juga dapat memicu terbentuknya gumpalan darah yang berisiko menyumbat pembuluh darah. Jika gumpalan tersebut bergerak menuju otak dan menyumbat pembuluh darah di otak, hal ini dapat menyebabkan stroke (kelumpuhan) (Elsaka, 2021).

2.9.2 Gangguan Katup Jantung

Jantung terdiri dari empat katup yang berperan dalam mengatur aliran darah masuk dan keluar. Jika katup mengalami kerusakan yang semakin memburuk, jantung akan bekerja lebih berat untuk memompa darah, sehingga menyebabkan pembesaran

jantung. Perubahan ukuran jantung ini selanjutnya dapat merusak struktur dan fungsi katup tersebut (Elsaka, 2021).

2.9.3 Gagal Ginjal

Ginjal bekerja dalam menyaring limbah dan cairan berlebih dari dalam darah. Seperti organ tubuh lainnya, ginjal memerlukan aliran darah yang cukup agar dapat berfungsi secara optimal. Tanpa pasokan darah yang memadai, ginjal tidak dapat membuang limbah secara efisien, yang pada akhirnya dapat menyebabkan gagal ginjal. Penanganan kondisi ini umumnya dilakukan melalui dialisis atau transplantasi ginjal. Selain itu, penyakit ginjal dapat memperburuk gagal jantung, karena ginjal yang rusak tidak mampu mengatur keseimbangan cairan tubuh secara efektif. Penumpukan cairan yang terjadi akan meningkatkan tekanan darah sehingga memaksa jantung untuk bekerja lebih keras (Elsaka, 2021).

2.9.4 Anemia

Anemia didefinisikan sebagai kondisi kekurangan sel darah merah yang berperan dalam mengangkut oksigen ke jaringan tubuh. Pada penderita anemia, tubuh tidak menerima pasokan oksigen yang memadai. Ginjal memproduksi protein bernama eritropoietin (EPO) yang berfungsi merangsang pembentukan sel darah merah baru. Kerusakan ginjal akibat gagal jantung dapat menghambat produksi EPO, sehingga menyebabkan atau memperparah anemia (Elsaka, 2021).

2.9.5 Kerusakan Hati

Hati berfungsi untuk menguraikan racun agar dapat dikeluarkan dari tubuh serta menghasilkan empedu, yaitu cairan yang membantu proses pencernaan. Gagal jantung dapat mengurangi aliran darah yang dibutuhkan hati untuk menjalankan fungsinya. Selain itu, penumpukan cairan juga dapat meningkatkan tekanan pada pembuluh darah portal yang membawa darah ke hati, sehingga dapat menimbulkan kerusakan dan gangguan fungsi hati secara progresif (Elsaka, 2021).

2.9.6 Edema Paru

Jantung yang rusak tidak mampu memompa darah dari paru-paru menuju seluruh tubuh secara efektif. Akibatnya, darah menumpuk dan meningkatkan tekanan dalam pembuluh darah. Cairan lalu terdorong masuk ke alveoli (kantong udara di paru-paru). Semakin banyak cairan yang terkumpul, semakin sulit bernapas. Kondisi ini disebut edema paru (Elsaka, 2021).

2.10 Diagnosis dan Pemeriksaan Gagal Jantung

2.10.1 Elektrokardiogram (EKG)

Elektrokardiogram (EKG) adalah suatu metode pemeriksaan non-invasif yang merekam aktivitas listrik jantung melalui permukaan tubuh. Teknik ini berperan penting dalam praktik klinis karena mampu memberikan gambaran tingkat keparahan berbagai gangguan pada sistem kardiovaskular (Sattar & Chhabra, 2025).

Elektrokardiogram (EKG) mencatat aktivitas listrik jantung yang mencerminkan proses depolarisasi dan repolarisasi otot jantung dalam bentuk gelombang pada grafik. Gelombang P merepresentasikan aktivitas listrik pada atrium saat depolarisasi, sedangkan kompleks QRS menggambarkan proses depolarisasi di ventrikel. Gelombang T menunjukkan fase repolarisasi ventrikel. Melalui analisis pola-pola gelombang ini, maka dapat diketahui irama jantung, identifikasi gangguan irama, serta menilai berbagai kondisi yang berkaitan dengan fungsi kardiovaskular (Laksono, 2021).

Pemeriksaan EKG wajib dilaksanakan pada setiap pasien yang dicurigai mengalami gagal jantung. Secara umum, berbagai abnormalitas EKG sering dijumpai pada pasien dengan gagal jantung. Namun demikian, keberadaan abnormalitas pada EKG memiliki nilai prediktif yang rendah dalam memastikan diagnosis gagal jantung (Yaniarti et al., 2023).

2.10.2 Foto Toraks

Foto toraks atau *Chest X-Ray* (CXR) merupakan pemeriksaan dengan menggunakan sinar-X untuk memvisualisasikan bagian dalam rongga dada, meliputi jantung, paru-paru, dan struktur sekitarnya. Pemeriksaan ini umumnya digunakan sebagai langkah awal dalam evaluasi gangguan jantung. Melalui foto toraks, dapat teridentifikasi tanda-tanda pembesaran jantung (kardiomegali), penumpukan cairan di paru-paru (kongesti paru), efusi pleura, serta adanya penyakit atau infeksi paru yang berpotensi menjadi penyebab atau memperburuk sesak napas (Husna et al., 2024).

2.10.3 Peptida Natriuretik (*Natriuretic Peptide / NP*)

BNP (*B-type natriuretic peptide*) merupakan hormon yang diproduksi terutama oleh sel otot jantung (miosit) sebagai respons terhadap peningkatan tekanan dan volume dalam ventrikel. Hormon ini awalnya terbentuk dalam bentuk proBNP, sebuah prohormon yang kemudian dipecah menjadi dua bagian, yaitu BNP yang aktif secara fisiologis dan NT-proBNP (*N-terminal proBNP*) yang tidak memiliki aktivitas biologis. Dalam praktik klinis, penggunaan peptida natriuretik (NPs) sangat direkomendasikan untuk membantu tenaga medis dalam menegakkan atau menyingkirkan diagnosis gagal jantung, serta melakukan penilaian risiko pada pasien dengan riwayat gagal jantung sebelumnya. Baik pengukuran kadar BNP maupun NT-proBNP telah terbukti memberikan hasil klinis yang sebanding (Guidi et al., 2025).

Pengukuran kadar peptida natriuretik (NP) dalam plasma digunakan untuk membantu diagnosis, menentukan kebutuhan perawatan atau pemulangan pasien, serta mengetahui pasien yang kemungkinan mengalami dekompensasi. Tingginya kadar NP menjadi respons terhadap peningkatan tekanan pada dinding ventrikel. Karena peptida natriuretik memiliki waktu paruh yang relatif panjang, menurunnya tekanan dinding ventrikel secara tiba-

tiba tidak secara langsung menurunkan kadar NP dalam plasma (Yaniarti et al., 2023).

Peptida Natriuretik		
	NT-proBNP	BNP
Akut	≥300 pg/mL	≥100 pg/mL
Kronik	≥125 pg/mL	≥35 pg/mL

Gambar 2.3 Nilai batas atas peptida natriuretik untuk inklusi gagal jantung (Yaniarti et al., 2023)

2.10.4 Ekokardiografi

Pada pasien yang dicurigai mengalami gagal jantung, pemeriksaan ekokardiografi perlu segera dilaksanakan guna menegakkan diagnosis gagal jantung atau kelainan fungsi jantung. Ekokardiografi transtorakal (TTE) mampu menampilkan kelainan pada struktur dan fungsi jantung, termasuk katup, perikardium, serta miokardium. Penilaian yang wajib dilakukan melalui ekokardiografi meliputi pengukuran fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi), dimensi dan volume ventrikel, geometri ruang jantung, gerakan dinding regional, fungsi diastolik, serta estimasi tekanan pengisian ventrikel kiri dan atrium kiri (Yaniarti et al., 2023).

2.10.5 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium dilakukan secara rutin untuk pasien yang diduga mengalami gagal jantung termasuk darah perifer lengkap (termasuk hemoglobin, leukosit, trombosit, dan hitung jenis), elektrolit, kreatinin, glukosa, tes fungsi hati, dan urinalisis. Pasien yang belum menerima terapi memiliki gangguan hematologis atau elektrolit yang jarang terjadi. Meski demikian, anemia ringan, hiponatremia, hiperkalemia, serta penurunan fungsi ginjal kerap ditemukan pada pasien yang menjalani terapi dengan diuretik, ACE-I, ARB, atau antagonis reseptor mineralokortikoid (PNPK, 2021).

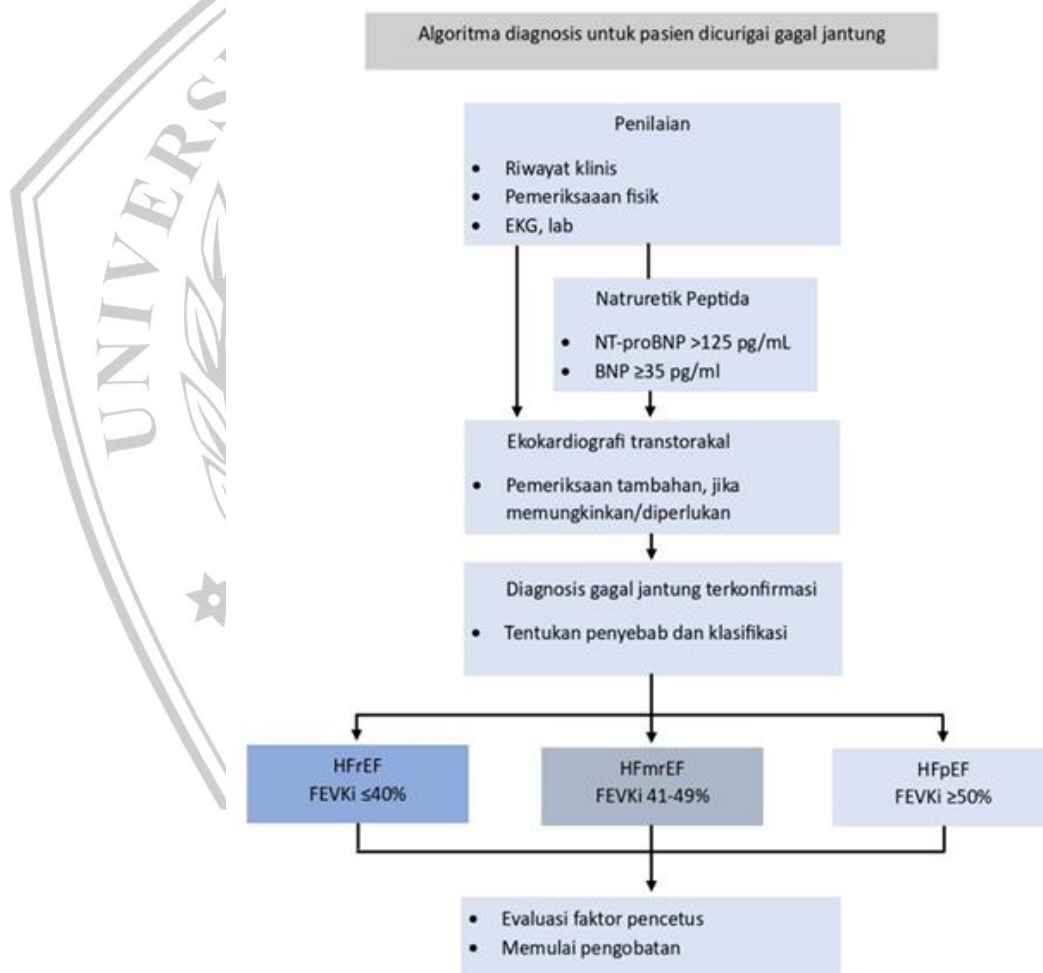
Tabel 2.3 Abnormalitas pemeriksaan laboratorium yang sering dijumpai pada gagal jantung (PNPK, 2021)

Abnormalitas	Kemungkinan Penyebab
--------------	----------------------

Peningkatan kreatinin serum ($\geq 150 \mu\text{mol/L}$ atau $\geq 1,6 \text{ mg/dL}$)	Gagal jantung, penyakit ginjal, ACE-I, ARB, diuretik
Anemia (Hb $< 13 \text{ gr/dL}$ pada laki-laki, $< 12 \text{ gr/dL}$ pada perempuan)	Gagal jantung kronik, gagal ginjal, hemodilusi, kehilangan zat besi, penyakit kronik
Hiponatremia ($< 135 \text{ mmol/L}$)	Gagal jantung kronik, hemodilusi, pelepasan AVP (Arginine Vasopressin), diuretik
Hipernatremia ($\geq 150 \text{ mmol/L}$)	Hiperglikemia, dehidrasi
Hipokalemia ($< 3,5 \text{ mmol/L}$)	Diuretik, hiperaldosteronisme sekunder
Hiperkalemia ($\geq 5,5 \text{ mmol/L}$)	Gagal ginjal, suplemen kalium, penyekat sistem renin-angiotensin aldosteron
Hiperglikemia ($\geq 200 \text{ mg/dL}$)	Diabetes, resistensi insulin
Hiperurisemia ($\geq 8 \text{ mg/dL}$)	Terapi diuretik, gout, keganasan
BNP $< 100 \text{ pg/mL}$, NT proBNP $< 400 \text{ pg/mL}$	Tekanan dinding ventrikel normal
BNP $\geq 400 \text{ pg/mL}$, NT proBNP $\geq 2000 \text{ pg/mL}$	Tekanan dinding ventrikel meningkat
Kadar albumin tinggi ($\geq 45 \text{ g/L}$)	Dehidrasi, myeloma
Kadar albumin rendah ($< 30 \text{ g/L}$)	Kaheksia, kehilangan albumin melalui ginjal

2.10.6 Penentuan Etiologi

Gagal jantung adalah kondisi yang beragam dengan berbagai etiologi dan patofisiologi. Untuk penegakan penyebab, proses identifikasi etiologi akhir harus menjadi bagian dari proses diagnostik penyebab khusus atau penyebab sekunder gagal jantung. Pemeriksaan standar dapat digunakan untuk mengidentifikasi etiologi, termasuk iskemia miokard, respons tekanan darah yang tidak normal terhadap aktivitas, inkompetensi kronotropik, atau aritmia supraventrikular dan ventrikular. Deteksi situasi tersebut dapat berdampak pada rencana tatalaksana (Yaniarti et al., 2023).



Gambar 2.4 Algoritma diagnosis untuk pasien dicurigai gagal jantung (Yaniarti et al., 2023).

2.11 Penatalaksanaan Gagal Jantung

2.11.1 Terapi Non Farmakologi

a. Manajemen Perawatan Mandiri

Tujuan dari manajemen perawatan mandiri adalah menjaga kondisi fisik, mencegah perilaku yang dapat memperburuk penyakit, serta mengenali tanda-tanda awal perburukan gagal jantung. Pendekatan ini memegang peranan penting dalam keberhasilan terapi, karena dapat membantu meredakan gejala, meningkatkan kualitas hidup, serta mendukung pasien dalam menjalani aktivitas sehari-hari secara lebih optimal (PNPK, 2021).

b. Ketaatan Pasien Berobat

Tingkat kepatuhan pasien terhadap regimen pengobatan berpengaruh langsung terhadap angka morbiditas, mortalitas, serta kualitas hidup mereka. Sayangnya, hanya sekitar 20 hingga 60 persen pasien yang menjalankan terapi farmakologis dan non-farmakologis sesuai anjuran (PNPK, 2021).

c. Pemantauan Berat Badan Mandiri

Pasien dianjurkan untuk memantau berat badan secara harian. Peningkatan berat lebih dari 2 kilogram dalam waktu tiga hari harus direspons dengan penyesuaian dosis diuretik sesuai petunjuk dokter (PNPK, 2021).

d. Asupan Cairan

Pembatasan asupan cairan antara 900 mL hingga 1,2 liter per hari perlu dipertimbangkan, dengan penyesuaian berdasarkan berat badan pasien dan derajat keparahan gagal jantung yang dialami (PNPK, 2021).

e. Penurunan Berat Badan

Penurunan berat badan pada pasien kondisi obesitas dengan indeks massa tubuh (IMT) lebih dari 25 kg/m² yang juga menderita gagal jantung bertujuan untuk mencegah perburukan

penyakit, mengurangi gejala, serta meningkatkan kualitas hidup secara keseluruhan (PNPK, 2021).

f. Latihan Fisik pada Rehabilitasi Gagal Jantung

Seluruh pasien dengan kondisi gagal jantung kronik yang stabil dianjurkan melakukan aktivitas fisik secara rutin. Efektivitas latihan tetap setara, baik dilakukan di fasilitas kesehatan maupun di lingkungan rumah. Menurut *Japanese Circulation Society*, rehabilitasi jantung terdiri dari tiga tahap. Tahap pertama terjadi saat pasien dirawat di rumah sakit dan dikenal sebagai kondisi akut dan subakut awal (*early* subakut), tahap kedua terdiri dari kondisi subakut akhir (*late* subakut), dan tahap ketiga terdiri dari kondisi pemeliharaan. Komponen pembagian setiap fase selama pasien rawat jalan mempertimbangkan waktu, lokasi, tujuan, dan konten rehabilitasi yang digunakan (PNPK, 2021).

g. Aktvitas Seksual

Obat golongan penghambat fosfodiesterase-5, seperti sildenafil, dapat menurunkan tekanan pulmonal. Namun, penggunaannya tidak direkomendasikan untuk pasien dengan gagal jantung kronis dan tidak boleh dikombinasikan dengan sediaan nitrat (PNPK, 2021).

2.11.2 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologis bertujuan utama untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas. Upaya pencegahan dan pengendalian progresivitas penyakit jantung tetap menjadi elemen krusial dalam strategi pengobatan. Di samping itu, penting pula untuk mengenali serta mempertimbangkan penatalaksanaan terhadap komplikasi kardiovaskular maupun nonkardiovaskular yang menyertai kondisi pasien (Yaniarti et al., 2023).

a. Angiotensin-converting enzyme Inhibitor (ACE-I)

Kecuali terdapat kontraindikasi, pemberian ACE-I direkomendasikan bagi seluruh pasien dengan gejala gagal

jantung dan fraksi ejeksi ventrikel kiri di bawah 40%. Penggunaan ACE-I terbukti mampu meningkatkan fungsi ventrikel, memperbaiki kualitas hidup dalam jangka panjang, menurunkan angka rawat inap karena perburukan gagal jantung, serta meningkatkan kelangsungan hidup. Efek samping yang jarang muncul antara lain gangguan fungsi ginjal, hiperkalemia, hipotensi, batuk, dan angioedema. Oleh karena itu, ACE-I hanya boleh diberikan kepada pasien dengan fungsi ginjal yang memadai dan kadar kalium dalam batas normal (PNPK, 2021).

Indikasi untuk menggunakan ACE-I adalah sebagai berikut:

1. Fraksi ejeksi ventrikel kiri tidak lebih dari 40%, baik dengan atau tanpa gejala.
2. Fraksi ejeksi ventrikel kiri lebih dari 40% dengan gejala dan tanda-tanda gagal jantung.

Jenis obat yang termasuk golongan ACE-I antara lain captopril, lisinopril, dan ramipril.

ACE-I memiliki efek kardioprotektif melalui beberapa mekanisme. Pertama, ACE-I menurunkan kadar angiotensin II sehingga terjadi vasodilatasi, menurunkan resistensi vaskular sistemik, dan mengurangi retensi natrium serta air, sehingga preload dan afterload berkurang. Kedua, ACE-I menjaga fungsi endotelium dengan mengurangi stres oksidatif, mencegah disfungsi endotel, inflamasi, dan trombosis vaskular. Ketiga, ACE-I meningkatkan keseimbangan fibrinolitik, sehingga menurunkan risiko pembentukan trombus. Keempat, ACE-I membatasi aktivasi neurohormon selama iskemia jantung, menurunkan vasokonstriksi, tekanan darah, afterload, dan kebutuhan oksigen miokard. Kelima, ACE-I mencegah aterosclerosis dengan meningkatkan stabilitas plak aterosklerotik. Keenam, ACE-I mengurangi remodeling jantung pasca infark miokard, mencegah hipertrofi ventrikel maladaptif, dan menurunkan risiko gagal jantung serta dapat menurunkan

tekanan darah, sehingga menurunkan risiko stroke (Purwaningtyas & Barliana, 2021).

b. Beta Bloker

Pemberian beta bloker disarankan untuk seluruh pasien yang mengalami gejala gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri di bawah 40%, selama tidak terdapat kontraindikasi. Terapi ini terbukti dapat memperbaiki fungsi ventrikel dan kualitas hidup, menurunkan angka rawat inap akibat perburukan gagal jantung, serta meningkatkan angka harapan hidup (PNPK, 2021).

Penggunaan beta bloker disarankan berdasarkan kriteria berikut:

1. Fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$, baik dengan maupun tanpa gejala gagal jantung.
2. Fraksi ejeksi ventrikel kiri $> 40\%$ disertai gejala gagal jantung.
3. Pasien menunjukkan gejala ringan hingga berat (klasifikasi fungsional NYHA II–IV).
4. Terapi ACE-I atau ARB telah diberikan sebelumnya.
5. Kondisi klinis pasien stabil, yaitu tanpa perubahan dosis diuretik, tidak memerlukan inotropik intravena, dan tidak terdapat tanda retensi cairan berat.

Jenis obat yang termasuk golongan beta bloker antara lain bisoprolol, carvedilol, dan metoprolol.

c. Antagonis Reseptor Mineralokortikoid (MRA)

Kecuali terdapat kontraindikasi, setiap pasien dengan fraksi ejeksi di bawah 40% dan gejala gagal jantung berat (klasifikasi fungsional NYHA II–IV), tanpa hiperkalemia maupun gangguan fungsi ginjal berat, sebaiknya dipertimbangkan untuk menerima tambahan terapi antagonis mineralokortikoid dalam dosis rendah. Penggunaan obat ini telah terbukti mampu menurunkan frekuensi rawat inap akibat

perburukan gagal jantung serta meningkatkan angka kelangsungan hidup pasien (PNPK, 2021).

Rekomendasi untuk penggunaan antagonis reseptor mineralokortikoid adalah sebagai berikut:

1. Fraksi ejeksi ventrikel kiri tidak lebih dari 40 persen.
2. Gejala sedang hingga berat (kelas fungsional NYHA II–IV).
3. Sudah diberikan ACE-I atau ARB dan beta bloker (tetapi tidak ACE-I dan ARB).

Jenis obat yang termasuk golongan antagonis reseptor mineralokortikoid adalah spironolakton dan eplerenon.

d. Angiotensin Receptor Blocker (ARB)

Pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri di bawah 40% yang tetap asimtomatik meskipun telah menerima terapi ACE-I dan beta bloker, serta tidak dapat mentoleransi antagonis reseptor mineralokortikoid (dengan pemantauan ketat terhadap fungsi ginjal dan kadar kalium), penggunaan ARB dapat dipertimbangkan (kelas IIb-C). Terapi ARB dapat memperbaiki fungsi ventrikel dan kualitas hidup, khususnya pada pasien yang sebelumnya dirawat akibat perburukan gagal jantung. Bagi pasien yang tidak toleran terhadap ACE-I, ARB merupakan alternatif yang disarankan. Pemberian ARB juga dianjurkan pada pasien dengan gagal jantung dan fraksi ejeksi ventrikel kiri kurang dari 40% yang masih mengalami gejala meskipun telah mendapatkan ACE-I dan beta bloker dalam dosis optimal, selama tidak terdapat kontraindikasi dan pasien juga menjalani terapi antagonis mineralokortikoid. Dalam kondisi tersebut, ARB terbukti dapat menurunkan angka kematian akibat penyebab kardiovaskuler (PNPK, 2021).

Indikasi pemberian ARB :

1. Fraksi ejeksi ventrikel kiri tidak melebihi 40%.

2. Sebagai alternatif untuk ACE-I untuk pasien yang memiliki gejala ringan sampai berat (kelas fungsional NYHA II–IV) dan tidak toleran padanya.

ARB berfungsi sebagai obat anti-remodeling jantung dengan menghambat reseptor angiotensin I agar angiotensin II tidak dapat berikatan. Mekanisme ini mencegah terjadinya vasokonstriksi dan retensi natrium, sehingga pembuluh darah mengalami pelebaran (vasodilatasi). Akhirnya, tekanan darah menurun dan beban kerja otot jantung berkurang (Yaniarti et al., 2023).

Jenis obat yang termasuk golongan ARB ialah candesartan, valsartan, dan losartan.

e. Angiotensin Receptor – Neprilysin Inhibitor (ARNI)

Angiotensin receptor - neprilysin inhibitor (ARNI) merupakan sediaan obat kombinasi antara sacubitril dan valsartan dalam satu molekul. Valsartan, sebagai bagian dari golongan angiotensin receptor blocker (ARB), berfungsi menghambat ikatan angiotensin II dengan reseptor angiotensin tipe 1 pada sel endotel. Sementara itu, sacubitril bekerja sebagai penghambat enzim neprilisin, yang berperan dalam inaktivasi peptida natriuretik. Inhibisi terhadap enzim ini berkontribusi pada penurunan vasokonstriksi, pengurangan retensi cairan dan natrium, serta perbaikan proses remodeling miokard, diuresis, dan natriuresis (Yaniarti et al., 2023).

Dosis awal yang dianjurkan ialah 50 mg dua kali sehari, dan dapat dititrasi hingga mencapai 200 mg dua kali sehari. Pada pasien yang sebelumnya menerima terapi ACE-I, diperlukan jeda setidaknya 36 jam sebelum pemberian pertama ARNI. Namun, jika pasien sebelumnya menggunakan ARB, ARNI dapat diberikan segera sebagai pengganti tanpa perlu jeda waktu (PNPK, 2021).

f. Digoksin

Digoksin dapat digunakan untuk menurunkan laju ventrikel pada pasien gagal jantung yang mengalami fibrilasi atrium, meskipun secara umum penyekat beta lebih direkomendasikan sebagai terapi pilihan. Pada pasien dengan gagal jantung simtomatik dan fraksi ejeksi ventrikel kiri di bawah 40% yang memiliki irama sinus, digoksin efektif dalam meredakan gejala dan menurunkan frekuensi rawat inap akibat perburukan kondisi, namun tidak memberikan dampak signifikan terhadap peningkatan angka kelangsungan hidup (PNPK, 2021).

Digoksin merupakan obat golongan glikosida dengan efek inotropik positif dan kronotropik negatif pada jantung. Obat ini dapat memperlambat laju ventrikel pada pasien gagal jantung yang mengalami fibrilasi atrium, meskipun penyekat beta umumnya lebih efektif. Pada pasien gagal jantung simtomatik dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri di bawah 40% dan irama sinus, digoksin dapat mengurangi gejala serta menurunkan frekuensi rawat inap akibat perburukan gagal jantung, namun tidak berpengaruh pada angka mortalitas. Digoksin juga digunakan sebagai terapi pengendali laju jantung pada pasien dengan fibrilasi atrium dan respons ventrikel cepat (Yaniarti et al., 2023).

g. Diuretik

Diuretik dianjurkan digunakan pada pasien gagal jantung yang mengalami gejala atau tanda klinis kongesti dengan rekomendasi kelas I dan bukti tingkat B. Pemberian diuretik bertujuan mencapai kondisi euvolemik, yaitu keadaan tubuh kering dan hangat, dengan dosis serendah mungkin. Penyesuaian dosis harus dilakukan sesuai kebutuhan setiap pasien guna mencegah dehidrasi maupun retensi cairan (PNPK, 2021).

Diuretik *loop* merupakan golongan diuretik yang bekerja di Loop Henle pada nefron ginjal dan direkomendasikan untuk pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah (HFrEF) guna meredakan kongesti. Penggunaan diuretik juga direkomendasikan pada berbagai spektrum fraksi ejeksi ventrikel kiri karena terbukti efektif mengurangi gejala kongesti dan menurunkan risiko rawat inap ulang. Namun, efeknya terhadap morbiditas dan mortalitas belum banyak dibuktikan melalui uji klinis terkontrol. Diuretik *loop* diindikasikan untuk semua pasien dengan tanda dan gejala kongesti, namun harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan tekanan darah <90/50 mmHg, gangguan elektrolit berat, atau tanda-tanda dehidrasi. Contoh obat golongan diuretik adalah isoniazid dan furosemid (Yaniarti et al., 2023).

h. Inotropik

Inotropik masih dibutuhkan untuk pasien gagal jantung dengan kondisi penurunan curah jantung serta tekanan darah rendah (misalnya sistolik <90 mmHg), terutama jika menyebabkan gangguan aliran darah ke organ vital. Penggunaan inotropik sebaiknya hanya diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi sistolik ventrikel kiri, dan harus dimulai dari dosis rendah, dengan pemantauan ketat. Namun, obat-obatan inotropik, khususnya yang bekerja melalui sistem adrenergik, bisa menimbulkan efek samping seperti peningkatan denyut jantung (sinus takikardia), aritmia, iskemia jantung, dan bahkan meningkatkan risiko kematian. Untuk pasien yang sedang menggunakan beta bloker, disarankan menggunakan levosimendan atau *inhibitor* fosfodiesterase tipe-3 (PDE3) karena kerjanya tidak bergantung pada sistem adrenergik. Perlu hati-hati karena efek samping seperti pelebaran pembuluh darah berlebihan (vasodilatasi) dan tekanan darah semakin rendah bisa

terjadi, terlebih bila diberikan dalam dosis besar atau melalui bolus (McDonagh et al., 2021).

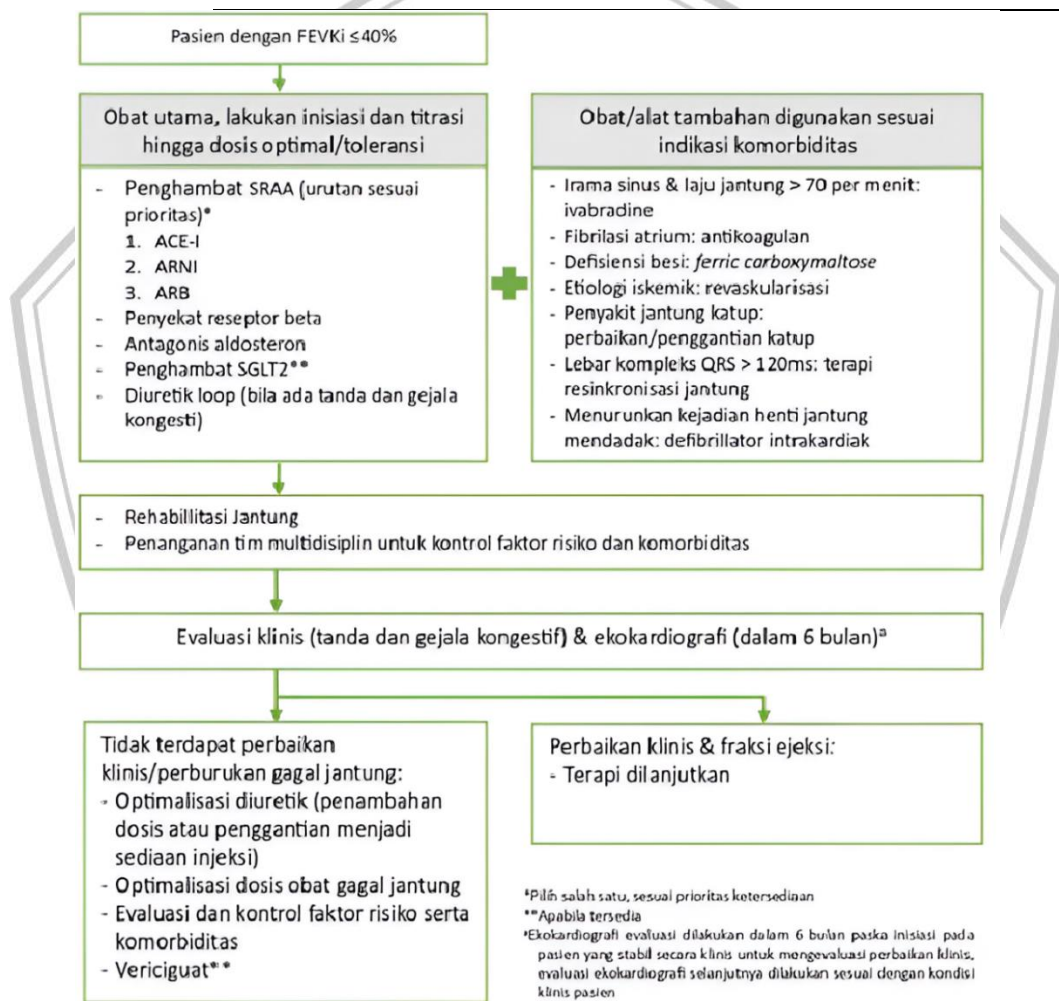
i. Vasopressor

Beberapa vasopressor digunakan dalam penanganan gagal jantung akut, dan di antara obat dengan efek vasokonstriksi perifer yang kuat, norepinefrin sering menjadi pilihan utama pada pasien dengan hipotensi berat untuk meningkatkan aliran darah ke organ vital. Namun, penggunaan norepinefrin juga meningkatkan beban kerja jantung kiri (*afterload*), sehingga sering dikombinasikan dengan inotropik pada kasus gagal jantung lanjut atau syok kardiogenik. Beberapa studi menunjukkan bahwa norepinefrin lebih aman dibanding dopamin atau epinefrin. Misalnya, dopamin dikaitkan dengan risiko aritmia dan kematian lebih tinggi pada syok kardiogenik, meskipun tidak pada syok hipovolemik atau septik. Meta-analisis terhadap lebih dari 2.500 pasien juga menunjukkan bahwa penggunaan epinefrin meningkatkan risiko kematian hingga tiga kali lipat dibanding norepinefrin, meskipun hasil ini masih perlu ditafsirkan hati-hati karena kurangnya data dosis, durasi terapi, dan penyebab dasar penyakit (McDonagh et al., 2021).

Tabel 2.4 Inotropik dan/atau vasopressor yang digunakan untuk terapi gagal jantung akut (McDonagh et al., 2021)

Nama Obat	Infusion Rate
Dobutamin	2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (agonis beta)
Dopamin	3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; inotropik (agonis beta) >5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; inotropik (agonis beta), vasopressor (agonis afa)
Milrinone	0.375-0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Enoximone	5-20 µg/kg/min
Levosimendan	0.1 µg/kg/min, dapat diturunkan hingga 0.05 atau ditingkatkan hingga 0.2 µg/kg/min
Norepinefrin	0.2-1.0 µg/kg/min
Epinefrin	0.05-0.5 µg/kg/min



Gambar 2.5 Algoritma terapi gagal jantung pada pasien dengan FEVki ≤ 40% (Yaniarti et al., 2023)

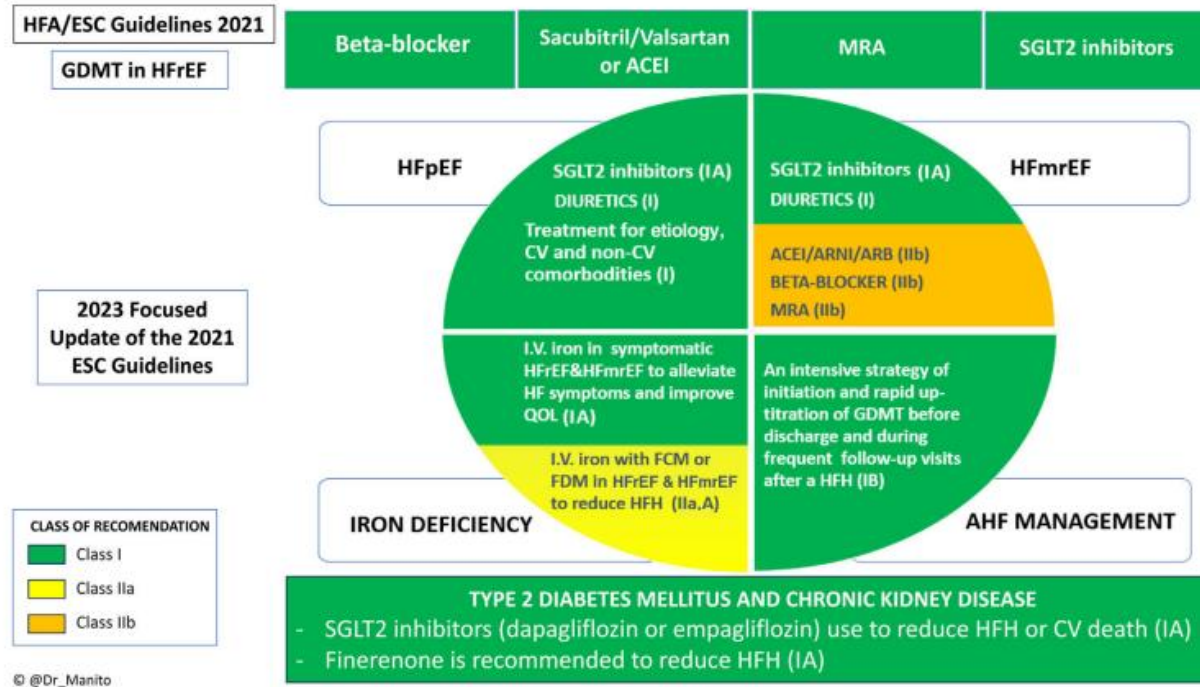


Figure 1. Central illustration. Summary of the new recommendations in the 2023 update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AHF, acute heart failure; ARB, angiotensin receptor blocker; ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CV, cardiovascular; ESC, European Society of Cardiology; FCM, ferric carboxymaltose; FDM, ferric derisomaltose; GDMT, guideline-directed medical therapy; HF, heart failure; HFA, Heart Failure Association; HFH, heart failure hospitalization; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; I.V., intravenous; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; QOL, quality of life; SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2.

Gambar 2.6 Algoritma terapi gagal jantung pada pasien dengan kondisi tertentu (McDonagh et al., 2023)

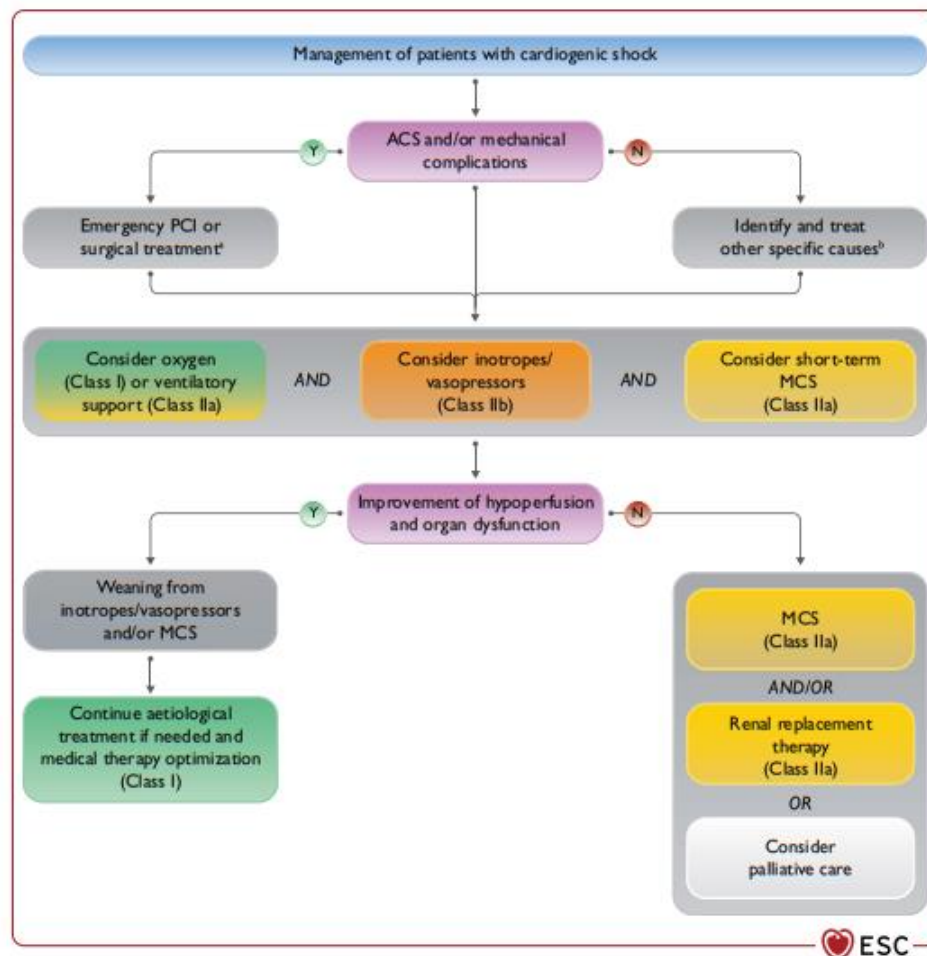
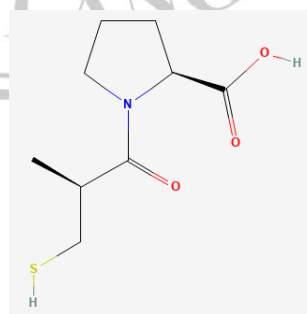


Figure 10 Management of cardiogenic shock. ACS = acute coronary syndrome; BTT = bridge to transplantation; MCS = mechanical circulatory support; PCI = percutaneous coronary intervention. ^aPCI in ACS, pericardioecentesis in tamponade, mitral valve surgery in papillary muscle rupture. In case of inter-ventricular septum rupture, MCS as BTT should be considered. ^bOther causes include acute valve regurgitation, pulmonary embolism, infection, acute myocarditis, arrhythmia (see figure 12).

Gambar 2.7 Algoritma terapi pada pasien dengan kondisi syok kardiogenik (McDonagh et al., 2021)

2.12 Tinjauan ACE-Inhibitor

2.12.1 Captopril



Gambar 2.8 Struktur kimia captopril

Captopril membantu mengobati nefropati diabetik, hipertensi, dan disfungsi ventrikel kiri pasca infark miokard. Captopril bekerja dengan sangat baik dengan menghentikan konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, yang menghentikan berbagai proses patologis yang menyebabkan hipertensi dan gagal jantung (Marte et al., 2024).

Untuk pasien yang memiliki fungsi ginjal yang normal, captopril biasanya diberikan sebagai pengobatan awal. Namun, untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal, penggunaan captopril sebaiknya dibatasi untuk efek samping yang tidak dapat ditoleransi atau tidak menunjukkan respons yang baik terhadap terapi obat lain. Obat ini baik digunakan sendiri maupun bersama antihipertensi lain. Pedoman AHA/ACC/HFSA tahun 2022 menetapkan captopril sebagai pengobatan yang direkomendasikan untuk gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang menurun (HFrEF). Dalam terapi medis yang diarahkan pada tujuan, ACE-I, seperti captopril, telah terbukti menurunkan risiko rawat inap berulang dan meningkatkan angka kelangsungan hidup (Marte et al., 2024).

Kemampuan captopril dalam menghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) menjadi dasar utama efektivitasnya dalam mengatasi hipertensi dan gagal jantung. Sebagai penghambat ACE, captopril menghalangi perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II kemudian mengikat reseptor AT1 pada otot polos, memicu vasokonstriksi pada arteriola prakapiler dan venula. Selain itu, aldosteron meningkatkan volume cairan ekstraseluler dan tekanan darah dengan merangsang tubulus distal dan duktus pengumpul ginjal untuk melakukan reabsorpsi natrium dan air (Marte et al., 2024). Dosis lazim captopril sebagai dosis inisiasi adalah 3 x 6,25 mg, sedangkan sebagai dosis target adalah 3 x 50-100 mg (Yaniarti et al., 2023).

Captopril umumnya aman digunakan, namun tetap memiliki sejumlah efek samping yang perlu diperhatikan. Batuk kering

merupakan salah satu reaksi yang paling sering dilaporkan, terjadi pada sekitar 1%–10% pasien. Proteinuria juga dapat muncul, namun biasanya bersifat sementara dan akan hilang dalam enam bulan meskipun terapi dilanjutkan (Marte et al., 2024).

Gangguan fungsi ginjal seperti poliuria, oliguria, hingga gagal ginjal terjadi pada sebagian kecil pasien (0,1%–0,2%). Efek hematologis seperti neutropenia dan agranulositosis juga dapat muncul, sehingga pemantauan darah secara berkala perlu dilakukan. Reaksi alergi berupa ruam kulit, gatal, demam ringan, nyeri sendi, dan eosinofilia dilaporkan pada 4%–7% pengguna (Marte et al., 2024).

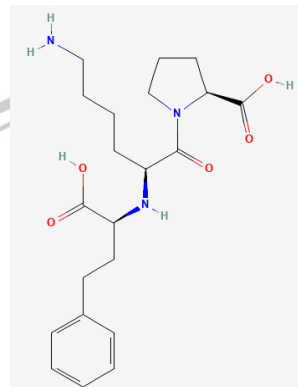
Efek samping lain termasuk disgeusia (gangguan pengecap), angioedema yang berisiko menyebabkan sumbatan saluran napas, serta hiperkalemia, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal, diabetes, atau penggunaan suplemen kalium dan diuretik hemat kalium. Oleh karena itu, pemantauan fungsi ginjal dan kadar elektrolit sangat disarankan selama terapi captopril (Marte et al., 2024).

Tabel 2.5 Sediaan Captopril yang beredar di Indonesia (MIMS, 2025)

Merek Obat	Bentuk Sediaan	Kandungan Obat	Produsen
Acendril Captopril ®	Tablet	Captopril 25 mg	Harsen
Tensicap ®	Tablet	Captopril 12,5 mg dan 25 mg	Sanbe
Vapril ®	Tablet	Captopril 12,5 mg dan 25 mg	Phapros
Acepress ®	Tablet	Captopril 12,5 mg dan 25 mg	Bernofarm

Dexacap ®	Tablet	Captopril 12,5 mg; 25 mg; dan 50 mg	Dexa Medica
-----------	--------	---	-------------

2.12.2 Lisinopril



Gambar 2.9 Struktur kimia lisinopril

Lisinopril adalah penghambat kompetitif enzim pengubah angiotensin (*angiotensin-converting enzyme/ACE*) yang bekerja dengan menghalangi perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, vasokonstriktor yang sangat kuat. Penurunan kadar angiotensin II akibat pemberian lisinopril akan menekan produksi aldosteron, sehingga mengurangi penyerapan kembali natrium di tubulus kolektivus dan menurunkan ekskresi kalium. Akibatnya, dapat terjadi peningkatan ringan kadar kalium dalam serum (Lopez et al., 2024).

Dengan menghambat umpan balik negatif angiotensin II, lisinopril juga meningkatkan aktivitas renin dalam serum. Efek terapeutik pada pasien hipertensi diperoleh melalui penghambatan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), yang menyebabkan penurunan aktivitas vasopresor dan aldosteron, bahkan pada pasien dengan kadar renin yang rendah. Namun, perlu diperhatikan bahwa ACE juga berperan dalam degradasi bradikinin. Oleh karena itu, penggunaan ACE-I seperti lisinopril dapat meningkatkan risiko terjadinya angioedema (Lopez et al., 2024).

Lisinopril memiliki bioavailabilitas yang rendah, yaitu berkisar antara 10% hingga 30%, dan tidak mengalami perubahan absorpsi apabila dikonsumsi bersamaan dengan makanan. Setelah pemberian secara oral, waktu yang dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi puncak dalam plasma berkisar antara 6 hingga 8 jam (Lopez et al., 2024).

Dalam hal distribusi, lisinopril tidak berikatan dengan albumin atau protein plasma lainnya. Namun, penyebarannya di dalam tubuh, terutama pada pasien gagal jantung, tergolong rendah. Berbeda dengan ACE-I lainnya seperti enalapril dan captopril, lisinopril bersifat hidrofilik, memiliki waktu paruh yang panjang, serta tidak dimetabolisme di hati (Lopez et al., 2024).

Proses eliminasi lisinopril terjadi secara langsung tanpa perubahan struktur kimia, yaitu diekskresikan dalam bentuk utuh melalui urin. Dosis lazim lisinopril sebagai dosis inisiasi adalah 1 x 2,5 – 5 mg. sedangkan sebagai dosis target adalah 1 x 20 – 40 mg (Yaniarti et al., 2023).

Beberapa reaksi merugikan utama yang sering muncul akibat penggunaan ACE-I, termasuk lisinopril, meliputi hiperkalemia, batuk kering, angioedema, hipotensi, pusing, sakit kepala, serta gangguan fungsi ginjal. Efek samping tersebut cenderung lebih sering dialami oleh pasien dengan gangguan ginjal, penyakit autoimun, atau kelainan jaringan ikat kolagen. *American Heart Association* (AHA) dan *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) mengimbau agar pemberian lisinopril pada pasien dengan kardiomiopati obstruktif dilakukan dengan hati-hati, karena obat ini berpotensi memperburuk gejala. Meskipun penggunaan ACE-I sebelumnya dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien stenosis aorta, penelitian terbaru menunjukkan bahwa obat ini mungkin memiliki profil keamanan yang lebih baik dan bahkan memberikan manfaat pada kelompok pasien tertentu (Lopez et al., 2024).

Batuk yang disebabkan oleh ACE-I umumnya bersifat kering, tidak produktif, dan mengganggu, serta biasanya muncul dalam beberapa bulan setelah terapi dimulai. Batuk ini akan mereda dalam 1 hingga 4 minggu setelah pengobatan dihentikan. Selain itu, penurunan fungsi ginjal juga dapat terjadi, terutama pada pasien yang aliran darah ginjalnya bergantung pada vasokonstriksi arteriol eferen yang dimediasi oleh angiotensin II. Pada awal terapi, peningkatan kadar kreatinin serum dapat bersifat jinak, namun penghentian obat harus dipertimbangkan jika terjadi peningkatan kadar ureum atau kreatinin yang signifikan dan progresif (Lopez et al., 2024).

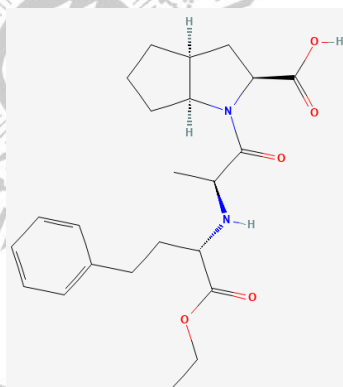
Pada saat memulai terapi lisinopril, penggunaan bersamaan dengan diuretik dapat menyebabkan penurunan tekanan darah lebih lanjut dan meningkatkan risiko hipotensi. Jika lisinopril diberikan bersama dengan diuretik tipe tiazid atau diuretik hemat kalium seperti amilorid, spironolakton, atau triamteren, maka risiko terjadinya hiperkalemia juga meningkat. Oleh karena itu, apabila pemberian obat-obat ini secara bersamaan tidak dapat dihindari, kadar kalium serum pasien harus dipantau secara ketat dan berkala (Lopez et al., 2024).

Penggunaan ganda obat-obatan yang bekerja pada sistem renin-angiotensin diketahui dapat meningkatkan risiko hiperkalemia, hipotensi, serta gangguan fungsi ginjal termasuk cedera ginjal akut (*acute kidney injury/AKI*), jika dibandingkan dengan penggunaan tunggal. Oleh sebab itu, pada pasien yang menjalani terapi kombinasi ini, tekanan darah, kadar elektrolit, dan fungsi ginjal harus dimonitor secara saksama oleh tenaga kesehatan (Lopez et al., 2024).

Tabel 2.6 Sediaan lisinopril yang beredar di Indonesia (MIMS, 2025)

Merek Obat	Bentuk Sediaan	Kandungan Obat	Produsen
Tensinop ®	Tablet	Lisinopril 5 mg dan 10 mg	Sanbe Farma
Odace ®	Tablet	Lisinopril 10 mg	Darya-Varia
Tensiphar ®	Tablet	Lisinopril 5 mg dan 10 mg	Actavis
Inhitril ®	Tablet	Lisinopril 5 mg dan 10 mg	Bernofarm
Nopril ®	Tablet	Lisinopril 10 mg	Kimia Farma

2.12.3 Ramipril

**Gambar 2.10** Struktur kimia ramipril

Ramipril merupakan obat golongan ACE-I yang digunakan dalam terapi hipertensi serta pencegahan progresi gagal jantung pada pasien dengan riwayat infark miokard. Selain itu, ramipril juga diindikasikan untuk menurunkan risiko infark miokard, stroke, dan kematian pada pasien berusia di atas 55 tahun yang memiliki risiko tinggi terhadap penyakit aterosklerotik dan kejadian kardiovaskular serius (Chauhan et al., 2024).

Ramipril dan metabolit aktifnya, ramiprilat, bekerja dengan menghambat enzim ACE baik di sirkulasi maupun di jaringan, sehingga menghambat pembentukan angiotensin II. Penghambatan ini mengakibatkan penurunan aktivitas simpatis serta berkurangnya reabsorpsi natrium dan air di ginjal, yang pada akhirnya menurunkan tekanan darah melalui efek vasodilatasi. Selain itu, karena ACE juga berperan dalam degradasi bradikinin, penghambatan ACE menyebabkan peningkatan kadar bradikinin. Peningkatan ini turut berkontribusi terhadap efek antihipertensi ramipril, meskipun juga dapat menyebabkan efek samping yaitu batuk kering yang umum terjadi pada penggunaan ACE-I (Chauhan et al., 2024).

Secara farmakokinetik, ramipril mudah diserap ketika diberikan secara oral, dengan konsentrasi plasma maksimum dalam rentang terapeutik umumnya tercapai dalam waktu sekitar satu jam. Bioavailabilitas ramipril berkisar antara 50% hingga 60%. Meskipun makanan tidak secara signifikan memengaruhi jumlah ramipril yang diserap, konsumsi bersama makanan dapat memperlambat laju penyerapannya. Setelah diserap, ramipril akan dimetabolisme secara dominan menjadi bentuk aktifnya, yaitu ramiprilat. Keduanya memiliki ikatan protein plasma yang cukup tinggi, yaitu sekitar 73% untuk ramipril dan 56% untuk ramiprilat (Chauhan et al., 2024).

Ramipril mengalami metabolisme dengan cara pelepasan gugus ester sehingga terbentuk ramiprilat sebagai metabolit aktifnya. Selain itu, proses glukuronidasi terhadap ramipril dan ramiprilat menghasilkan metabolit yang tidak aktif. Ramipril bukan merupakan substrat, inhibitor, maupun induktor dari enzim sitokrom P450, sehingga memiliki potensi interaksi obat yang lebih rendah melalui jalur ini (Chauhan et al., 2024).

Eliminasi ramipril berlangsung dalam tiga fase. Fase pertama merupakan penurunan cepat konsentrasi plasma yang mencerminkan distribusi ke jaringan dan plasma, dengan waktu paruh sekitar 2 hingga 4 jam. Fase berikutnya adalah eliminasi nyata (*apparent*

elimination) di mana ramiprilat bebas dieliminasi dengan waktu paruh sekitar 9 hingga 18 jam. Fase terakhir adalah eliminasi terminal yang ditandai dengan waktu paruh lebih dari 50 jam. Ramipril diekskresikan terutama melalui urin (60%) dan feses (40%). Pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal (klirens kreatinin <40 mL/menit/1,73 m²), konsentrasi puncak plasma ramiprilat dapat meningkat hingga dua kali lipat dibandingkan pasien dengan fungsi ginjal normal. Selain itu, kadar palung (*trough level*) cenderung meningkat hingga lima kali lipat dan luas di bawah kurva (*area under the curve/AUC*) dapat meningkat tiga hingga empat kali lipat, yang mencerminkan peningkatan paparan obat. Pada pasien dengan gangguan fungsi hati, yang memengaruhi metabolisme ramipril, kadar plasma ramipril juga dapat meningkat sekitar tiga kali lipat (Chauhan et al., 2024).

Beberapa reaksi merugikan telah dikaitkan dengan penggunaan ramipril, antara lain batuk kering yang umum terjadi akibat penghambatan degradasi bradikinin di jaringan paru-paru, sehingga meningkatkan kadar bradikinin dalam tubuh. Efek ini lebih sering dilaporkan pada pasien keturunan Afro-Karibia dan biasanya muncul dalam beberapa bulan setelah terapi dimulai, serta cenderung menghilang dalam waktu sekitar satu bulan setelah penghentian obat. Faktor risiko batuk kering meliputi jenis kelamin perempuan dan variasi genetik tertentu. Selain itu, hipotensi ortostatik dapat terjadi terutama pada pasien usia lanjut, meningkatkan risiko jatuh, cedera kepala, dan patah tulang, dengan gejala seperti pusing saat berpindah posisi. Ramipril juga dapat menyebabkan peningkatan sementara kadar kreatinin serum pada sekitar 1% hingga 2% pasien dan hiperkalemia pada sekitar 1% hingga 10% pasien. Gejala seperti cemas atau tremor mungkin muncul, sehingga pasien dengan riwayat gangguan kecemasan perlu dipantau secara ketat selama beberapa minggu pertama terapi. Efek samping serius seperti angioedema juga dapat terjadi kapan saja selama terapi, biasanya melibatkan saluran

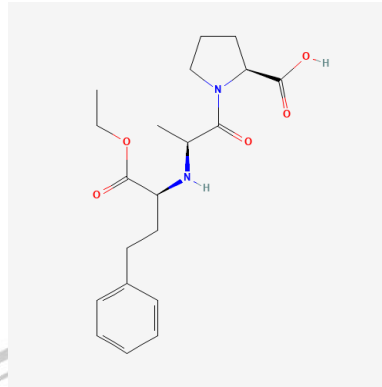
cerna atau area kepala dan leher, dan dapat mengancam jalan napas. Efek samping langka lainnya meliputi hipoperfusi, gangguan gerak, onikolisis (lepasnya kuku), serta gangguan pada rongga mulut (Chauhan *et al.*, 2024).

Interaksi obat juga perlu diperhatikan, khususnya dengan diuretik. Pasien yang menggunakan diuretik, terutama yang baru memulai terapi diuretik, dapat mengalami penurunan tekanan darah yang signifikan saat memulai ramipril. Untuk mengurangi risiko hipotensi, disarankan mempertimbangkan pengurangan dosis atau penghentian sementara diuretik, atau peningkatan asupan garam sebelum memulai ramipril. Jika penyesuaian tersebut tidak memungkinkan, maka penurunan dosis awal ramipril menjadi langkah yang disarankan (Chauhan *et al.*, 2024). Dosis lazim ramipril sebagai dosis inisiasi adalah 1 x 2,5 mg sedangkan untuk dosis target adalah 2 x 5 mg (Yaniarti *et al.*, 2023).

Tabel 2.7 Sediaan Ramipril yang beredar di Indonesia (MIMS, 2025)

Merek Obat	Bentuk Sediaan	Kandungan Obat	Produsen
Hyperil ®	Tablet	Ramipril 2,5 mg; 5 mg; dan 10 mg	Ferron Par Pharmaceutical
Prohytens ®	Tablet	Ramipril 2,5 mg; 5 mg; dan 10 mg	Novell Pharmaceutical Laboratories
	Tablet	Ramipril 2,5 mg; 5 mg; dan 10 mg	Kalventis Sinergi Farma
Triatec ®			
Vivace ®	Tablet	Ramipril 2,5 mg; 5 mg; dan 10 mg	Actavis
Tensinel ®	Tablet	Ramipril 5 mg	Konimex

2.12.4 Enalapril



Gambar 2.11 Struktur kimia enalapril

Enalapril maleat termasuk dalam golongan ACE-I yang telah disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) sebagai terapi gagal jantung, hipertensi kronis, serta disfungsi ventrikel kiri tanpa gejala. Penggunaan enalapril pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri asimtomatik terbukti mampu memperlambat perkembangan menuju gagal jantung simptomatik sekaligus menurunkan angka mortalitas. Secara kimia, enalapril memiliki rumus (S)-1-[N-[1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-L-proline dan merupakan *prodrug* yang diubah dalam tubuh menjadi bentuk aktif, yaitu enalaprilat. Enalaprilat bekerja dengan menghambat enzim ACE sehingga menurunkan produksi angiotensin II, yang berujung pada penurunan resistensi perifer total tanpa meningkatkan kebutuhan oksigen miokardium. Mekanisme ini juga menyebabkan penurunan kadar aldosteron dan peningkatan kadar renin dalam plasma (Faruqi et al, 2024). Dosis inisiasi enalapril adalah (2 x 2,5 mg) p.o, sedangkan dosis targetnya ialah (2 x 10-20 mg) p.o (Yaniarti et al., 2023).

Secara farmakokinetik, enalapril memiliki absorpsi oral yang baik dengan waktu pencapaian kadar puncak dalam plasma sekitar satu jam. Volume distribusinya berkisar antara 1 hingga 2,4 L/kg, dan hanya sedikit melintasi sawar darah otak. Dalam hepatosit, enalapril diangkut oleh protein OATP1B1 dan dimetabolisme oleh enzim carboxylesterase 1 (CES1) menjadi enalaprilat. Sekitar dua pertiga dari enalapril dan enalaprilat diekskresikan melalui urin, sementara

sisanya dibuang melalui empedu ke feses. Enalaprilat dieliminasi melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubular ginjal (Faruqi et al., 2024).

Vasodilatasi akibat enalapril dapat menyebabkan hipotensi karena penurunan beban *afterload* dan resistensi perifer, sehingga gejala seperti pusing saat berdiri (hipotensi ortostatik) atau pingsan dapat muncul. Enalapril juga dapat menyebabkan hiperkalemia karena menghambat sekresi aldosteron, yang dalam kondisi ringan hingga sedang bisa tidak menimbulkan gejala sama sekali. Namun, perubahan pada elektrokardiogram seperti gelombang P mengecil atau menghilang, interval PR memanjang, kompleks QRS melebar, serta gelombang T yang runcing, dapat mengindikasikan hiperkalemia yang serius. Angioedema ialah efek samping langka yang dapat terjadi, dengan insidensi lebih tinggi pada individu berkulit hitam. Jika melibatkan area kepala dan leher, kondisi ini dapat mengancam jalan napas. Selain itu, angioedema gastrointestinal dapat bermanifestasi sebagai nyeri abdomen (Faruqi et al., 2024).

Enalapril memiliki berbagai interaksi obat yang penting untuk diperhatikan. Obat-obatan yang meningkatkan efek hipotensif ACE-I antara lain alfa-*blocker*, diuretik, antipsikotik, vasodilator, dan inhibitor fosfodiesterase-5. Sementara itu, obat yang dapat menurunkan efek antihipertensifnya mencakup amfetamin, NSAID, dan stimulan lainnya. Risiko efek samping seperti hiperkalemia meningkat bila digunakan bersamaan dengan obat-obatan seperti diuretik hemat kalium, heparin, takrolimus, atau suplemen kalium. Enalapril juga dapat meningkatkan toksisitas obat lain seperti lithium, allopurinol, dan natrium fosfat (Faruqi et al., 2024).

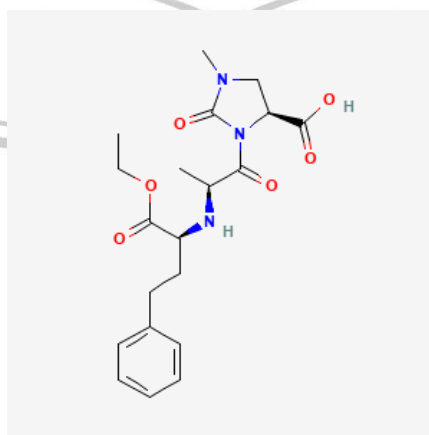
Enalaprilat, bentuk aktif dari enalapril, tersedia dalam sediaan intravena dan digunakan pada kondisi di mana pemberian oral tidak memungkinkan, seperti pasien dengan gangguan kesadaran atau muntah-muntah. Enalaprilat menunjukkan *onset* kerja cepat, yakni dalam 15 hingga 60 menit, dengan durasi kerja awal sekitar 6 jam dan

fase eliminasi terminal hingga 36 jam akibat ikatan jangka panjangnya dengan enzim ACE. Dosis awal yang umum diberikan adalah 1,25 mg secara intravena perlahan setiap 6 jam, dan dapat disesuaikan berdasarkan fungsi ginjal, misalnya 0,625 mg pada pasien dengan laju filtrasi glomerulus <30 mL/menit. Pemantauan tekanan darah dan fungsi ginjal penting dilakukan selama terapi dengan enalaprilat (Faruqi et al., 2024).

Tabel 2.8 Sediaan enalapril yang beredar di Indonesia (MIMS, 2025)

Merek Obat	Bentuk Sediaan	Kandungan Obat	Produsen
Renacardon ®	Tablet	Enalapril 5 mg dan 10 mg	Fahrenheit Indonesia
Tenace ®	Tablet	Enalapril 5 mg dan 10 mg	Combiphar
Vasotec ®	Tablet	Enalapril 2,5 mg; 5 mg; 10 mg; dan 20 mg	Pfizer
Enalaprilat iv ®	Larutan injeksi	Enalapril 1,25 mg/mL	Pfizer

2.12.5 Imidapril



Gambar 2.12 Struktur kimia imidapril

Imidapril merupakan obat golongan ACE-I yang digunakan dalam terapi hipertensi dan gagal jantung. Imidapril dikonsumsi melalui oral dalam kondisi perut kosong. Imidapril merupakan suatu prodrug yang akan diubah menjadi metabolit aktifnya, imidaprilat, dan bekerja sebagai penghambat enzim ACE secara kompetitif. Mekanisme kerja obat ini adalah menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, yaitu suatu vasokonstriktor kuat yang berperan dalam terjadinya vasokonstriksi arteri, peningkatan tekanan darah, serta stimulasi sekresi aldosteron. Penghambatan pembentukan angiotensin II menyebabkan penurunan kadar angiotensin II dalam plasma, yang selanjutnya meningkatkan aktivitas renin plasma dan menurunkan sekresi aldosteron, sehingga memberikan efek antihipertensi. Efek kerja imidapril berlangsung hingga sekitar 24 jam. Secara farmakokinetik, imidapril diserap dengan cepat namun tidak sempurna dari saluran cerna, dan absorpsinya dapat berkurang apabila dikonsumsi bersama makanan tinggi lemak. Bioavailabilitas imidapril diperkirakan sekitar 70%, sedangkan imidaprilat sekitar 42%, dengan waktu mencapai konsentrasi puncak plasma sekitar 2 jam untuk imidapril dan 6–8 jam untuk imidaprilat. Distribusi obat ini ditandai dengan ikatan protein plasma sekitar 85% untuk imidapril dan 53% untuk imidaprilat. Imidapril dimetabolisme di hati melalui proses hidrolisis menjadi imidaprilat sebagai metabolit aktif. Ekskresi obat terjadi melalui feses sekitar 50% dan urin sekitar 40%. Waktu paruh eliminasi imidapril sekitar 2 jam, sedangkan imidaprilat memiliki waktu paruh awal 7–9 jam dan waktu paruh terminal lebih dari 24 jam (MIMS Indonesia, 2026).

Pada pasien dewasa, dosis awal yang dianjurkan adalah 5 mg sekali sehari. Apabila setelah minimal 3 minggu terapi belum tercapai pengendalian tekanan darah yang optimal, dosis dapat ditingkatkan menjadi 10 mg per hari, dengan dosis maksimum yang diperbolehkan sebesar 20 mg per hari. Pada pasien lanjut usia, terapi

biasanya dimulai dengan dosis yang lebih rendah, yaitu 2,5 mg sekali sehari, kemudian dilakukan penyesuaian dosis secara bertahap berdasarkan respons tekanan darah pasien. Dosis maksimal imidapril pada kelompok lanjut usia adalah 10 mg per hari. Di Indonesia, imidapril tersedia dengan nama dagang Tanapress (MIMS Indonesia, 2026).

Efek penurunan tekanan darah imidapril dapat menjadi lebih kuat apabila digunakan bersama obat antihipertensi lain, diuretik, nitrat, antidepresan trisiklik, maupun neuroleptik, sehingga meningkatkan risiko hipotensi. Imidapril dapat memperkuat efek hipoglikemik obat antidiabetes, termasuk insulin, sehingga diperlukan pemantauan kadar glukosa darah (MIMS Indonesia, 2026).

Selama terapi imidapril, pemantauan parameter laboratorium perlu dilakukan secara berkala untuk menjamin keamanan penggunaan obat. Parameter yang perlu dipantau meliputi kadar blood urea nitrogen (BUN), kreatinin serum, jumlah leukosit, serta kadar kalium serum. Pemeriksaan hitung darah lengkap dengan diferensial dianjurkan dilakukan sebelum terapi dimulai, kemudian setiap dua minggu selama tiga bulan pertama pengobatan, dan dilanjutkan secara periodik pada pasien dengan penyakit kolagen vaskular atau gangguan fungsi ginjal. Pemantauan ini penting untuk mendeteksi secara dini terjadinya gangguan fungsi ginjal, ketidakseimbangan elektrolit, maupun kelainan hematologis yang berpotensi muncul selama terapi (MIMS Indonesia, 2026).

Penggunaan imidapril dapat menimbulkan berbagai reaksi merugikan dengan tingkat keparahan yang bervariasi, mulai dari hipotensi simptomatik yang dapat disertai sinkop, terutama pada awal terapi, serta batuk kering yang tidak produktif. Efek lain yang dapat terjadi meliputi peningkatan kadar kalium serum, penurunan fungsi ginjal, dan peningkatan kreatinin, disertai kemungkinan

gangguan hematologis, proteinuria, serta reaksi kulit berat seperti dermatitis eksfoliatif dan sindrom Stevens–Johnson. Selain itu, imidapril dapat menyebabkan keluhan kardiovaskular, gangguan saluran cerna, gangguan sistem saraf, infeksi saluran pernapasan, serta perubahan parameter laboratorium (MIMS Indonesia, 2026).

Imidapril memiliki potensi interaksi obat yang perlu diperhatikan karena dapat memengaruhi efektivitas terapi maupun meningkatkan risiko efek samping. Penggunaan bersamaan dengan diuretik hemat kalium, seperti spironolakton, triamteren, atau amilorid, serta suplemen kalium atau pengganti garam yang mengandung kalium dapat meningkatkan risiko terjadinya hiperkalemia. Imidapril juga dapat meningkatkan kadar serum dan toksisitas litium apabila digunakan secara bersamaan. Selain itu, obat antiinflamasi nonsteroid, rifampisin, dan obat simpatomimetik dapat menurunkan efek antihipertensi imidapril. Kombinasi dengan allopurinol, prokainamid, atau obat immunosupresan berpotensi meningkatkan risiko leukopenia (MIMS Indonesia, 2026).

Tabel 2.9 Tabel perbandingan parameter farmakokinetika obat golongan ACE-I

Parameter Farmakokinetika	Captopril	Lisinopril	Ramipril	Enalapril	Imidapril
Bioavailabilitas	± 60–75%	10–30%	50–60%	± 60%	Imidapril ± 70%; imidaprilat ± 42%
Waktu puncak (Tmax)	0,5–1 jam	6–8 jam	± 1 jam	± 1 jam	Imidapril ± 2 jam; imidaprilat 6–8 jam
Metabolisme	Minimal di hati	Tidak dimetabolisme	Di hati menjadi ramiprilat	Di hati menjadi enalaprilat	Di hati menjadi imidaprilat
Eliminasi	Ginjal	Ginjal (utuh)	Urin ± 60%, feses ± 40%	Urin dominan	Feses ± 50%, urin ± 40%
Waktu paruh (t _{1/2})	± 2 jam	± 12 jam	Fase terminal > 50 jam	Enalaprilat ± 11 jam	Imidapril ± 2 jam; imidaprilat > 24 jam
Onset Kerja	15 – 30 menit	± 1 jam	1 – 2 jam	± 1 jam	1 – 2 jam
Durasi Kerja	6 – 12 jam	≥24 jam	≥24 jam	12 – 24 jam	±24 jam
Frekuensi dosis	2–3 kali/hari	1 kali/hari	1–2 kali/hari	1–2 kali/hari	1 kali/hari