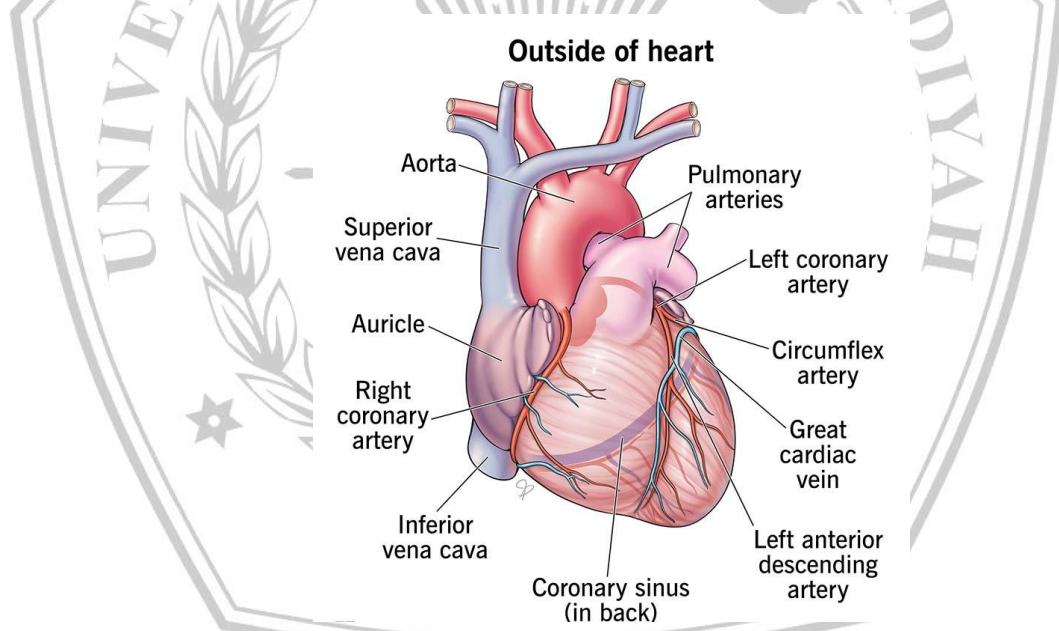


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Jantung

2.1.1 Anatomi Jantung

Jantung merupakan organ tubuh dengan bentuk kerucut dengan sisi inferior yang membulat (apeks) mengarah secara inferior dan lateral ke kiri, dan pangkal (basis) menghadap ke atas, berlokasi di sebelah kiri tubuh berada di area toraks tengah. Bertugas sebagai pemompa darah ke sirkulasi pulmonal dan sistemik melalui pembuluh darah. Jantung normal memiliki dua ruang terpisah yaitu atrium pada ruang atas dan ventrikel pada ruang bawah. Jantung dilindungi oleh perikardium yang berfungsi menahan jantung tetap pada posisinya, miokardium berfungsi pada kontraksi jantung dan endokardium yang merupakan lapisan dalam yang melapisi rongga jantung (Tsuroyya *et al.*, 2025).



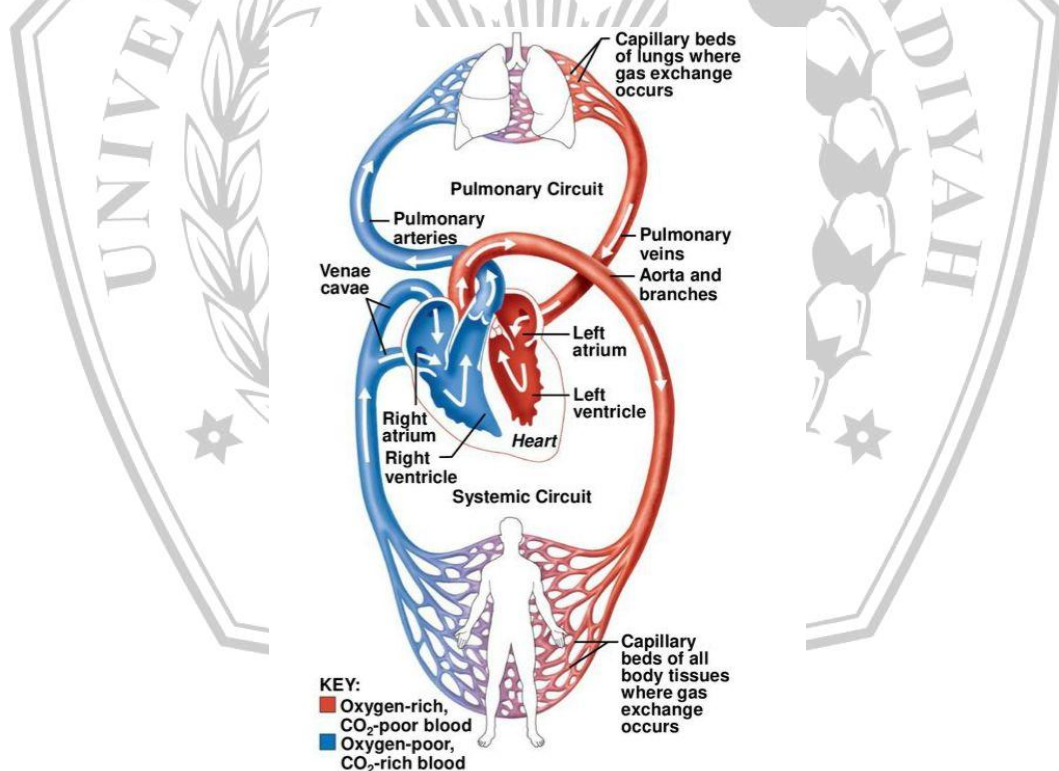
Gambar 2. 1 Anatomi Jantung

Jantung memiliki katup yang berperan penting dalam menjaga aliran darah. Katup atrioventrikular, yaitu katup trikuspid dan katup mitral menahan darah mengalir kembali dari ventrikel ke atrium saat ventrikel berkontraksi. Selain itu, katup semilunaris yang terdiri dari katup aorta dan katup arteri pulmonalis menahan darah mengalir balik ke ventrikel setelah darah dipompa ke aorta dan arteri pulmonalis (Arthur *et al*, Guyton., 2021).

Sistem saraf simpatis dan parasimpatis memiliki peran untuk mengatur kerja jantung. Saraf simpatis meningkatkan detak jantung, kekuatan kontraksi otot jantung dan tekanan ejsi. Sementara itu, saraf parasimpatis memperlambat detak jantung dan sedikit mengurangi kekuatan kontraksi, sehingga dapat menurunkan kemampuan pompa ventrikel lebih dari 50% (Arthur *et al.*, Guyton., 2021).

Suplai darah ke jantung berasal dari sistem arteri koroner, berupa arteri koroner kanan dan arteri koroner kiri. Arteri koroner kiri terbagi menjadi arteri desendens anterior kiri (LAD) yang memberikan suplai darah ke daerah anterior dan apikal ventrikel kiri, serta arteri sirkumfleksa kiri yang memberikan suplai darah ke daerah lateral dan posterior jantung, termasuk atrium kiri dan ventrikel kiri (Tsuroyya *et al.*, 2025).

2.1.2 Fisiologi Jantung



Gambar 2. 2 Fisiologi Jantung

Dalam fungsinya sebagai pompa darah, bagian jantung kanan dan kiri memiliki tugas yang berbeda. Jantung kanan bertugas menerima darah deoksigenasi dari tubuh dan mengalirkannya ke paru – paru melewati arteri

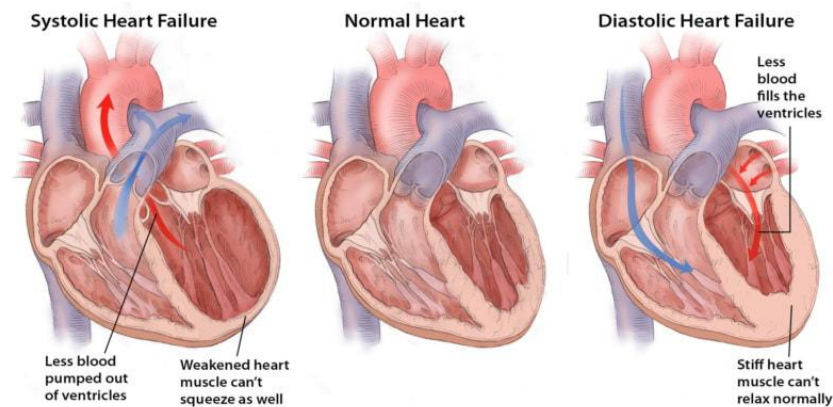
pulmonalis, sedangkan jantung kiri menampung darah teroksigenasi dari paru – paru dan mengalirkannya ke seluruh tubuh melalui aorta. Keduanya bekerja secara sinkron, di mana atrium berfungsi sebagai pompa pendahulu untuk membantu pengisian ventrikel, sedangkan ventrikel berperan sebagai pompa utama untuk mengalirkan ke sirkulasi paru maupun sistemik (Arthur *et al*, Guyton., 2021).

Jantung sebagai penerima darah kaya karbon dioksida (CO₂) dan rendah oksigen (O₂) dari tubuh melewati vena cava superior dan vena cava inferior, yang mengalirkan darah ke atrium dextrum. Dari atrium dextrum, darah dialirkan ke ventriculus dexter melewati katup tricuspidalis, kemudian dipompa ke arteria pulmonalis untuk menuju paru – paru. Di paru – paru, darah diperkaya oksigen dan menuju jantung melewati vena pulmonalis, yang mengalirkan darah teroksigenasi ke atrium sinistrum. Dari atrium sinistrum, darah dialirkan ke ventriculus sinister melewati katup mitralis, selanjutnya darah dipompa menuju aorta untuk didistribusikan ke seluruh tubuh untuk menyuplai oksigen dan nutrisi ke jaringan tubuh (Arthur *et al*, Guyton., 2021).

Tekanan sistolik ialah tekanan yang terbentuk ketika ventrikel berkontraksi, sedangkan tekanan diastolik menunjukkan tekanan yang terbentuk ketika ventrikel mengalami relaksasi. Pada denyut jantung normal, sekitar 72 kali per menit, fase sistol mencakup sekitar 40% dari seluruh siklus jantung, namun saat denyut meningkat hingga tiga kali lipat, durasi sistol meningkat menjadi 65% dari siklus, sedangkan fase diastol berkurang lebih signifikan. Akibatnya, pada frekuensi tinggi, ventrikel tidak memiliki cukup waktu untuk mengisi darah sepenuhnya sebelum kontraksi berikutnya (Arthur *et al*, Guyton., 2021).

2.2 Tinjauan Gagal Jantung

2.2.1 Definisi Gagal Jantung



Gambar 2. 3 Perbandingan Jantung Normal dan Gagal Jantung

Menurut (Robert *et al*, DiPiro., 2021) gagal jantung adalah kondisi yang terus memburuk akibat perubahan pada struktur atau fungsi jantung sehingga kemampuan ventrikel untuk mengisi atau memompa darah menjadi terganggu. Hal ini dapat disebabkan oleh gangguan sistolik, diastolik, maupun kombinasi keduanya.

Menurut (AHA/ACC, 2022) gagal jantung adalah suatu kondisi klinis yang kompleks disertai gejala dan tanda – tanda yang muncul akibat adanya gangguan struktural atau fungsional jantung terutama pada kemampuan ventrikelnya. Gagal jantung terbagi menjadi beberapa stadium dimana orang yang belum memiliki gejala tetapi sudah memiliki kerusakan struktur jantung belum termasuk gagal jantung.

Menurut (PERKI, 2023) gagal jantung bukanlah kondisi yang disebabkan oleh satu kelainan patologis. Kondisi ini merupakan gangguan klinis yang disebabkan pada struktur atau fungsi jantung, disertai dengan kenaikan kadar *peptide natriuretic* berserta indikasi yang terukur adanya kongesti paru maupun sistemik.

Jantung yang normal mampu memompa darah secara efisien ke seluruh tubuh dengan struktur dan fungsi yang mendukung. Namun, ketika terjadi tekanan yang tinggi atau gangguan pada aliran darah koroner, beban kerja jantung meningkat, sehingga untuk mengimbangi terjadi hipertrofi jantung

sebagai bentuk adaptasi yang jika terjadi terus – menerus akan menyebabkan kekakuan otot jantung dan menurunkan fungsi pompa jantung. Ketika hal ini terjadi, tubuh akan mengaktifasi mekanisme kompensasi untuk mempertahankan kinerja jantung dengan meningkatkan aktivitas adrenergik simpatis, aktivasi sistem renin – angiotensin – aldosteron (RAAS) serta hipertrofi ventrikel. Mekanisme kompensasi yang terus terjadi menyebabkan otot jantung terlalu meregang dan mengalami pembengkakan yang membuat fungsinya justru semakin menurun (Arthur *et al*, Guyton., 2021).

2.2.2 Epidemiologi Gagal Jantung

Penyakit jantung merupakan faktor kematian terbesar di dunia dalam 20 tahun (WHO, 2020). Data dari *World Health Federation* tahun 2021 mencatat bahwa 20,5 juta kematian di dunia akibat gangguan kardiovaskular. Penyakit jantung iskemik merupakan faktor utama kematian dini di 146 negara pada pria dan 98 negara pada wanita. Data dari *Global Health Data Exchange* (GHDx) melaporkan 64,34 juta kejadian gagal jantung kongestif di seluruh dunia, yang menyebabkan kematian hingga 9,91 juta jiwa. (Lippi & Gomar, 2020). Di Asia, frekuensi kejadian mencapai rentang 1,26% hingga 6,7% dengan 13% angka kematian disumbang oleh Asia Tenggara (MacDonald *et al.*, 2020). Beberapa negara di kawasan ini memiliki tingkat prevalensi yang bervariasi, diantaranya Thailand (19%), Vietnam (15%), Filipina (9%), Taiwan (2,2%), Malaysia (6,7%) dan Singapura (4,5%) (Saroinsong *et al.*, 2021).

Gagal jantung di Indonesia menyumbang jumlah mortalitas tertinggi kedua di bawah stroke (Kemenkes RI, 2020). Frekuensi kejadian gagal jantung di Indonesia di tahun 2018 menurut pemeriksaan didapat hasil 1,5% dengan jumlah spesifiknya yaitu 1.017.290 jiwa (Kemenkes RI, 2019). Data tertinggi gagal jantung terjadi di Jawa Barat yaitu 186.809 jiwa dan terendah di Kalimantan Utara yaitu 2.733 jiwa. Prevalensi gagal jantung di Jawa Timur tercatat sebesar 1,5% (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI, 2018).

2.2.3 Etiologi Gagal Jantung

Terjadinya Gagal jantung saat terdapat cedera jantung atau miokardium, sehingga kemampuan jantung dalam memompa darah menurun (Nurkhalis *et al.*, 2020). Ini dapat terjadi, ketika miokardium mengalami kekurangan oksigen disebabkan oleh penurunan aliran darah koroner ke jantung (Sherly *et al.*, 2022). Peningkatan beban awal (*preload*) merupakan salah satu penyebab terjadinya gagal jantung, dimana ventrikel mengalami gangguan pada fase pengisian jantung. Selain itu dapat juga terjadi karena adanya peningkatan *afterload* yang merupakan gangguan saat ventrikel berkontraksi. Penyebab tambahan yang dapat menimbulkan gagal jantung ialah adanya gangguan fungsi pompa jantung dan irama jantung abnormal (Kemenkes RI, 2023).

Penyebab dari gagal jantung dibagi menjadi tiga kategori. Yang pertama adalah faktor yang sebagian besar pasien gagal jantung alami, seperti cedera iskemik, hipertensi dan sindrom metabolik (diabetes, obesitas, dan hiperlipidemia). Kedua ialah genetik, faktor ini berasal dari perubahan gen yang diwariskan secara dominan dalam keluarga atau dari kelompok keluarga yang memiliki jenis gen tertentu yang jarang ditemukan pada orang lain. Ketiga ialah faktor struktural akibat masalah pada katup jantung. Pada usia lanjut, tekanan yang meningkat di ventrikel kiri umumnya disebabkan oleh stenosis aorta atau penyempitan pada katup aorta (Lumi *et al.*, 2021).

Kerusakan pada otot jantung yang menyebabkan terjadinya gagal jantung dipicu oleh berbagai faktor, antara lain:

1. Penyakit arteri koroner: darah yang membawa oksigen ke jantung terhambat akibat penumpukan plak, pengerasan atau pecahnya lapisan arteri (Hesseou *et al.*, 2021).
2. Serangan jantung: kondisi dimana arteri koroner mengalami penyumbatan sehingga menghalangi darah ke jantung. Menyebabkan kerusakan permanen pada otot jantung dan matinya sel otot, sementara sel otot yang hidup menanggung beban lebih berat (Nafisah *et al.*, 2024).
3. Kardiomiopati: merujuk pada kerusakan dan pembengkakan miokardium yang bukan akibat dari gangguan arteri koroner (Jin *et al.*, 2025).

4. Penyakit jantung bawaan: terjadi karena gangguan pada perkembangan janin saat masa kehamilan sehingga menyebabkan abnormalitas jantung.
5. Hipertensi pulmonal: sistemik memberikan beban lebih pada jantung, sehingga memicu hipertrofi otot jantung (Limawan *et al.*, 2022).
6. Aritmia: terjadi akibat masalah pada irama jantung yang tampak ketika jantung berdetak tidak teratur (Yosphenie *et al.*, 2021).
7. Gaya hidup tidak sehat: merokok, konsumsi obat, pola makan buruk, minimnya aktivitas fisik, obesitas (Pashar, 2024).

2.2.4 Klasifikasi Gagal Jantung

Tabel II. 1 Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan Kelainan Struktural (Kemenkes RI, 2021)

Stadium	Keterangan
A	Tidak ditemukan kelainan pada struktur dan fungsi jantung serta tidak terlihat gejala atau tanda. Namun mengalami potensi gagal jantung.
B	Belum disertai dengan tanda dan gejala namun sudah ada perubahan struktural yang mengarah pada gagal jantung.
C	Gagal jantung yang disertai gejala terjadi akibat adanya kelainan struktural.
D	Pada tahap lanjut, gangguan struktur jantung disertai gejala gagal jantung berat yang tetap muncul ketika istirahat meski telah dilakukan terapi medis.

Tabel II. 2 Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan Fraksi Ejeksi (Yaniarti *et al.*, 2023).

Tipe Gagal Jantung	Kriteria
HFrEF (<i>Heart Failure with reduced ejection fraction</i>)	Gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah disertai ada atau tidaknya gejala klinis serta fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi) $\leq 40\%$
HFmrEF (<i>Heart Failure with mildly reduced ejection fraction</i>)	Gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun ringan disertai ada atau tidaknya gejala klinis serta FEVKi $\geq 41\% - 49\%$
HFpEF (<i>Heart Failure with preserved ejection fraction</i>)	Gagal jantung dengan fraksi ejeksi terjaga dapat terjadi dengan atau tanpa gejala dan dibuktikan melalui kelainan stuktur atau fungsi jantung, kadar peptide natriuretik yang tinggi
HFimpEF (<i>Heart failure with improved ejection fraction</i>)	Gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang membaik terjadi saat FEVKi yang awalnya $\leq 40\%$ meningkat lebih dari 10% atau menjadi $> 40\%$ saat diperiksa kembali.

Tabel II. 3 Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan Kapasitas Fungsional (Yaniarti *et al.*, 2023)

Kelas	Keterangan
1	Tidak terdapat hambatan dalam aktivitas fisik
2	Terjadi sedikit keterbatasan pada kegiatan fisik, stabil saat istirahat

		namun kegiatan fisik rutin dapat menimbulkan <i>dyspnea</i> , kelelahan dan <i>palpitasi</i>
3		Terjadi keterbatasan fisik serta stabil saat istirahat, aktivitas minimal mampu menimbulkan keluhan.
4		Tidak mampu beraktivitas tanpa gangguan, gejala muncul saat istirahat.

2.2.5 Macam – Macam Gagal Jantung

2.2.5.1 Gagal Jantung Akut

Gagal jantung akut ialah keadaan dimana gejala dan tanda gagal jantung terjadi secara mendadak atau bertahap cukup berat sehingga membutuhkan perawatan medis darurat (Yaniarti *et al.*, 2023). Faktor – faktor penyebab GJA antara lain adalah disfungsi miokardium, sindrom koroner akut, hipertensi emergensi, maupun perburukan gagal jantung kronis (dekompensasi) (Saroinsong *et al.*, 2021). Pasien lansia berusia diatas 60 tahun adalah pasien yang paling banyak menderita GJA (Donsu *et al.*, 2020). GJA berdasarkan pada riwayat sebelumnya dibagi menjadi 2, yaitu pertama kali mengalami GJA (*de novo*) dan dekompensasi dari gagal jantung kronis. Penatalaksanaan GJA berdasarkan ketidakstabilan hemodinamik dan tingkat keparahan penyakit (Yaniarti *et al.*, 2023).

2.2.5.2 Gagal Jantung Kronik

Gagal jantung kronik (GJK) ialah kondisi klinis kompleks ditandai dengan keluhan seperti *dyspnea*, kelelahan yang terjadi saat beraktivitas maupun beristirahat. GJK sangat lazim ditemukan pada pasien usia lanjut. Penatalaksanaan terapi GJK meliputi *ACE-Inhibitor*, *Angiotensin II Receptor Blockers* (ARBs), *Mineralocorticoid Receptor Antagonists* (MRAs), β -*Blockers*, dan Diuretik. Selain itu, vasodilator, obat antiartimia

dan inotropik oral digunakan sesuai kebutuhan klinis pasien (Lumi *et al.*, 2021).

2.2.5.3 Gagal Jantung Kongestif

Gagal jantung kongestif (CHF) adalah situasi ketika fungsi pemompaan jantung menurun sehingga tidak mampu memberikan pasokan yang cukup untuk metabolisme dan oksigen jaringan (Anggraeni *et al.*, 2022). Melemahnya otot jantung untuk memompa darah menyebabkan terjadinya penumpukan cairan (kongesti) akibat berkurangnya suplai darah ke jaringan. Perubahan gaya hidup, pengaturan diet konsumsi garam, lemak dan kesesuaian asupan air serta kebutuhan zat gizi makro merupakan tatalaksana CHF non farmakologi didampingi dengan pemberian terapi farmakologi seperti diuretik, vasodilator dan glikosida digitalis (Rajab, 2021).

2.2.5.4 Gagal Jantung Sisi Kiri

Gagal jantung sisi kiri disebabkan kekuatan pemompaan jantung yang tidak optimal baik dari ventrikel maupun atrium, akibatnya tekanan pada jantung kiri menjadi meningkat. Gagal jantung sisi kiri banyak disebabkan oleh diabetes, obesitas dan hipertensi yang merusak kapiler jantung berakibat pada kurangnya oksigen dalam jantung (Obokata *et al.*, 2020). Gangguan ini menyebabkan *paroxysmal nocturnal dyspnea* (PND) yang merupakan manifestasi klinis khusus dari gagal jantung kiri. Selain itu juga terjadi edema sehingga perlu diberikan diuretik untuk memperkecil edema jantung (Nurkhalis *et al.*, 2020).

2.2.5.5 Gagal Jantung Sisi Kanan

Gagal jantung sisi kanan muncul ketika jantung mengalami penurunan volume ejeksi berakibat pada peningkatan beban di atrium kanan yang menyebabkan tekanan pada sistem vena perifer. Sehingga menimbulkan penimbunan cairan dalam ruang interstisial sehingga terjadi edema (Nurkhalis *et al.*, 2020). *Dyspnea* dan kelelahan terjadi pada pasien gagal jantung kanan sehingga mengganggu waktu tidur yang menyebabkan insomnia (Handayani *et al.*, 2020).

2.2.5.6 Gagal Jantung Diastolik

Gagal jantung diastolik ialah keadaan dimana jantung mengalami kekakuan untuk relaksasi atau mengisi darah sehingga darah sulit untuk masuk ke dalam jantung. Hal ini diakibatkan oleh berbagai faktor meliputi hipertorfi, kekakuan otot jantung, serta bisa karena aliran darah ke jantung yang berkurang serta adanya riwayat penyakit jantung yang mempengaruhi aliran darah ke jantung. Gagal jantung diastolik ini dapat menyebabkan tekanan pada jantung bertambah sehingga terjadi *dyspnea* dan kelelahan saat beraktivitas (Obokata *et al.*, 2020).

2.2.5.7 Gagal Jantung Sistolik

Gagal jantung sistolik merupakan kondisi dimana kekuatan kontraksi jantung menurun sehingga fungsi pemompaan darah menjadi tidak efektif. Penurunan ini disebabkan oleh penurunan jaringan otot jantung akibat pasca infark miokard, kardiomiopati dilatasi dan hipertrofi ventrikel. Hipertrofi ventrikel dapat terjadi akibat tekanan tinggi yang berlangsung lama, seperti hipertensi atau kebocoran katup jantung (Robert *et al*, DiPiro., 2021).

2.2.6 Manifestasi Klinis Gagal Jantung

Manifestasi klinis pada pasien gagal jantung dapat terjadi dengan atau tanpa gejala. Pada tahap awal, pasien umumnya mengalami *dyspnea*, kelelahan dan retensi cairan yang menyebabkan penurunan toleransi terhadap aktivitas fisik (Robert *et al*, DiPiro., 2021). Sejalan dengan perkembangan penyakit, respon tubuh terhadap aktivitas fisik terbatas meskipun pada aktivitas yang ringan (Nurkhalis *et al.*, 2020). Gangguan pada sistem pernapasan seperti ortopnea, *paroxysmal nocturnal dyspnea* (PND), peningkatan frekuensi napas dan batuk menjadi gejala umum (Robert *et al*, DiPiro., 2021). PND merupakan gejala khas dari disfungsi jantung sisi kiri, ditandai dengan akumulasi cairan diparu – paru yang menyebabkan pasien sesak di malam hari (Nurkhalis *et al.*, 2020). Saat kondisi lebih berat indikator edema paru akut muncul dengan adanya sesak napas hebat, kecemasan dan batuk berdahak berbusa warna merah muda (Robert *et al*, DiPiro., 2021).

Pada gagal jantung juga ditandai dengan gejala sistemik seperti rasa lelah berlebih, nokturia, batuk berdarah, nyeri perut, penurunan nafsu makan, mual, perut kembung, penumpukan cairan dirongga perut, serta perubahan berat badan yang tidak stabil. Pada pemeriksaan fisiknya, tanda khas yang sering ditemui pada pasien gagal jantung adalah suara berderak pada paru – paru, bunyi jantung tambahan (derap S3), suhu dingin pada ekstremitas, takikardia, penyempitan tekanan nadi dan pembesaran jantung (Robert *et al*, DiPiro., 2021). Pada gagal jantung sisi kanan, *backward failure* mampu menambah beban pada vena jugularis, yang menyebabkan retensi cairan yang bila terus berlangsung dapat menjadi *edema anasarka*. Sementara itu, *forward failure* di ventrikel kiri menyebabkan gangguan aliran darah ke jaringan tubuh, sehingga menyebabkan kulit tampak pucat dan otot menjadi lemah. Penurunan curah jantung yang terus berlanjut juga dapat berdampak pada kondisi neurologis, seperti sulit tidur, rasa cemas berlebihan, bahkan kebingungan. Dalam kondisi kronis yang berat, menurunnya berat badan secara signifikan sering kali ditemukan (Nurkhalis *et al.*, 2020).

Tabel II. 4 Manifestasi Klinis (Yaniarti *et al.*, 2023)

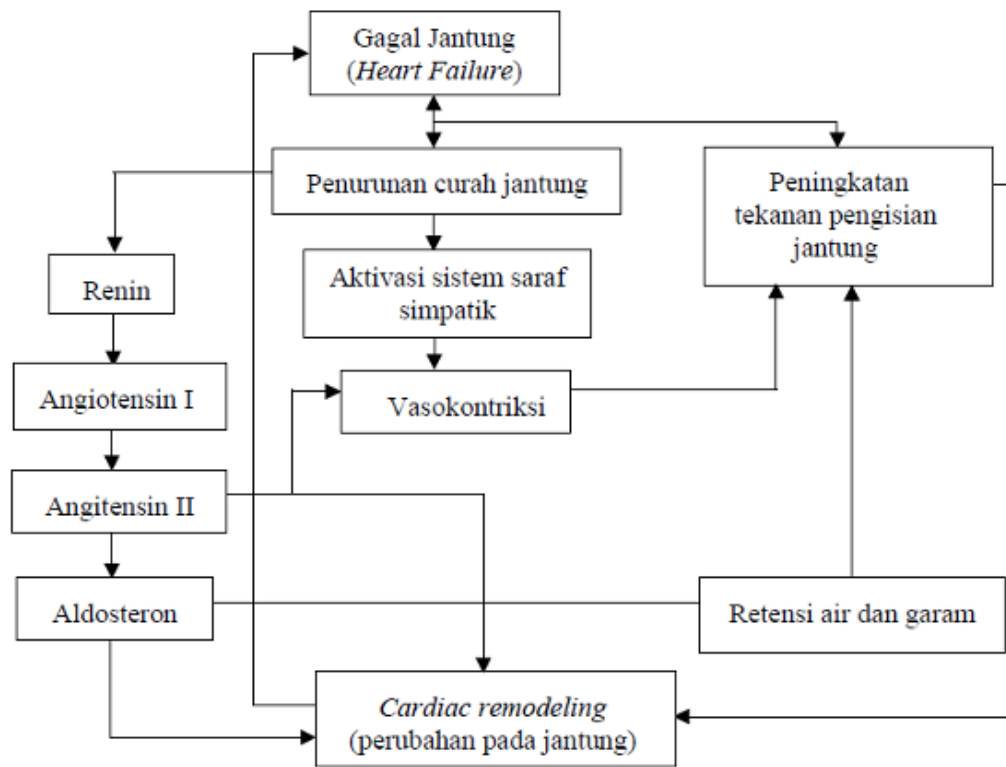
Gejala	Tanda
Tipikal	Spesifik
Sesak nafas	Kenaikan tekanan vena jugularis
<i>Ortopneu</i>	
<i>Paroxysmal Nocturnal Dyspnoe</i>	Refluks hepatojugular
Keterbatasan kegiatan	Suara jantung S3 (<i>gallop</i>)
Rentan lelah	Apeks jantung teralih ke lateral
Edema	Pola pernapasan tidak teratur
<i>Bendopnea</i>	
Kurang Tipikal	Kurang Spesifik

202210410311282
Kanya Galina Qiswa
Prodi Farmasi

Batuk pada malam hari	Edema perifer
Mengi	Krepitasi pulmonal
Begah	Kaheksia
Menurunnya selera makan	Suara jantung tidak normal
Kebingunan mental (terutama pada lansia)	Efusi pleura Takikardia
Kenaikan berat badan cepat	Nadi tidka teratur
Kehilangan berat badan	Pernapasan cepat
Depresi	Hepatomegali
Berdebar	Asites
Pusing	Ekstermitas dingin
Pingsan	Oliguria Tekanan nadi sempit



2.2.7 Patofisiologi Gagal Jantung



Gambar 2. 4 Patofisiologi Gagal Jantung (Nurkhalis *et al.*, 2020)

Perubahan pada struktur dan fungsi jantung terjadi ketika jantung mengalami cedera. Perubahan yang terjadi dapat bersifat fisiologis yaitu ketika jantung beradaptasi saat olahraga dan patologis seperti terbentuknya fibrosis. Sel – sel utama yang terlibat dalam proses ini ialah sel otot jantung yang dapat membesar (hipertrofi), apoptosis atau nekrosis. Sel fibroblas akan berproliferasi menghasilkan lebih banyak jaringan ikat. Disisi lain sel endotel dan interstisium mengalami perubahan pada matriks ekstraseluler. Proses adaptasi ini terjadi secara menyeluruh diseluruh bagian jantung dengan beberapa faktor yang dapat memperburuk kondisi yaitu aktivasi sistem hormonal, perubahan aliran dan tekanan darah serta peradangan sistemik akibat IL - 1, IL – 8 dan TNF – α . Hal ini berakibat pada perubahan struktur jantung seperti hipertrofi, dilatasi, disorganisasi sel otot jantung serta penurunan aliran darah ke subendokardium yang beresiko pada penurunan fungsi jantung (Schwinger, 2021).

Gagal jantung disebabkan oleh kondisi yang mempengaruhi fungsi jantung. Disfungsi sistolik, yang mengurangi kemampuan jantung untuk memompa darah, dapat terjadi akibat penurunan massa otot jantung setelah infark miokard, kardiomiopati dilatasi, atau hipertrofi ventrikel yang terjadi karena *overload* tekanan (seperti hipertensi atau stenosis katup aorta) atau *overload* volume (misalnya regurgitasi katup atau shunt). Disfungsi diastolik, yang mengganggu pengisian ventrikel, bisa disebabkan oleh peningkatan kekakuan ventrikel, hipertrofi ventrikel, penyakit jantung infiltratif, atau stenosis katup mitral atau trikuspid (Robert *et al*, DiPiro., 2021).

Meningkatnya beban kerja jantung akibat stimulasi berkepanjangan dari sistem neurohormonal seperti sistem RAAS akan menimbulkan jaringan parut (fibrosis), pelebaran ventrikel, serta transformasi struktur ventrikel kiri dari semula lonjong (elips) menjadi lebih membulat (sferis). Pada kondisi jantung normal, penerapan hukum Frank – Starling akan sesuai dimana, saat terjadi peningkatan darah ketika pengisian ventrikel maka akan merangsang peningkatan kontraktilitas otot jantung, sehingga meningkatkan volum darah yang dipompa ke seluruh tubuh. Kondisi ini tidak terjadi pada gagal jantung, saat ventrikel terisi dengan volume darah yang meningkat, otot jantung meregang berlebihan sehingga kemampuannya untuk berkontraksi menjadi tidak efisien. Hal ini terjadi karena otot jantung yang terlalu meregang kesulitan mengikat bagian penting untuk kontraksi, yaitu filamen aktin dan myosin (Munawarah *et al.*, 2022).

Kerusakan pada jantung atau miokardium merupakan awal mula terjadinya gagal jantung sehingga terjadi penurunan curah jantung, saat jantung tidak dapat memenuhi kebutuhan tubuh untuk memompa darah, maka jantung akan bereaksi dengan mengaktifkan mekanisme kompensasi. Mekanisme kompensasi ini akan mempertahankan kinerja jantung dengan meningkatkan aktivitas adrenergik simpatis, aktivasi sistem renin – angiotensin – aldosteron (RAAS) serta hipertrofi ventrikel. Peningkatan sistem simpatis akan membuat jantung berdenyut, berkontraksi dan vasokontraksi sehingga dapat menjaga

tekanan darah dan memprioritaskan aliran darah ke organ vital. Aktivasi RAAS berakibat pada adanya penahanan natrium dan air sehingga volume ventrikel mengalami peningkatan dan miokardium meregang sehingga dapat meningkatkan daya kontraksi jantung. Hipertrofi miokardium merupakan reaksi dari bertambahnya beban. Mekanisme kompensasi bertujuan untuk menguntungkan jantung yang jika terjadi terus menerus akan meningkatkan intensitas gejala dan menekan fungsi jantung lebih berat (Nurkhalis *et al.*, 2020).

2.2.8 Respon Kompensasi

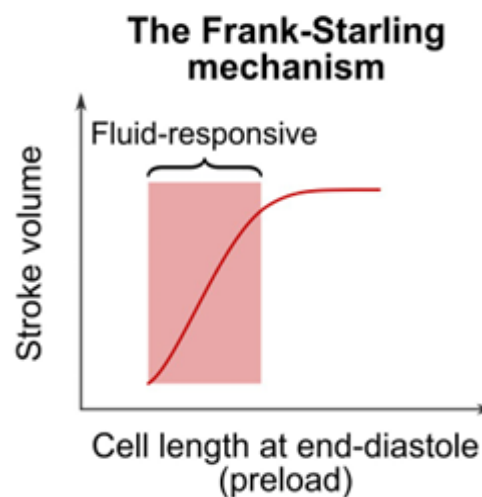
Saat kemampuan jantung dalam memompa darah tidak mencukupi kebutuhan metabolisme, cara jantung agar tetap dapat mempertahankan fungsinya adalah dengan mengaktivasi mekanisme kompensasi sehingga jantung tetap dapat memompa darah dengan optimal. Namun, bila dengan mekanisme kompensasi ini kemampuan pemompaan jantung tetap tidak optimal, hal ini yang kemudian memicu munculnya gejala gagal jantung (Nurkhalis *et al.*, 2020). Mekanisme kompensasi terdiri dari tiga mekanisme utama:

1. Mekanisme Neurohormonal

Dalam upaya menangani masalah metabolik akibat dari jantung yang tidak bekerja dengan baik atau mendapat beban berlebih. Aktivasi sistem neurohormonal menjadi salah satu mekanisme kompensasi, dimana sistem ini terdiri dari sistem renin – angiotensin – aldosterone (RAAS) dan sistem simpatoadrenergik. Ginjal melepaskan renin saat terjadi penurunan tekanan atau volume darah dalam tubuh. Renin mengubah angiotensinogen yang diproduksi hati menjadi angiotensin I sebagai bentuk inaktif, diubah oleh ACE (*angiotensin – converting enzyme*) menjadi angiotensin II. Angiotensin II menempel pada dua jenis reseptor yaitu AT1 dan AT2. Pada kondisi normal AT2 memiliki jumlah yang banyak dalam otot jantung namun pada kondisi gagal jantung ekspresi reseptor AT1 meningkat. Reseptor AT1 menyebabkan vasokonstriksi, meningkatkan produksi hormon aldosterone, merangsang pertumbuhan sel

dan meningkatkan pelepasan zat adrenalin yang disebut katekolamin sebagai respons terhadap stress. Adanya peningkatan aldosterone menyebabkan penyerapan natrium dan pengeluaran kalium di ginjal sehingga meningkatkan volume darah (Manolis *et al.*, 2023). Dengan adanya katekolamin, aliran kalsium di dalam sel jantung akan meningkat sehingga jantung dapat berkontraksi lebih kuat. Apabila kondisi ini terjadi secara berkepanjangan, katekolamin dapat meningkatkan kebutuhan oksigen di jantung yang berpengaruh pada abnormalitas irama jantung (aritmia) serta mengaktifkan jalur yang menyebabkan pembesaran jantung dan kematian sel. Melemahnya fungsi jantung menjadi akibat dari kondisi ini. Keberlangsungan aktivasi neurohormonal dapat mempengaruhi kerja dan perilaku sel – sel jantung, termasuk kemampuannya dalam mekanisme Frank – Starling ikut terganggu, serta interaksi seluler yang berhubungan dengan hipertrofi dan fibrosis. Semua perubahan ini menjadi tanda bahwa kondisi gagal jantung semakin parah dan berisiko tinggi menyebabkan kematian (Schwinger *et al.*, 2021).

2. Mekanisme Frank – Starling

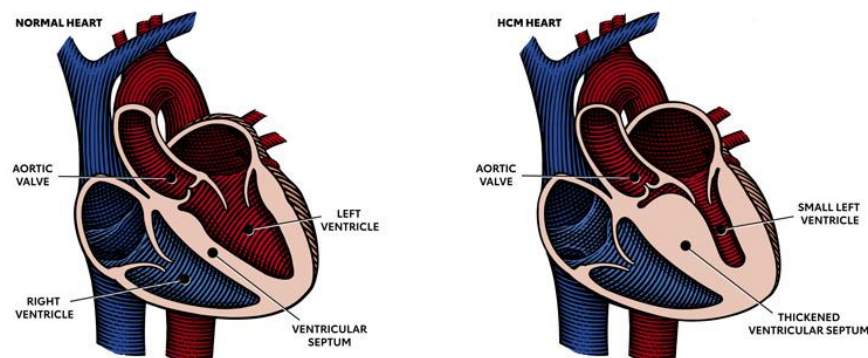


Gambar 2. 5 Mekanisme Frank - Starling (Kosta *et al.*, 2021)

Akibat dari aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) ialah adanya kenaikan volume darah yang mengalir ke jantung sehingga terjadi peningkatan volume ventrikel yang membuat serat-serat otot jantung meregang lebih besar (*preload* meningkat) (Nurkhalis *et al.*, 2020).

Regangan yang meningkat merangsang *Length-Dependent Activation* (LDA) yang merupakan mekanisme alami pada sel otot jantung, yang menyebabkan besarnya kekuatan kontraksi setara dengan panjangnya serat otot sebelum berkontraksi. Mekanisme Frank – Starling (FS) merupakan hasil adaptasi oleh skala organ dari konsep LDA, dimana peningkatan *preload* akan memperbesar kekuatan kontraksi jantung, yang mengarah pada peningkatan volume darah yang dipompa keluar (stroke volume) (Kosta *et al.*, 2021). Ketika terjadi peningkatan *preload* sarkomer (unit kontraktile terkecil dalam otot) menjadi lebih panjang akibat regangan yang masuk sehingga posisi filamen aktin dan myosin menjadi optimal untuk berinteraksi membentuk *cross – bridge* sehingga meningkatkan kontraksi. Namun ketika terjadi peregangan berlebihan maka interaksi antarfilamen tidak optimal sehingga terjadi penurunan kontraksi. Pada pasien gagal jantung, peregangan berlebihan dan peningkatan volume yang terjadi menyebabkan stroke volume tidak setara dengan peningkatan *preload* (Schwinger, 2021).

3. Mekanisme hipertrofi



Gambar 2. 6 Perbandingan Jantung Normal dan Jantung yang Mengalami Hipertrofi (AHS,2025)

Hipertrofi jantung diklasifikasikan menjadi dua jenis utama yaitu hipertrofi fisiologis dan hipertrofi patologis. Hipertrofi fisiologis adalah jenis hipertrofi yang bersifat adaptif sebagai respons terhadap aktivitas fisik berat. Hipertrofi patologis terjadi ketika jantung terus – menerus bekerja dalam waktu lama dan menghadapi kondisi yang tidak normal,

seperti hipertensi, serangan jantung, gangguan katup, diabetes dan kardiomiopati (Oldfield *et al.*, 2020). Stimulasi ini menyebabkan adanya peningkatan kadar hormon yang berpengaruh pada pembuluh darah, seperti angiotensin II, adrenalin dan aldosterone serta faktor lain. Hormon tersebut akan berikatan dengan reseptor di permukaan sel jantung sehingga mengaktifkan sinyal di dalam sel. Akibatnya sel jantung menjadi lebih besar dan jumlah bagian yang membantu jantung berkontraksi bertambah, membuat jantung bisa bekerja lebih kuat. Dalam proses ini otot jantung mengalami hipertrofi, yang dapat terjadi dalam dua bentuk, hipertrofi konsentris yaitu penebalan dinding jantung terutama pada ventrikel kiri tanpa disertai pelebaran rongga jantung akibat hipertensi dan hipotrofi eksentris yaitu pelebaran ruang jantung tanpa disertai penebalan dinding jantung akibat kardiomiopati. Pada fase awal, hipertrofi berfungsi sebagai respon adaptif dengan membantu jantung untuk tetap berfungsi dengan efisien dalam memenuhi kebutuhan aliran darah. Namun, rangsangan yang terus terjadi akan berakibat pada perubahan patologis seperti penurunan jumlah pembuluh kapiler di otot jantung yang menyebabkan suplai oksigen tidak tercukupi, gangguan metabolik, abnormalitas dalam pengelolaan kalsium, stress oksidatif dan kerusakan struktur sel. Perubahan patologis ini berakibat pada turunya kemampuan kontraksi jantung dan akhirnya menyebabkan gagal jantung. Dengan demikian, hipertrofi jantung menggambarkan dua fase berbeda, yaitu fase kompensasi (adaptif) dan fase dekompensasi (maladaptif), yang dipengaruhi oleh durasi dan berat beban yang diterima oleh jantung (Shah *et al.*, 2021).

2.2.9 Data Pemeriksaan Gagal Jantung

Untuk mengidentifikasi gagal jantung tidak hanya bergantung pada gejalanya, karena gejala gagal jantung umumnya tidak spesifik terutama pada pasien dengan keluhan rendah. Sebagai dasar diagnosis, tidak hanya digunakan melalui identifikasi gejala namun diperlukan pengujian klinis secara mendalam (Kemenkes RI, 2021).

a. Elektrokardiogram

Elektrokardiogram (EKG) memiliki metode dalam merekam kegiatan listrik jantung, pada saat jantung berkontraksi dan kembali rileks. Dalam metodenya EKG menggunakan elektroda yang ditempel di beberapa bagian tubuh sebagai perekam listrik. Hasil EKG dapat menunjukkan abnormalitas seperti, perpanjangan selang PR, detak jantung tidak teratur, hipertrofi ventrikel kiri serta gangguan hantaran listrik (Hasanusi *et al.*, 2021).

b. Foto Toraks

Melalui foto toraks dapat terdeteksi pembesaran jantung dengan menilai rasio ukuran jantung dan lebar dada (Alwi *et al.*, 2024). Selain itu foto toraks memiliki peran lain dalam penegakan deteksi gagal jantung karena dapat menunjukkan adanya kongesti paru, efusi pleura serta infeksi maupun gangguan pulmonal lain yang memperburuk sesak napas (Kemenkes RI, 2021).

c. Ekokardiografi

Ekokardiografi merupakan prosedur uji jantung dengan gelombang suara (ultrasound) yang menghasilkan visual langsung dari struktur dan fungsi jantung, termasuk ukuran serta bentuk ruang – ruang jantung seperti atrium dan ventrikel, serta kemampuan pompa jantung. Selain itu juga digunakan dalam deteksi awal gagal jantung melalui perubahan pada jantung. Dalam prosesnya, tidak melibatkan radiasi dan tidak memicu rasa nyeri sehingga aman untuk mengevaluasi kondisi jantung (Kobayashi *et al.*, 2022). Abnormalitas yang banyak ditemui pada gagal jantung adalah FEVKi (fraksi ejeksi ventrikel kiri) $< 40\%$ dan *fractional shortening* ($< 25\%$) yang mengindikasikan adanya disfungsi sistolik, selain itu peningkatan diameter akhir diastolik (> 55 mm) dan diameter akhir sistolik (> 45 mm) menunjukkan adanya kelebihan volume dalam jantung sehingga mendukung diagnosis gagal jantung. Jika FEVKi $\geq 50\%$ masuk ke dalam gagal jantung HFpEF (terjaga) dan jika FEVKi $> 55 - 70\%$ nilai tersebut berada dalam rentang normal fisiologis (Yaniarti *et al.*, 2023).

- Ekokardiografi Transesofagus

Pemeriksaan ini dianjurkan pada pasien yang hasil ekokardiografi transtorakalnya tidak memadai, biasanya terjadi pada pasien obesitas, pasien yang menggunakan ventilator, pasien dengan abnormalitas katup, endocarditis, jantung bawaan atau untuk menyingkirkan kemungkinan adanya thrombus di aurikel atrium kiri atau *appendage* atrium kiri pada pasien dengan fibrilasi atrium (Kemenkes RI, 2021).

- Ekokardiografi dengan Beban

Ekokardiografi dengan beban (dobutamin atau latihan) berfungsi mengidentifikasi gangguan fungsi ventrikel penyebab dari iskemia dan untuk mengevaluasi kelangsungan hidup miokardium dalam kondisi hipokinesis atau akinesis berat (Kemenkes RI, 2021)

d. Analisis Laboratorium

Pada pasien yang diindikasikan terdapat gagal jantung, analisis laboratorium dilakukan secara teratur, meliputi tes darah lengkap (hemoglobin, leukosit, trombosit, diferensiasi leukosit), elektrolit, kreatinin, estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR), glukosa, tes fungsi hati dan urinalisis. Biomarker jantung sebagai evaluasi penunjang mengacu pada manifestasi klinis. Pada kondisi klinis dengan gejala rendah sampai sedang dan belum menjalani terapi jarang ditemui abnormalitas darah atau kadar elektrolit. Sedangkan pada pasien yang telah menjalani terapi banyak dijumpai anemia ringan, hiponatremia, hiperkalemia, dan gangguan fungsi ginjal (Kemenkes RI, 2021).

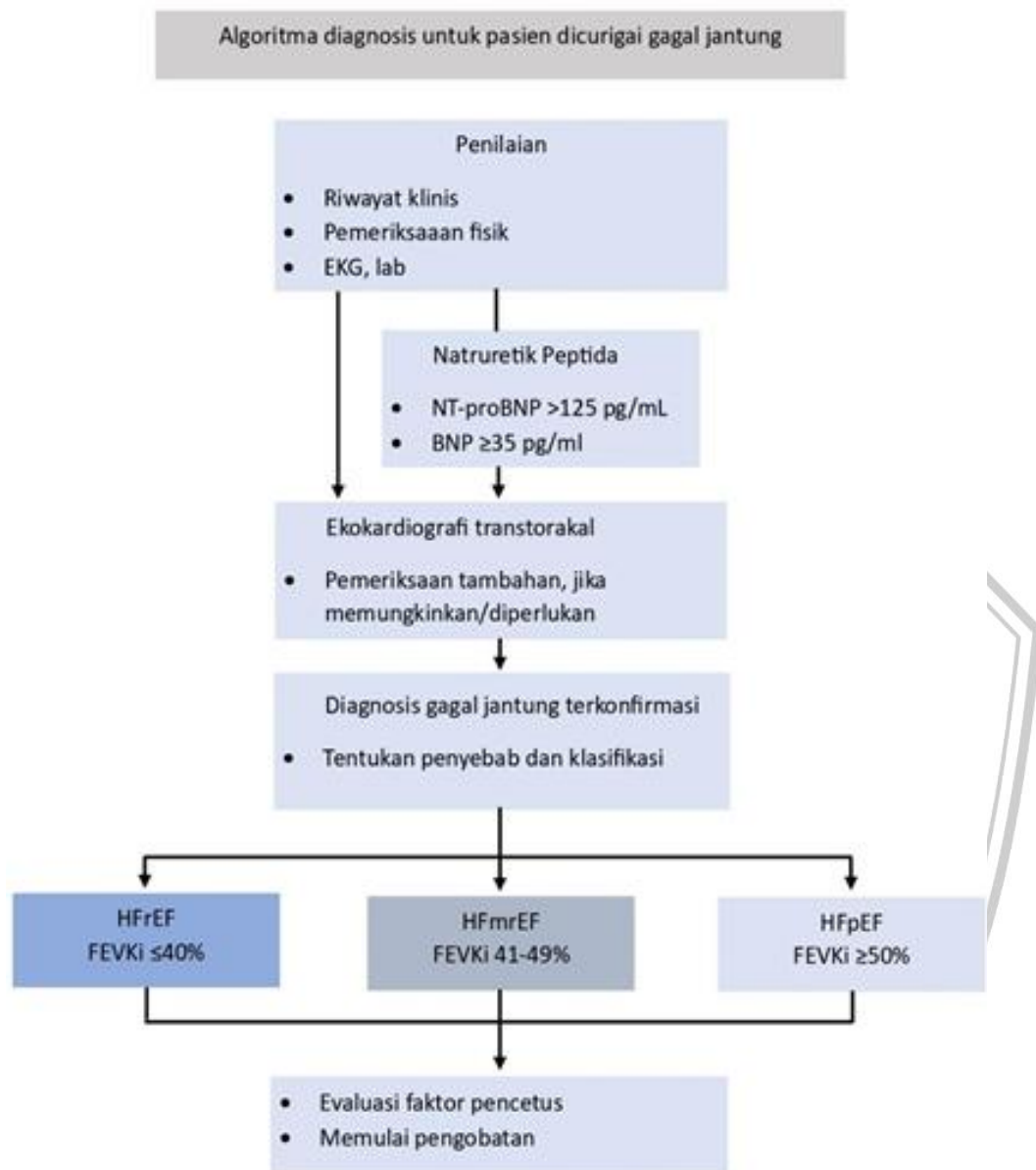
Tabel II. 5 Kelainan Uji Laboratorium yang Umum pada Gagal Jantung (Kemenkes RI, 2021)

Abnormalitas	Kemungkinan penyebab	Implikasi klinis
Kadar kreatinin serum meningkat ($\geq 150 \mu\text{mol/L}$ atau $\geq 1,6 \text{ mg/dL}$)	Gagal jantung, penyakit ginjal, ACE-I, ARB, diuretik	Perhitungan eGFR, sesuaikan dosis ACE I/ARB/ antagonis mineralokortikoid / diuretik, periksa kadar kalium dan BUN

Anemia (Hb < 13 gr/dL pada laki-laki, < 12 gr/dL pada perempuan)	Gagal jantung kronik, gagal ginjal, hemodilusi, kekurangan atau gangguan penyerapan zat besi, penyakit kronik	Identifikasi penyebab dan pertimbangkan terapi
Hiponatremia (< 135 mmol/L)	Gagal jantung kronik, hemodilusi, pelepasan AVP (<i>Arginine Vasopressin</i>), diuretik	Evaluasi pembatasan cairan, sesuaikan dosis diuretik, ultrafiltrasi, antagonis vasopresin
Hipernatremia (\geq 150 mmol/L)	Hiperglikemia, dehidrasi	Evaluasi asupan cairan, identifikasi penyebab
Hipokalemia (< 3,5 mmol/L)	Diuretik, hiperaldosteronisme sekunder	Risiko aritmia, sesuaikan dosis ACE I/ ARB/antagonis mineralokortikoid, pertimbangkan suplemen kalium
Hiperkalemia (\geq 5,5 mmol/L)	Gagal ginjal, suplemen kalium, penyekat sistem renin-angiotensin aldosteron	Hentikan obat yang memicu hiperkalemia (ACE-I/ ARB, antagonis mineralokortikoid, suplemen kalium), evaluasi fungsi ginjal dan pH, risiko bradikardia
Hiperglikemia (\geq 200 mg/dL)	Diabetes, resistensi insulin	Evaluasi hidrasi, terapi intoleransi glukosa
Hiperurisemia (\geq 8 mg/dL)	Terapi diuretik, gout, keganasan	Allopurinol, sesuaikan dosis diuretik
BNP < 100 pg/mL, NT proBNP < 400 pg/mL	Tekanan dinding ventrikel normal	Jika terapi gagal, tinjau kembali diagnosis dan pikirkan kemungkinan

		penyebab selain gagal jantung
BNP \geq 400 pg/mL, NT proBNP \geq 2000 pg/mL	Tekanan dinding ventrikel meningkat	Kemungkinan besar gagal jantung
Kadar albumin tinggi (\geq 45 g/L)	Dehidrasi, myeloma	Rehidrasi
Kadar albumin rendah ($<$ 30 g/L)	Kaheksia, kehilangan albumin melalui ginjal	Identifikasi penyebab
Peningkatan transaminase	Disfungsi hepar, gagal jantung kanan, toksisitas obat	Identifikasi penyebab. Kongesti hepar, evaluasi terapi
Peningkatan troponin	Nekrosis miosit, iskemia berkepanjangan, gagal jantung berat, miokarditis, sepsis, gagal ginjal, emboli paru	Nilai pola peningkatan (peningkatan ringan sering terjadi pada gagal jantung berat), angiografi koroner, evaluasi opsi revaskularisasi
Tes tiroid abnormal	Hiper/hipotiroidisme, amiodarone	Terapi abnormalitas tiroid
Urinalisis	Proteinuria, hematuria	Identifikasi penyebab
INR \geq 2,5	Overdosis antikoagulan, kongesti hepar	Tinjau kembali dosis antikoagulan, nilai fungsi hepar
CRP \geq 10mg/L, lekositosis neutrofilik	Infeksi, inflamasi	Identifikasi penyebab

2.2.10 Algoritma Diagnosis Gagal Jantung



Gambar 2. 7 Algoritma Diagnosis Pasien Dicurigai Gagal Jantung (Yaniarti *et al.*, 2023)

Penilaian awal untuk diagnosis gagal jantung dimulai dengan riwayat klinis pasien, pemeriksaan fisik, EKG (elektrokardiogram) dan tes laboratorium. Jika pada pemeriksaan natriuretik peptida, kadar NT – proBNP > 125 pg/mL dan BNP ≥ 35 pg/mL diindikasikan terdapat kerusakan atau tekanan pada jantung. Pemeriksaan ekokardiografi transtorakal dilakukan untuk menilai struktur dan fungsi jantung. Jika hasil pemeriksaan mendukung maka dapat ditentukan

penyebab dan klasifikasi dari gagal jantung. Jika FEVKI $\leq 40\%$ maka pasien diklasifikasikan sebagai HFrEF (*Heart Failure with reduced Ejection Fraction*), jika berada pada rentang 41 - 49% disebut HFmrEF (*Heart Failure with mid-range Ejection Fraction*) dan jika $\geq 50\%$ maka disebut HFpEF (*Heart Failure with preserved Ejection Fraction*).

2.2.11 Biomarker dan Kegunaannya pada Gagal Jantung

1. Peptida Natriuretik

Kadar peptida natriuretik seperti BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) dan NT-proBNP berguna untuk mendiagnosis, menilai apakah pasien perlu dirawat inap atau pulang, serta mengenali pasien yang beresiko mengalami penurunan kondisi. BNP diproduksi oleh sel otot jantung kiri sebagai respon terhadap beban berlebih, berasal dari prekursor pre-proBNP menjadi BNP aktif dan NT-proBNP nonaktif. Kadar BNP dan NT-proBNP meningkat saat jantung tertekan, kekurangan oksigen atau aliran darah terganggu (Azis, 2024). Keduanya digunakan sebagai biomarker untuk menentukan keparahan gagal jantung. ANP (*Atrial Natriuretic Peptide*) dan BNP mengimbangi efek angiotensin II dengan menurunkan tekanan darah dan mengurangi cairan tubuh, dengan meningkatkan pembuangan air dan garam dari tubuh, serta melebarkan pembuluh darah. BNP dan NT-proBNP yang meningkat dapat digunakan sebagai indikator dalam memantau kondisi pasien dan mengarahkan terapi yang sesuai (Kuwahara *et al.*, 2021).

Tabel II. 6 Nilai Batas Atas Peptida Natriuretik (Yaniarti *et al.*, 2023)

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

2. HS – Troponin

Troponin I adalah indikator yang sensitif dan spesifik untuk cedera jantung. Peningkatan kadar troponin I sering ditemukan pada bayi baru

lahir dengan riwayat hipoksia atau asfiksia, serta bisa menjadi petunjuk awal untuk masalah jantung seperti kardiomiopati hipertrofi dan disfungsi ventrikel kiri. Troponin I juga digunakan untuk memantau kondisi jantung pada bayi yang dilahirkan oleh ibu pengidap diabetes. Kadar troponin I yang tinggi menunjukkan adanya kerusakan pada sel otot jantung akibat nekrosis, hal ini dapat terjadi saat kadar oksigen ke jantung tidak mencukupi karena aliran darah arteri koroner yang terbatas (Handayani *et al.*, 2021).

3. *Suppression of Tumorigenicity 2 (ST – 2)*

Suppression of Tumorigenicity 2 (ST2) merupakan indikator dalam memprediksi kematian akibat gagal jantung, baik akut maupun kronik serta menunjukkan adanya kerusakan pada otot jantung. ST2 adalah bagian dari kelompok reseptor interleukin (IL)-1 yang terdapat pada sel otot jantung dan sel fibroblas. ST2 memiliki dua bentuk meliputi isoform yang terikat pada membrane sel yang berfungsi melindungi jantung (ST2L) dan yang bersifat larut (*soluble ST2*). sST2 berkompetisi dengan ST2L dalam mengikat IL-33, sehingga mengganggu efek perlindungan yang biasanya diberikan oleh ST2L dan memicu respon imun yang lebih kuat (Maharani, 2024).

4. Prokalsitonin

Prokalsitonin merupakan protein berisi 116 asam amino bermassa molekul 13 kD. Sel C kelenjar tiroid adalah sel yang memproduksi prokalsitonin dari bentuk awalnya (prohormon). Dalam kondisi sehat, prokalsitonin diubah menjadi kalsitonin di tiroid sehingga kadarnya dalam darah sangat rendah. Namun bila terjadi infeksi bakteri yang berasal dari bakteri gram negatif, tubuh memproduksi prokalsitonin di luar tiroid sebagai respon terhadap endotoksin. Peningkatan produksi ini sejalan dengan tingkat keparahan infeksi (Nur *et al.*, 2023). Namun saat terjadi infeksi akibat virus kadar prokalsitonin cenderung menurun. Kadar prokalsitonin dapat terdeteksi dalam darah dalam 3 hingga 6 jam

setelah peradangan muncul dan dapat tetap tinggi selama 12 hingga 36 jam setelah kondisi membaik (Istanto *et al.*, 2021).

2.2.12 Komplikasi Klinis Gagal Jantung

Pada penderita gagal jantung, berbagai komplikasi dapat terjadi akibat ketidakmampuan jantung untuk memompa darah secara efektif. Beberapa komplikasi umum yang berpotensi terjadi pada penderita gagal jantung sebagai berikut:

1. Edema paru: Pada gagal jantung, terutama gagal jantung kiri atau kongestif, jantung tidak mampu memompa darah keluar dari ventrikel kiri secara efektif. Akibatnya, darah yang seharusnya dipompa ke aorta justru tertahan dan menumpuk di atrium kiri, kemudian berlanjut ke pembuluh darah paru. Penumpukan ini menyebabkan peningkatan tekanan hidrostatik kapiler pulmonal. Ketika tekanan ini melebihi kemampuan dinding kapiler untuk menahan cairan, maka plasma akan terdorong keluar dari pembuluh darah menuju jaringan interstisial dan alveolus paru. Cairan yang masuk ke dalam alveolus akan mengganggu proses pertukaran gas, menyebabkan sesak napas, ortopnea, dan hipoksemia. Jika kondisi ini berlangsung terus-menerus atau memburuk, dapat terjadi edema paru akut, yang merupakan kondisi gawat darurat medis. Jadi, edema paru pada gagal jantung terjadi karena peningkatan tekanan vena pulmonalis akibat disfungsi ventrikel kiri, yang menyebabkan cairan keluar ke jaringan paru dan menimbulkan gejala pernapasan yang berat (Purnamasari *et al.*, 2023).
2. Gagal ginjal: Pada gagal jantung, terjadi penurunan dalam pemompaan darah ke seluruh tubuh. Akibatnya, curah jantung menurun, sehingga aliran darah yang seharusnya sampai ke organ-organ vital, termasuk ginjal, menjadi tidak adekuat. Ginjal, yang sangat bergantung pada aliran darah untuk menjalankan fungsinya, mengalami penurunan perfusi. Perfusi ginjal yang tidak mencukupi menyebabkan penurunan tekanan filtrasi di glomerulus, sehingga laju filtrasi glomerulus (GFR) ikut

menurun. Inilah awal terjadinya disfungsi ginjal. Selain penurunan perfusi, gagal jantung juga menyebabkan kongesti vena sistemik, yakni darah terkumpul di pembuluh vena akibat hambatan aliran darah menuju jantung. Kondisi ini meningkatkan tekanan vena renal dan menekan jaringan ginjal dari luar, sehingga memperburuk penurunan fungsi ginjal. Secara bersamaan, tubuh merespons dengan mengaktifkan sistem kompensasi seperti RAAS (renin-angiotensin-aldosteron system) dan sistem saraf simpatis, yang berusaha mempertahankan tekanan darah dan aliran darah ke organ vital. Namun, aktivasi RAAS justru menyebabkan vasokonstriksi arteriol aferen ginjal dan retensi natrium serta air, yang memperparah beban volume dan menurunkan GFR lebih lanjut. Kondisi ini dapat berkembang menjadi sindrom kardiorrenal, yaitu suatu keadaan di mana disfungsi jantung dan ginjal saling memperburuk satu sama lain. Dengan demikian, gagal jantung tidak hanya menyebabkan penurunan fungsi pompa jantung, tetapi juga secara langsung dan tidak langsung merusak fungsi ginjal hingga akhirnya menimbulkan komplikasi berupa gagal ginjal (Putrinarita *et al.*, 2023).

3. Syok kardiogenik: Terjadi disebabkan oleh penurunan pada fungsi jantung dalam memompa darah secara efektif. Ketika otot ventrikel melemah, curah jantung menurun sehingga darah tidak mampu mencapai organ – organ vital dalam jumlah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan metaboliknya. Sebagai respons kompensasi, tubuh merangsang sistem saraf simpatis dan sistem renin – angiotensin – aldosteron (RAAS) yang justru menimbulkan vasokonstriksi dan retensi cairan, sehingga beban kerja semakin meningkat. Hal ini berujung pada penurunan perfusi sistemik yang parah. Selain itu dapat menyebabkan peningkatan tekanan di sirkulasi paru menimbulkan edema paru akut yang mengganggu pertukaran gas dan menyebabkan hipoksemia. Penurunan output jantung, vasokonstriksi sistemik serta gangguan oksigenasi menyebabkan terjadinya syok kardiogenik sebagai komplikasi pada pasien gagal jantung (Pratama *et al.*, 2021).

4. Hipertensi pulmonal: terjadinya komplikasi hipertensi pulmonal pada gagal jantung terjadi akibat peningkatan tekanan di sirkulasi paru akibat aliran darah abnormal dari kiri ke kanan, seperti pada kelainan jantung bawaan berupa defek septum ventrikel (VSD). Pada kondisi ini, volume darah yang berlebih masuk ke paru-paru menyebabkan beban kerja sirkulasi pulmonal meningkat. Jika disertai dengan penyempitan atau kebocoran katup paru, resistensi aliran darah akan semakin tinggi, yang pada akhirnya menyebabkan tekanan di arteri pulmonalis meningkat. Tekanan yang terus-menerus tinggi ini dapat menyebabkan hipertrofi dan disfungsi ventrikel kanan, memperberat kondisi gagal jantung dan berujung pada komplikasi hipertensi pulmonal (Limawan *et al.*, 2022).
5. Aritmia: Terjadinya komplikasi aritmia pada gagal jantung berkaitan dengan gangguan irama listrik jantung akibat perubahan struktur dan fungsi miokard. Pada gagal jantung, terjadi peregangan dan kerusakan otot jantung yang dapat mengganggu sistem konduksi listrik jantung, sehingga memicu aritmia. Salah satu bentuk aritmia, yaitu aritmia supraventrikular, menyebabkan percepatan denyut jantung yang berlebihan hingga otot jantung sempat mengendur dengan baik. Akibatnya, pengisian darah ke ventrikel terganggu dan curah jantung menurun. Kondisi ini mengakibatkan aliran darah ke organ vital, termasuk otak, menjadi tidak adekuat, yang dapat menimbulkan gejala seperti pusing, lemas, atau pingsan (Yospehine *et al.*, 2021).
6. Stroke: Stroke pada gagal jantung terjadi karena curah jantung yang menurun menyebabkan suplai darah ke otak tidak optimal. Otak yang membutuhkan pasokan oksigen dan darah dalam jumlah besar menjadi rentan terhadap gangguan perfusi. Pada gagal jantung, terutama jika disertai disritmia seperti fibrilasi atrium, dapat terjadi pembentukan trombus akibat aliran darah yang stagnan di dalam jantung. Trombosis ini berisiko emboli ke otak dan menyebabkan stroke iskemik. Selain itu, perfusi otak yang kronis dan tidak stabil akibat gagal jantung juga dapat memicu iskemia serebral berulang, sehingga meningkatkan risiko terjadinya stroke (Adi *et al.*, 2022).

2.2.13 Tata Laksana Terapi Gagal Jantung

Tata laksana terapi gagal jantung dilaksanakan sebagai upaya meningkatkan kenyamanan pasien dalam beraktivitas dan dapat meningkatkan kualitas hidup serta harapan hidupnya. Strategi terapi gagal jantung dilakukan dengan tiga tahap yaitu mengobati kondisi yang memicu gagal jantung, menangani penyebab yang dapat memperburuk gagal jantung dan mengobati gagal jantung (Nurkhalis *et al.*, 2020).

- Terapi Non Farmakologi
 1. Manajemen Gagal Jantung Kolaboratif: Terdiri dari dokter spesialis jantung dan pembuluh darah, dokter spesialis lain, perawat gagal jantung, apoteker klinis, ahli gizi dan fisioterapis. Tim ini bekerja secara terpadu dengan pendekatan personal dalam merawat pasien, sehingga dapat membantu mengurangi angka rawat ulang dan risiko kematian akibat gangguan kardiovaskular (Yaniarti *et al.*, 2023).
 2. Rehabilitas jantung: Rehabilitasi jantung merupakan program khusus bagi penderita gangguan jantung. Program ini mencakup olahraga yang disesuaikan, edukasi kesehatan, pengelolaan risiko seperti tekanan darah atau kolesterol dan juga dukungan mental. Program ini dilakukan secara pribadi sesuai dengan kebutuhan tiap pasien (Yaniarti *et al.*, 2023).
 3. Manajemen perawatan mandiri: Menjaga kondisi tubuh tetap stabil, mencegah hal – hal yang memperparah gagal jantung dan mengenali manifestasi awal bila kondisinya mulai memburuk (Yaniarti *et al.*, 2023).
 4. Kedisiplinan pasien: Berpengaruh pada tingkat kesakitan, kematian dan mutu hidup pasien. Menurut penelitian, sekitar 20 – 60% pasien yang mengikuti pengobatan dengan baik (Yaniarti *et al.*, 2023).
 5. Pengendalian berat badan: Pasien disarankan memantau berat badan setiap hari. Jika terjadi peningkatan lebih dari 2 kg dalam 3 hari, peningkatan dosis diuretic perlu dilakukan sesuai dengan analisi dokter. Bagi pasien obesitas, penurunan berat badan penting guna menghindari

perburukan gagal jantung, meringankan gejala dan meningkatkan mutu hidup (Yaniarti *et al.*, 2023).

6. Asupan Cairan: Pembatasan cairan 900 mL – 1200 mL disesuaikan dengan berat badan dipertimbangkan khususnya pasien yang memiliki kongesti parah dengan hiponatremia (Yaniarti *et al.*, 2023).
- Terapi Farmakologi

Tabel II. 7 Tatalaksana Terapi Farmakologi Berdasarkan Stadium Menurut AHA/ACC 2022(Heidenrich *et al.*, 2022)

Stadium	Keterangan	Rekomendasi Terapi
Stage A	Tidak ditemukan kelainan pada struktur dan fungsi jantung serta tidak terlihat gejala atau tanda. Namun mengalami potensi gagal jantung.	Pengendalian tekanan darah, pola hidup sehat dan penggunaan obat SGLT2 inhibitor pada pasien diabetes tipe 2 dengan resiko penyakit jantung.
Stage B	Belum disertai dengan tanda dan gejala namun sudah ada perubahan struktural yang mengarah pada gagal jantung	<ul style="list-style-type: none"> • ACE-i pada pasien dengan LVEF \leq 40% • Statin pada pasien dengan riwayat serangan jantung • ARB pada pasien yang intoleran ACE-i • Beta blocker pada pasien LVEF \leq 40% dan riwayat infark miokard
Stage C	Gagal jantung yang disertai gejala terjadi	<ul style="list-style-type: none"> • ACEI/ARB/ARNi • Beta blocker

	akibat adanya kelainan struktural	<ul style="list-style-type: none"> • MRA • SGLT2i • Diuretik
Stage D	Pada tahap lanjut, gangguan struktur jantung disertai gejala gagal jantung berat yang tetap muncul saat istirahat meski sudah dilakukan terapi medis.	<ul style="list-style-type: none"> • Transplantasi jantung • <i>Palliative care</i> (dukungan psikologis, dukungan spiritual, terapi seni)

Terapi farmakologi gagal jantung bertujuan meredakan gejala yang disebabkan oleh gagal jantung dan meminimalkan respon kompensasi tubuh yang memperburuk kondisi jantung. Model neurohormonal merupakan salah satu mekanisme kompensasi tubuh dimana model ini mengaktivasi norepinefrin, angiotensin II, aldosterone, vasopresin dan sitokin lain yang dapat memperburuk gagal jantung. Oleh karenanya, terapi farmakologi memiliki fokus pada pengaturan aktivitas neurohormonal. Terapi juga berguna dalam menghambat perburukan keadaan jantung dan meredakan kondisi akut. Terapi ini umumnya berlaku untuk kedua jenis gagal jantung, baik diastolik maupun sistolik (Nurkhalis *et al.*, 2020).

- **Diuretik dan Tiazid**

Tabel II. 8 Diuretik dan Tiazid (Nurkhalis *et al.*, 2020)

Diuretik loop	Dosis awal (mg)	Dosis harian (mg)
Furosemide	20 – 40 (mg)	40 – 240 (mg)
Bumetanide	0,5 – 1,0 (mg)	1 – 5 (mg)
Torasemide	5 – 10 (mg)	10 – 20 (mg)
Tiazid	Dosis awal (mg)	Dosis harian (mg)
Hidrochlortiazide	25 (mg)	12,5 – 100 (mg)
Metolazone	2,5 (mg)	2,5 – 10 (mg)
Indapamide	2,5 (mg)	2,5 – 5 (mg)

Diuretik adalah pengobatan utama pada gagal jantung untuk membantu mengurangi retensi cairan, seperti edema dan dispnea. Obat ini digunakan untuk mengurangi beban jantung dan menjaga keseimbangan cairan tubuh. Dengan membantu mengeluarkan natrium dan air lewat ginjal, diuretik menurunkan tekanan dalam pembuluh darah dan meringankan kerja jantung (Suri *et al.*, 2021). Diuretik bekerja dengan cara berbeda tergantung dengan jenisnya. Tiazid menghambat penyerapan kembali natrium dan klorida, sedangkan diuretik loop menghambat reabsorpsi Na – K – Cl di lengkung Henle namun kemampuannya untuk difiltrasi di ginjal terbatas karena diuretik loop sangat mudah terikat protein plasma (Nurkhalis *et al.*, 2020). Efek samping yang banyak terjadi akibat penggunaan diuretik ini ialah hipokalemia, hiponatremia serta resiko ototoksitas terutama pada etakrinat (Suri *et al.*, 2021).

- **ACE – Inhibitor (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor)**

Tabel II. 9 Obat ACE - Inhibitor (Nurkhalis *et al.*, 2020)

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Captopril	(3 x 6,25 mg)	(3 x 50 – 100 mg)
Ebalapril	(2 x 2,5 mg)	(2 x 10 – 20 mg)

Lisinopril	(1 x 2,5 – 5 mg)	(1 x 20 – 40 mg)
Ramipril	(1 x 2,5 mg)	(2 x 5 mg)
Perindopril	(1 x 2 mg)	(1 x 8 mg)

ACE Inhibitor (Angiotensin Converting Enzyme) merupakan lini pertama untuk pasien gagal jantung dengan gejala dan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$, selama tidak terdapat kontraindikasi. Obat ini digunakan untuk memperbaiki fungsi jantung, meningkatkan kualitas hidup, menurunkan risiko rawat inap berulang, serta meningkatkan angka harapan hidup pada pasien HFrEF (Yaniarti *et al.*, 2023). Cara kerja ACE-I adalah dengan menghambat sistem renin – angiotensin – aldosterone (RAAS) sehingga mencegah penyempitan pembuluh darah akibat angiotensin II. Hal ini membantu menurunkan tekanan darah, mengurangi penumpukan cairan, dan memperlambat kerusakan struktur jantung yang terjadi pada gagal jantung kronik. Efek samping dari ACE-I adalah batuk kering yang terjadi akibat peningkatan kadar bradikinin dalam tubuh (Yunus *et al.*, 2022).

- **ARB (Angiotensin Receptor Blockers)**

Tabel II. 10 Obat Angiotensin Receptor Blocker (ARB) (Robert *et al.*, DiPiro., 2021)

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Candesartan	(1 x 4 – 8 mg)	(1 x 32 mg)
Valsartan	(2 x 20 – 40 mg)	(2 x 160 mg)
Losartan	(1 x 25 – 50 mg)	(1 x 150 mg)

Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) adalah obat yang membantu melindungi jantung dengan menghambat reseptor angiotensin II tipe AT1, yakni zat yang dapat menyebabkan perubahan bentuk dan fungsi jantung. ARB dianjurkan pada pasien gagal jantung fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$, terutama bagi pasien yang tidak menggunakan ACE-

I karena efek samping seperti batuk atau angioedema. Uji klinis pada ARB merekomendasikan candesartan, valsartan dan losartan yang terbukti keefektifitasannya. Penggunaan obat ini dimulai dari dosis rendah dan perlahan dinaikkan. Selama pengobatan, penting untuk memantau tekanan darah, fungsi ginjal dan kadar kalium pada satu sampai dua minggu pertama dan setiap penyesuaian dosis. Efek samping dari ARB tetap dapat menimbulkan hiperkalemia, hipotensi, dan gangguan ginjal, serta penggunaannya dalam masa kehamilan dilarang (Robert *et al*, DiPiro., 2021).

- **Beta Blocker**

Tabel II. 11 Obat Beta Blocker (Nurkhalis *et al.*, 2020)

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

Beta blocker bekerja dengan berfungsi melalui penghambatan efek neurotransmitter adrenergik yang cenderung naik pada penderita gagal jantung. Obat ini menargetkan reseptor β yang terletak di jantung dan pembuluh darah sehingga membantu meringankan kerja jantung, meningkatkan fungsi jantung, menurunkan risiko aritmia. Jika tidak terdapat kontraindikasi, terapi ini direkomendasikan untuk seluruh pasien yang mengalami gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah (HFrEF) dan diberikan dengan kombinasi obat lain meliputi penghambat RAAS, antagonis aldosteron, dan *inhibitor* SGLT2 (Yaniarti *et al.*, 2023).

- **Antagonis Aldosteron**

Tabel II. 12 Obat Antagonis Aldosteron (Nurkhalis *et al.*, 2020)

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
------	-----------------	-------------------

Eplerenone	(1 x 25 mg)	(1 x 50 mg)
Spirolakton	(1 x 25 mg)	(1 x 25 – 50 mg)

Antagonis aldosterone bekerja dengan menghambat reseptor mineralkortikoid dengan target utama adalah aldosterone di ginjal. Dua obat utama dalam kelompok ini adalah spiranolakton dan eplerenon yang memiliki efek diuretik kecil dalam dosis rendah dengan membantu menurunkan reabsorpsi natrium dan meningkatkan pengeluaran kalium oleh ginjal. Manfaat terapeutiknya berkaitan dengan pengurangan fibrosis jantung, perbaikan remodeling ventrikel serta menekan proses inflamasi, perkembangan plak dan stres oksidatif akibat pengaruh aldosteron (Robert *et al*, DiPiro., 2021). Indikasi penggunaan antagonis aldosteron meliputi pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$, terutama yang telah mendapat pengobatan beta blocker dan ACE - *Inhibitor* atau ARB. Penggunaan obat ini tidak direkomendasikan bersama diuretik hemat kalium, suplemen kalium atau kombinasi ACE-I dan ARB. Pasien yang memiliki kadar kalium serum lebih dari 5,0 mmol/L dan kadar kreatinin serum lebih dari 2,5 mg/dL dilarang menggunakan antagonis aldosteron (Nurkhalis *et al.*, 2020).

- **ARNI (Angiotensin Receptor–Nephilysin Inhibitors)**

Tabel II. 13 Obat ARNI (Angiotensin *Receptor–Nephilysin Inhibitors*)
(Robert *et al* DiPiro., 2021)

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Sacubitril/Valsartan	(2 x 49/51 mg)	(2 x 97/103 mg)

ARNI (Angiotensin *Receptor–Nephilysin Inhibitors*) merupakan kombinasi sacubitril dan valsartan. Valsartan berkerja dengan memblokir efek negatif angiotensin II, sedangkan sacubitril bertindak sebagai penghambat enzim neprilisin yang berfungsi dalam menurunkan produksi peptida natriuretik yang tidak aktif, serta mendukung perbaikan remodeling miokard, diuresis dan menurunkan vasokonstriksi serta

membuang kelebihan cairan. Paradigm-HF membuktikan bahwa ARNI memiliki efektivitas dalam mengurangi beban klinis berupa rawat inap dan mortalitas pada gagal jantung kronik dan fraksi ejeksi <40% lebih tinggi dibandingkan dengan enalapril. Menurut penelitian PIONEER, kadar NT-proBNP lebih rendah pada kelompok ARNI dibandingkan dengan valsartan sehingga perbaikan fungsi jantung kiri pada pasien gagal jantung akut lebih tinggi (Yaniarti *et al.*, 2023).

- **Inotropik**

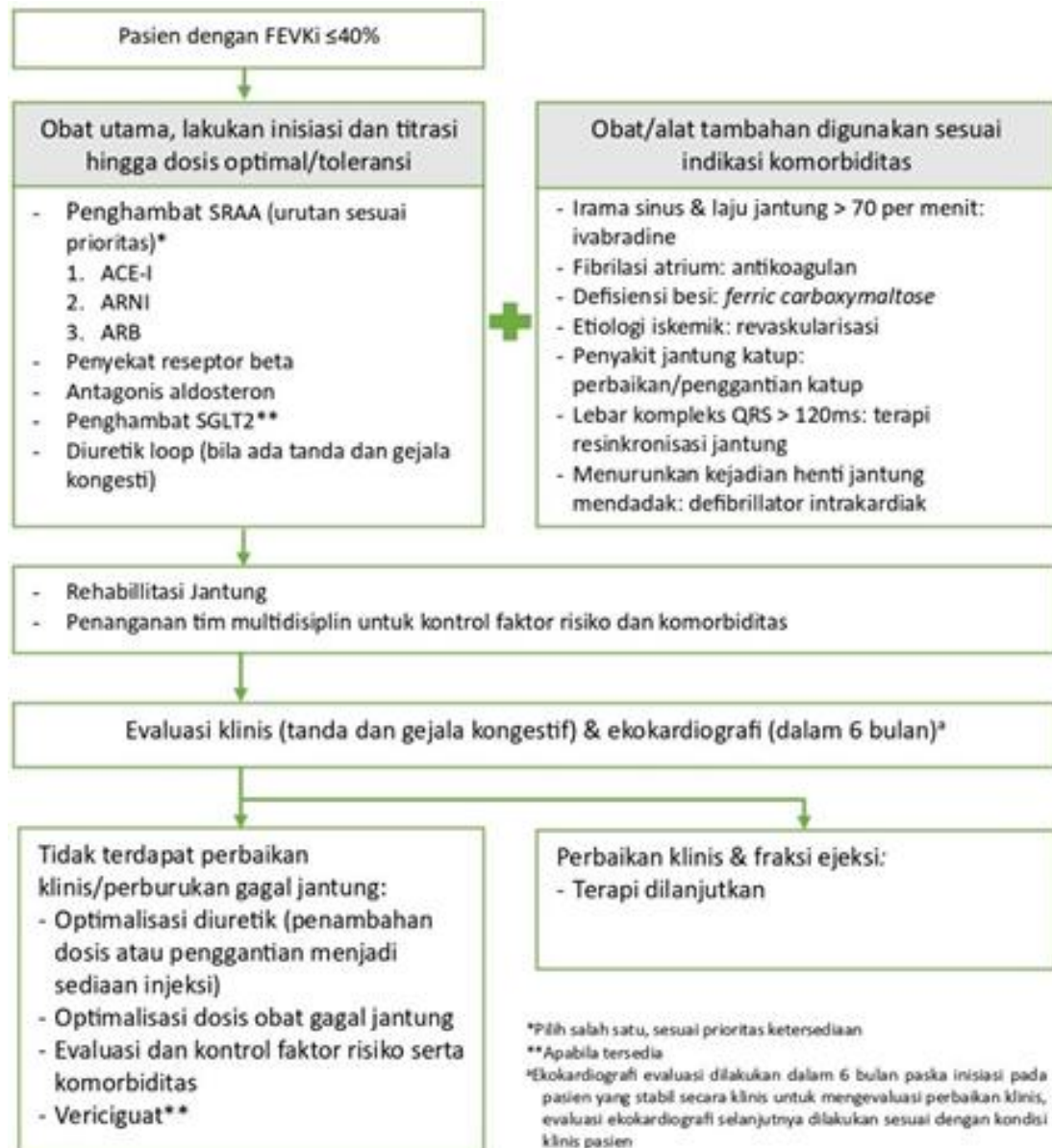
Inotropik merupakan obat yang bekerja dengan membantu jantung untuk memompa darah lebih kuat. Obat ini direkomendasikan pada pasien gagal jantung akut dengan curah jantung rendah dan kondisi hipotensi (sistolik < 90 mmHg). Obat inotropik golongan simpatomimetik seperti dobutamin, dopamin, norepinefrin dan epinefrin bekerja melalui stimulasi reseptor adrenergik α_1 , β_1 , dan β_2 yang memiliki efek vasokonstriksi pada dinding pembuluh darah dengan menstimulasi reseptor α_1 , sedangkan stimulasi β_1 pada otot jantung meningkatkan kontraktilitas dan frekuensi denyut jantung dan stimulasi β_2 pada pembuluh darah menimbulkan efek vasodilatasi. Penggunaan inotropik perlu diperhatikan karena dapat menimbulkan peningkatan konsumsi oksigen miokard dan resiko aritmia (Gustafsson *et al.*, 2023).

- **Digoxin**

Digoxin membantu jantung bekerja lebih efisien dengan menurunkan detak jantung dan meningkatkan kemampuan jantung dalam mengisi darah selama fase istirahat (diastol). Obat ini bekerja dengan menekan sistem saraf simpatik dan merangsang sistem parasimpatik sehingga detak jantung menjadi lebih lambat dan waktu diastole menjadi lebih baik. Digoxin merupakan tambahan terapi pada pasien HFrEF dan pada pasien aritmia supraventricular. Penggunaan digoxin perlu diperhatikan pada pasien dengan masalah ginjal atau interaksi obat. Dosis umum digoxin ialah 0,12 mg per hari, dengan kadar obat dalam darah

dijaga pada 0,5 - 0,9 ng/mL agar keamanan dan keefektivitas obat tetap terjaga (Robert *et al*, DiPiro., 2021).

2.2.14 Algoritma Tatalaksana Gagal Jantung



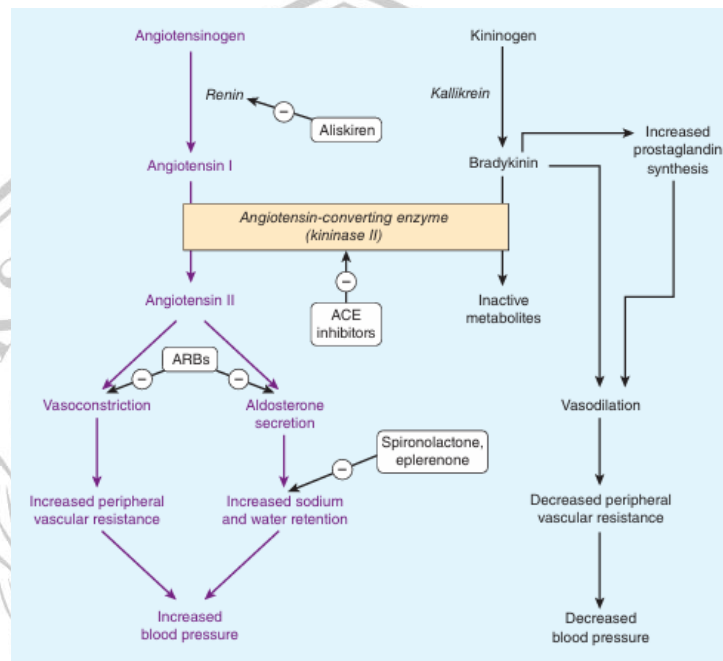
Gambar 2. 8 Algoritma Tatalaksana Gagal Jantung (Yaniarti *et al.*, 2023)

Tatalaksana gagal jantung dimulai dan dititrasi hingga mencapai dosis optimal yang dapat ditoleransi oleh pasien terdiri dari penghambat RAAS, beta blocker, antagonis aldosterone, penghambat SGLT2 serta diuretik loop. Selain itu, pemberian alat / obat tambahan pada digunakan sesuai indikasi komorbiditas. Rehabilitasi jantung dan penanganan dari tim multidisiplin dilakukan setelah

pengobatan dimulai dengan pelaksanaan evaluasi klinis dan ekokardiografi dalam 6 bulan. Bila terjadi perbaikan klinis dan fraksi ejeksi membaik maka terapi yang sedang dijalani dilanjutkan. Namun, bila tidak terjadi perbaikan maka dilakukan optimalisasi pengobatan.

2.3 Tinjauan ARB

2.3.1 Mekanisme kerja ARB sebagai Anti – Remodelling



Gambar 2. 9 Mekanisme Kerja ARB (Katzung, 2024)

Golongan obat ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) bekerja dengan menghambat reseptor angiotensin II sub tipe 1 (AT1). Berbeda dengan ACE – *Inhibitor* (*Angiotensin Converting Enzym*), ARB tidak berpengaruh pada kadar bradikinin sehingga lebih selektif dan tidak menyebabkan efek samping batuk kering dan angioedema namun tetap memiliki efek samping yang serupa dengan ACE- *Inhibitor* (Katzung, 2024). ARB direkomendasikan pada pasien gagal jantung fraksi ejeksi ventrikel $\leq 40\%$ (HFrEF) (Nurkhalis *et al.*, 2020).

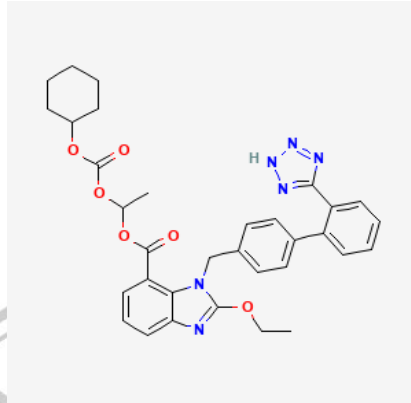
ARB (*Angotensin Receptor Blocker*) ialah jenis obat yang berfungsi menghambat kerja dari *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS). Sistem berpengaruh pada kontrol tekanan darah dan keseimbangan cairan dalam

tubuh. Sistem ini dimulai dari produksi renin yang merupakan protein enzim yang diproduksi oleh sel juxtaglomerular di ginjal. Produksi renin dipengaruhi oleh tekanan darah atau aliran darah ke ginjal berkurang. Perubahan angiotensinogen menjadi angiotensin I dilakukan oleh renin, lalu diubah lebih lanjut oleh enzim angiotensin converting (ACE) menjadi angiotensin II yang aktif berikatan dengan reseptor subtipe 1 (AT1) akan bekerja dengan dua cara utama meningkatkan tekanan darah. Angiotensin II akan menstimulasi korteks suprarenal untuk melepaskan aldosteron. Aldosteron merupakan hormon yang merangsang ginjal untuk menyimpan natrium dan air sehingga penyimpanan ini berujung pada penambahan volume darah dalam sirkulasi. Angiotensin II juga memberikan efek pada vaskular yaitu membuat pembuluh darah menyempit (vasokonstriksi) akibatnya membatasi sirkulasi darah. Pembatasan aliran darah dan peningkatan volume darah akan berpengaruh pada tekanan darah yang meningkat. Mekanisme utama ARB dengan menghalangi reseptor tempat angiotensin II menempel yaitu subtipe I (AT1), ARB memblokir reseptor angiotensin II subtipe I (AT1). ARB bersaing dengan angiotensin II untuk menempel pada reseptor tersebut. Ketika ARB menempel pada reseptor AT1, angiotensin II yang tidak dapat berikatan dengan reseptornya tidak akan memiliki kemampuan untuk menimbulkan efek vasokonstriksi, sekresi aldosteron, katekolamin dan arginin vasopresin, disertai dengan reabsorpsi cairan oleh ginjal serta aktivasi respon hipertrofi. Dengan cara ini, ARB menghambat angiotensin II secara selektif pada reseptor AT1 (Purwaningtyas *et al.*, 2021). Angiotensin II yang gagal berinteraksi dengan reseptor AT1 akan berikatan dengan reseptor AT2 yang memiliki efek vasodilatasi dan antitrofik (Yunus *et al.*, 2022).

2.3.2 Candesartan

Candesartan merupakan salah satu obat ARB yang banyak digunakan. Popularitasnya kemungkinan karena candesartan sangat selektif, memiliki potensi kuat dan bekerja dalam waktu yang lama dalam tubuh. Hasil dari beberapa uji klinis menunjukkan bahwa candesartan efektif mengurangi angka mortalitas akibat penyakit jantung, stroke, gagal jantung, kekakuan pembuluh

darah, kerusakan ginjal, gangguan penglihatan (retinopati) dan migrain (Gabriella *et al.*, 2023).



Gambar 2. 10 Struktur Kimia Candesartan

- Struktur kimia:
- Indikasi: Candesartan efektif menstabilkan tekanan darah pada pasien hipertensi dan meningkatkan kondisi klinis pasien gagal jantung, terutama yang memiliki penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (HFrEF) (Dube *et al.*, 2022).
- Kontraindikasi: Reaksi imun berlebihan terhadap candesartan, kerusakan hati berat (*severe*), sedang dalam masa kehamilan atau menyusui (Gabriella *et al.*, 2023).
- Dosis: Pada kelompok pengobatan aktif, pasien menerima candesartan sekali sehari, dimulai dengan dosis 4 atau 8 mg per hari, yang kemudian ditingkatkan setiap dua minggu dengan menggandakan dosis hingga mencapai dosis maksimum 32 mg per hari atau dosis tertinggi yang dapat ditoleransi (Dube *et al.*, 2022).
- Efek samping: Hipotensi, disfungsi ginjal, hiperkalemia, kelainan paru-paru, infeksi saluran pernafasan bagian bawah, pusing, merasa lemas atau tidak bertenaga (Jayanti *et al.*, 2023)
- Farmakokinetik: Candesartan cilexetil akan diubah dalam tubuh menjadi bentuk candesartan aktif dengan bioavailabilitas sekitar 15%. Sebagian besar obat ini terikat pada protein plasma, lebih dari 99%. Setelah

dikonsumsi, kadar tertinggi dalam darah akan dicapai dalam 3 – 4 jam sedangkan waktu paruh eliminasinya sekitar 9 – 12 jam (Hutadjulu *et al.*, 2023).

- Farmakodinamik: Candesartan merupakan salah satu obat Angiotensin *Receptor Blocker* (ARB) yang bekerja sebagai antagonis reseptor angiotensin II. Tidak berperan pada penurunan jumlah angiotensin II dalam darah namun menghalangi angiotensin II menempel pada reseptor angiotensin sub tipe 1 (AT1). Ketika reseptor AT1 terhalang, ARB berpotensi mengaktifkan reseptor angiotensin sub tipe II (AT2). Berdasarkan pengamatan pada tikus, efek aktivasi reseptor AT2 oleh ARB dapat mencegah penebalan dinding pembuluh darah dan mengurangi jaringan parut disekitar pembuluh darah (Purwangingtyas *et al.*, 2021).

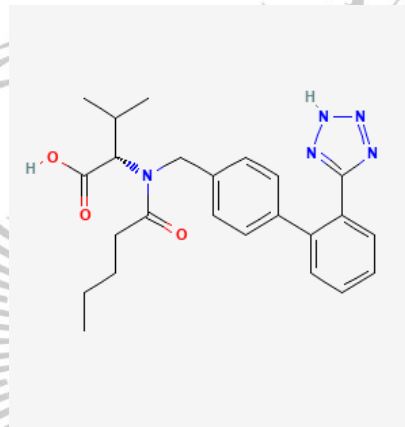
Tabel II. 14 Sediaan Candesartan yang Beredar di Indonesia (MIMS, 2025)

Merek Obat	Bentuk Sediaan	Kandungan Obat	Produsen
Blopin ®	Tablet	Candesartan cilexetil 8 mg; dan 16 mg	Interbat
Blopress ®	Tablet	Candesartan cilexetil 8 mg; dan 16 mg	Takeda
Candefar ®	Tablet	Candesartan cilexetil 8 mg; dan 16 mg	Fahrenheit
Canderin ®	Tablet	Candesartan cilexetil 8 mg	Dexa Medica
Candotens ®	Tablet	Candesartan cilexetil 8 mg	Novell Pharmaceutical Laboratories

Gionix ®	Tablet	Candesartan 8 mg; dan 16 mg	Pharos
----------	--------	--------------------------------	--------

2.3.3 Valsartan

Valsartan merupakan pilihan kedua yang paling sering dikonsumsi setelah candesartan, bekerja sebagai antagonis spesifik reseptor angiotensin II yang diminum secara oral. Memiliki kemampuan dalam mengendalikan tekanan darah dengan cepat dan optimal (Wahyu *et al.*, 2025).



Gambar 2. 11 Struktur Kimia Valsartan

- Struktur kimia:
- Indikasi: Fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$ pilihan alternatif bagi pasien gejala ringan hingga berat (kelas fungsional II-IV NYHA) yang tidak dapat mentolerir ACEI (Septiani *et al.*, 2024).
- Kontraindikasi: Reaksi imun berlebihan terhadap valsartan, kerusakan hati berat (*severe*), sedang dalam masa kehamilan atau menyusui (Gabriella *et al.*, 2023).
- Dosis: Pada kelompok pengobatan aktif, pasien menerima valsartan dua kali sehari, dimulai dengan dosis 20 atau 40 mg per hari, yang kemudian ditingkatkan setiap dua minggu dengan menggandakan dosis hingga

mencapai dosis maksimum 160 mg dua kali sehari atau dosis tertinggi yang dapat ditoleransi (Robert *et al*, DiPiro., 2021).

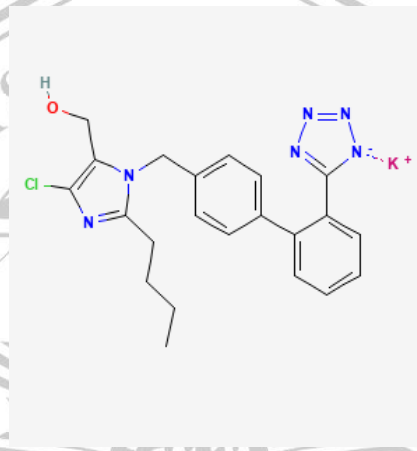
- Efek samping: Hipotensi, disfungsi ginjal, hiperkalemia, kelainan paru-paru, infeksi saluran pernafasan bagian bawah, pusing, merasa lemas atau tidak bertenaga (Jayanti *et al.*, 2023)
- Farmakokinetik: Valsartan mengalami penurunan penyerapan bila diminum bersama makanan yaitu 40%. Valsartan sebagian besar terikat pada protein plasma terutama albumin sekitar 95% dan memiliki bioavailabilitas rata - rata 25% (10 - 35%). Pada dosis klinis, peningkatan dosis sebanding dengan kenaikan konsentrasi obat dalam plasma, dengan waktu capai kadar puncak adalah 2 – 4 jam sedangkan waktu paruhnya eliminasinya sekitar 6 jam (Hutadjulu *et al.*, 2023).
- Farmakodinamik: Valsartan bekerja selektif pada blockade reseptor subtype AT1 sehingga menekan efek vasokonstriksi dan sekresi aldosteron pada otot polos muscular dan kelenjar adrenal (Hutadjulu *et al.*, 2023).

Tabel II. 15 Sediaan Valsartan yang Beredar di Indonesia (MIMS, 2025)

Merek Obat	Bentuk Sediaan	Kandungan Obat	Produsen
Diovan ®	Tablet	Valsartan 80 mg	Novartis Indonesia
Tensor ®	Tablet	Valsartan 160 mg	Interbat
Valrin ®	Tablet	Valsartan 80 mg; dan 160 mg	Yarindo Farmatama
Valtensi ®	Tablet	Valsartan 80 mg; dan 160 mg	Kimia Farma
Varten ®	Tablet	Valsartan 80 mg; dan 160 mg	Actavis Indonesia

2.3.4 Losartan

Losartan adalah salah satu obat golongan ARB yang pertama diedarkan. Bertindak pada reseptor angiotensin II sub tipe 1 (AT1) sehingga menghalangi angiotensin II untuk menempel dan memberikan efeknya. Losartan memiliki efektivitas lebih daripada amlodipin pada pengurangan apoptosis kardiomyosit dan fibrosis miokard yang terjadi pada pasien jantung hipertensi (Moningka *et al.*, 2021).



Gambar 2. 12 Struktur Kimia Losartan

- Struktur kimia:
- Indikasi: Nefropati diabetik pada diabetes tipe 2, gagal jantung kronik yang intoleran ACE-*Inhibitor*, hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri atau depleksi volume intravaskular (BNF, 2020).
- Kontraindikasi: Reaksi imun berlebihan terhadap valsartan, kerusakan hati berat (*severe*), sedang dalam masa kehamilan atau menyusui (Gabriella *et al.*, 2023).
- Dosis: Pada kelompok pengobatan aktif, pasien menerima valsartan satu kali sehari, dimulai dengan dosis 25 atau 50 mg per hari, yang kemudian ditingkatkan setiap dua minggu dengan menggandakan dosis hingga mencapai dosis maksimum 150 per hari atau dosis tertinggi yang dapat ditoleransi (Robert *et al.*, DiPiro., 2021).

- Efek samping: Hipotensi, disfungsi ginjal, hiperkalemia, kelainan paru-paru, infeksi saluran pernafasan bagian bawah, pusing, merasa lemas atau tidak bertenaga (Jayanti *et al.*, 2023)
- Farmakokinetik: Pemberian losartan melalui oral memiliki bioavailabilitas sekitar 33%. Efek klinis ditunjukkan setelah enam jam pemberian dan dapat bertahan kurang lebih 24 jam. Losartan memiliki ikatan yang tinggi dengan protein plasma sekitar 98,7%. Proses metabolismenya terjadi di hati dengan bantuan enzim yang mengubah losartan menjadi metabolit asam 5 – karboksilat yang memiliki aktivitas lebih kuat. Waktu paruh losartan relatif singkat, yakni 1,5–2 jam, sementara metabolit aktifnya lebih lama, sekitar 6–9 jam (Hutadjulu *et al.*, 2023).
- Farmakodinamik: Losartan merupakan antagonis reseptor angiotensin II tipe AT1. Losartan dan metabolit aktifnya mampu menghambat efek vasokonstriksi dan sekresi aldosterone dengan memblokir selektif reseptor AT1 pada berbagai jaringan seperti otot polos jantung dan kelenjar adrenal. Interaksi antara losartan dengan reseptor hormon atau kanal ion lainnya belum diketahui (Hutadjulu *et al.*, 2023).

Tabel II. 16 Sediaan Losartan yang Beredar di Indonesia (MIMS, 2025)

Merek Obat	Bentuk Sediaan	Kandungan Obat	Produsen
Angioten ®	Tablet	Losartan 50 mg	Kalbe Farma
Cozaar ®	Tablet	Losartan 50 mg	Merck Indonesia
Koinsar ®	Tablet	Losartan 50 mg	Harsen
Lifezar ®	Tablet	Losartan 50 mg; dan 100 mg	Prafa
Santesar ®	Tablet	Losartan 50 mg	Sanbe
Sartaxal ®	Tablet	Losartan 50 mg	Sandoz

Tabel II. 17 Perbandingan Farmakokinetik Obat ARB (Hutadjulu *et al.*, 2023)

No.	Parameter	Candesartan	Valsartan	Losartan
1.	Jenis obat	Prodrug	ARB aktif	ARB aktif + metabolit aktif (E-3174)
2.	Bioavailabilitas	15%	25 % (rentang 10 – 35%)	35%
3.	Ikatan protein plasma	>99%	95%	98%
4.	t_{max}	3 – 4 jam	2 – 4 jam	1 jam (losartan) dan 3 – 4 jam (metabolit)
5.	$t_{1/2}$	9 – 12 jam	6 jam	2 jam (losartan) dan 6 jam (metabolit)
6.	Metabolisme	Prodrug dihidrolisis menjadi candesartan aktif	Sebagian besar tidak berubah	Di hati oleh enzim CYP2C9 dan CYP3A4
7.	Eliminasi	Ginjal dan hati	Ginjal dan hati	Ginjal dan hati

2.3.5 Toksisitas ARB

Pemberian ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) perlu dipantau karena dapat menimbulkan efek samping serius pada kondisi tertentu. Kombinasi antara ARB dan ACE – I (*Angiotensin Converting Enzym Inhibitor*) tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan hipotensi, hiperkalemia dan disfungsi ginjal, selain itu kombinasi ARB dengan antagonis aldosteron juga tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan komplikasi yang lebih lanjut. Pasien dengan masa kehamilan juga tidak dianjurkan pemberian ARB karena dapat

berpengaruh kepada janin (Robert *et al.*, DiPiro, 2021). Pasien dengan stenosis arteri renal bilateral, kadar kalium serum lebih dari 5,0 mmol/L, kreatinin serum lebih dari 2,5 mg/dL dan stenosis aorta berat tidak dianjurkan pemberian ARB (Nurkhalis *et al.*, 2020).

2.3.6 Penelitian Mengenai ARB pada Gagal Jantung

Penelitian oleh Yunus *et al.* (2022) pada 165 pasien gagal jantung. Didapatkan hasil sebanyak 87 pasien mendapatkan terapi ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) dengan kelompok usia terbanyak pada usia dewasa (19-59 tahun) yaitu 56 pasien dan sebagian besar adalah laki – laki sebanyak 68 pasien. Sebanyak 86 pasien menerima candesartan dengan dosis yang berbeda – beda dan 1 pasien menerima valsartan. Pada terapi candesartan sebanyak 9 pasien menerima dosis (4 mg) po, 9 pasien menerima (8 mg) po dan 10 pasien menerima (16 mg) po. ARB bekerja dengan menghambat interaksi angiotensin II dengan reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) sehingga menghambat sistem RAAS. Penggunaan ARB diindikasikan bagi pasien dengan intoleransi terhadap ACE - *Inhibitor* karena ARB bekerja secara selektif tanpa memengaruhi kadar bradikin yang dapat menimbulkan efek samping batuk kering dan angioedema.

Penelitian oleh Aswari *et al.* (2023) pada 21 pasien gagal jantung mengevaluasi efektivitas kombinasi terapi antihipertensi. Didapatkan hasil sebanyak 11 pasien tidak terjadi serangan jantung di setiap bulannya selama 3 bulan perawatan untuk pemberian kombinasi golongan beta-blocker dan ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) yaitu bisoprolol (1 x 5 mg) po sehari – candesartan (1x 16 mg) po sehari. Selain itu, 7 dari 11 pasien dengan terapi bisoprolol – candesartan mengalami normalisasi tekanan darah yaitu 60 tahun dan 150/90 mmHg pada usia > 60 dan > 140/90 mmHg pada usia. Kombinasi obat ARB dengan Beta Blocker efektif dalam pengelolaan pasien gagal jantung. Bisoprolol sebagai obat beta blocker mampu menurunkan angka morbiditas dan mortalitas gagal jantung. Bisoprolol dapat memperbaiki fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) dan pemulihan fungsi ventrikel kiri pada gagal

jantung dengan gangguan fibrilasi atrium. Sedangkan, ARB bekerja dengan cara memblokir angiotensin II pada reseptor AT1 sehingga dapat mengurangi penyempitan pembuluh darah, menurunkan afterload dan mencegah perubahan struktural pada miokard. Kombinasi antara candesartan (ARB) dengan bisoprolol (Beta blocker) menunjukkan efektivitas yang baik untuk menurunkan tekanan darah. Namun penting untuk dilakukan evaluasi dan pemantauan terapi karena meningkatkan risiko hipotensi akibat turunnya tekanan darah yang terlalu rendah, bradikardia yang disebabkan oleh pengaruh pada ritme jantung dan hiperkalemia yang membutuhkan pengawasan intensif pada keseimbangan elektrolit dan fungsi ginjal.

Penelitian oleh Septiani *et al.* (2024) pada pasien gagal jantung rawat inap, sebanyak 41 pasien dari 48 pasien mendapatkan terapi obat ARB candesartan dengan dosis yang diterima sebesar (1 x 8 mg) po sehari untuk 36 pasien dan (1 x 16 mg) po sehari untuk 5 pasien. Sedangkan 7 pasien lainnya mendapatkan terapi valsartan dengan dosis (2 x 40 mg) po sehari. Sedangkan penerima terapi obat diuretik loop furosemide sebanyak 26 pasien dengan 3 pasien menerima dosis (2 x 10 mg) iv dan 23 pasien menerima dosis (2 x 20 mg). sebanyak 23 pasien mendapatkan terapi diuretik hemat kalium spironolakton dengan dosis (1 x 50 mg) po untuk 1 pasien, (1 x 12,5 mg) po untuk 4 pasien dan (1 x 25 mg) po untuk 19 pasien. Ditemukan sebanyak 46 pasien menerima terapi kombinasi 2 obat yaitu ARB dan diuretik sedangkan 2 pasien menerima 3 terapi kombinasi yaitu candesartan + furosemide + spironolakton. Kombinasi ARB dengan diuretik hemat kalium bekerja sinergis pada permasalahan gagal jantung. ARB sebagai lini pertama dalam mengontrol tekanan darah dan mengurangi gejala gagal jantung, ARB menurunkan kadar aldosterone yang dapat menyebabkan penurunan retensi kalium. Bagi pasien intoleran ACE-I, diuretik loop diberikan untuk mengurangi retensi cairan. Untuk pasien hipokalemia dan edema ringan, direkomendasikan spironolakton sebagai diuretik umum yang digunakan. Namun penggunaan kombinasi ini perlu perhatian karena keduanya dapat menyebabkan hipotensi dan hiperkalemia.

202210410311282
Kanya Galina Qiswa
Prodi Farmasi

