

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Gagal Jantung**

##### **1. Definisi gagal jantung**

Gagal jantung adalah sindrom kompleks yang dapat disebabkan oleh gangguan fungsi miokardium, penyakit katup atau perikardium, atau masalah aliran darah yang mengarah pada retensi cairan. Gejala umumnya meliputi kongesti paru, pembengkakan, sesak napas, dan kelelahan. Proses ini dipicu oleh regulasi neurohormonal yang awalnya kompensasi, namun akhirnya menyebabkan penumpukan cairan berlebih dan gangguan fungsi jantung (PNPK, 2021).

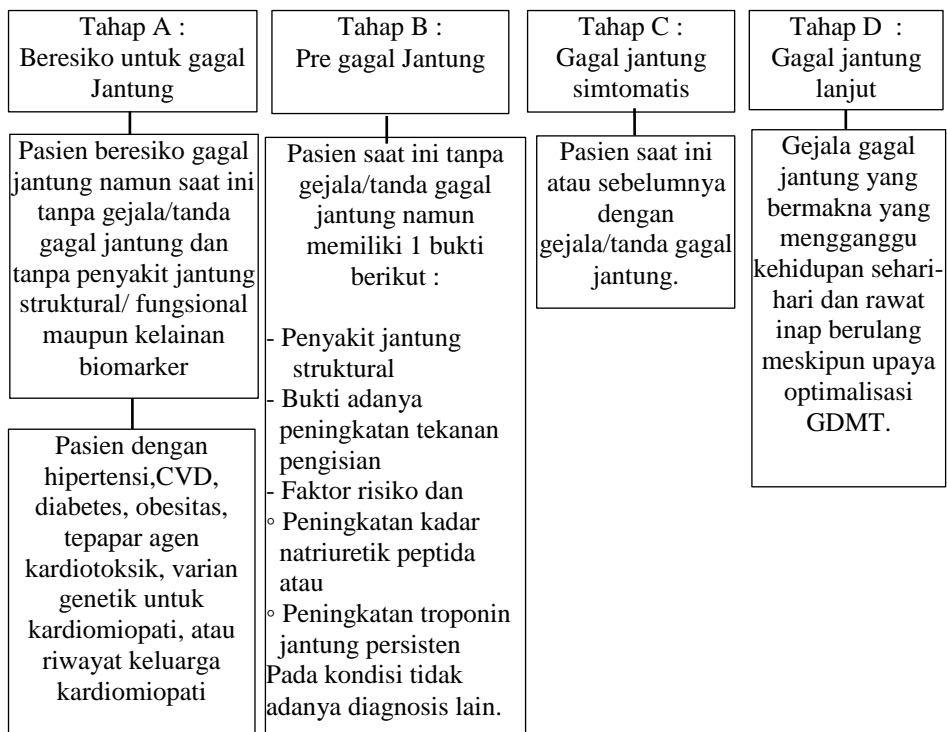
Gagal jantung adalah kelainan pada struktur atau fungsi jantung yang mengakibatkan ketidakmampuan jantung untuk mendistribusikan oksigen ke tubuh. Secara klinis, gagal jantung ditandai dengan gejala, tanda khas, dan bukti objektif gangguan fungsi atau struktur jantung saat istirahat (PNPK, 2021).

##### **2. Patofisiologi gagal jantung**

Terjadinya gagal jantung diawali dengan kerusakan pada jantung atau miokardium. Hal tersebut menyebabkan menurunnya curah jantung. Bila curah jantung tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme, maka jantung akan memberikan respon mekanisme kompensasi untuk mempertahankan fungsi jantung agar tetap dapat memompa darah secara adekuat. Bila mekanisme tersebut telah secara maksimal digunakan dan curah jantung normal tetap tidak terpenuhi, maka setelah akan itu timbul gejala gagal jantung (Nurkhalis & Adista, 2020).

##### **3. Tahapan gagal jantung**

Tahapan gagal jantung menunjukkan bagaimana penyakit berkembang dan berjalan, dan tahap berikutnya dikaitkan dengan penurunan angka keselamatan. Tujuan intervensi terapi pada tiap tahapan adalah untuk mengubah faktor risiko (A), mengobati risiko dan penyakit jantung struktural untuk mencegah gagal jantung (B), dan mengurangi gejala, morbiditas, dan mortalitas (C dan D) (PERKI, 2023).



**Gambar 1. Tahapan Perkembangan dan Progresi Gagal Jantung (PERKI, 2023)**

#### 4. Klasifikasi gagal jantung

**4.1 Klasifikasi berdasarkan fraksi ejeksi.** Klasifikasi gagal jantung berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi) tetap relevan karena mempengaruhi prognosis dan respons terapi. Sebagian besar penelitian klinis membagi pasien menjadi kelompok berdasarkan FEVKi, terutama mereka dengan  $FEVKi \leq 35\%$  atau  $\leq 40\%$  yang diklasifikasikan sebagai Gagal Jantung dengan Fraksi Ejeksi Reduksi (HFrEF) (PERKI, 2023).

**4.1.1 HFrEF.** HFrEF adalah kondisi gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi)  $\leq 40\%$ , ditandai dengan gejala dan tanda-tanda gagal jantung.

**4.1.2 HFmrEF.** HFmrEF adalah gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri menurun ringan dengan  $FEVKi \geq 41-49\%$ , ditandai dengan gejala dan tanda-tanda gagal jantung.

**4.1.3 HFpEF.** HFpEF adalah subset gagal jantung yang dikarakteristikan dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri normal ( $\geq 50\%$ ), disertai disfungsi diastolik, peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri dan peningkatan peptide natriuretik.

**4.1.4 HFimpEF.** HFimpEF adalah gagal jantung dengan kriteria sebelumnya FEVKi  $\leq 40\%$  dan terjadi peningkatan lebih dari 10% atau meningkat menjadi  $>40\%$  pada pengukuran lanjutan (PERKI, 2023).

## **4.2 Klasifikasi berdasarkan *American Heart Association* (AHA).**

**4.2.1 Stadium A.** Pada stadium A mempunyai resiko tinggi untuk berkembang menjadi gagal jantung dan gangguan struktural atau fungsional jantung tidak terjadi, tidak ditemukan tanda atau gejala.

**4.2.2 Stadium B.** Pada stadium B ditandai dengan terbentuknya penyakit struktural jantung yang memiliki hubungan dengan perkembangan gagal jantung selain itu tidak ditemukan suatu tanda atau gejala.

**4.2.3 Stadium C.** Pada stadium C ditandai dengan adanya gagal jantung simptomatik terkait dengan penyakit struktural jantung.

**4.2.4 Stadium D.** Pada stadium D ditandai dengan adanya penyakit jantung struktural lanjut dan timbul gejala yang sangat bermakna ketika istirahat meskipun telah menerima terapi medis yang maksimal (Yancy *et al.*, 2017).

## **4.3 Klasifikasi berdasarkan *New York Heart Association* (NYHA).**

**4.3.1 Kelas I.** Pada kelas I tidak ada batasan saat melakukan aktivitas fisik, tidak menyebabkan kelelahan atau sesak napas ketika menjalankan aktivitas sehari-hari.

**4.3.2 Kelas II.** Pada kelas II ada sedikit batasan pada aktivitas fisik, tidak terjadi keluhan ketika istirahat tetapi akan menyebabkan kelelahan dan sesak napas ketika melakukan aktivitas fisik sehari-hari.

**4.3.3 Kelas III.** Pada kelas III ada batasan aktivitas yang bermakna, tidak mengalami keluhan saat istirahat akan tetapi timbul kelelahan atau sesak napas ketika melakukan aktivitas fisik ringan.

**4.3.4 Kelas IV.** Pada kelas IV aktivitas fisik tidak dapat dilakukan tanpa timbul keluhan, terdapat gejala ketika istirahat dan terjadi peningkatan keluhan ketika menjalankan aktivitas (PERKI, 2023).

## **5. Algoritma diagnosis**

**5.1 Elektrokardiogram (EKG).** Pemeriksaan EKG perlu dilakukan pada semua pasien yang diduga gagal jantung, meskipun abnormalitas EKG sering ditemukan, tetapi memiliki nilai abnormalitas

EKG prediktif rendah untuk diagnosis gagal jantung. Berikut abnormalitas EKG yang umum ditemukan pada gagal jantung :

**5.1.1 Sinus takikardia.** Sinus takikardia, yang disebabkan oleh gagal jantung dekomposisi, anemia, demam atau hipertiroid, memerlukan penilaian klinis dan pemeriksaan laboratorium untuk pengobatan yang tepat.

**5.1.2 Sinus bradikardia.** Sinus bradikardia dapat disebabkan oleh obat penekan  $\beta$ , antiaritmia, hipotiroid dan *sick sinus syndrome*, sehingga memerlukan evaluasi terapi obat dan pemeriksaan laboratorium.

**5.1.3 Atrialtakikardia/ flutter/fibrilasi.** Atrial takikardia/flutter/fibrilasi disebabkan oleh hipertiroid, infeksi, gagal jantung dekomposisi dan infark miokard, memerlukan pengobatan seperti perlambatan konduksi AV, konversi farmakologi, kardioversi elektrik, ablasi dan antikoagulan.

**5.1.4 Iskemia/Infark.** Iskemia dan infark miokard, dipicu oleh faktor-faktor seperti iskemia, kardiomiopati dan gangguan elektrolit, memerlukan penanganan cepat melalui ekokardiografi, pemeriksaan troponin dan angiografi koroner.

**5.1.5 Aritmia ventrikel.** Aritmia ventrikel, yang disebabkan oleh penyakit jantung koroner, memerlukan evaluasi melalui pemeriksaan laboratorium, uji latihan beban, angiografi koroner dan penggunaan alat pacu jantung (ICD).

**5.1.6 Gelombang Q.** Gelombang Q abnormal dapat disebabkan oleh infark miokard, kardiomiopati hipertrofi, blok cabang kiri (LBBB) dan pre-eksitasi, memerlukan evaluasi dengan ekokardiografi dan angiografi koroner.

**5.1.7 Hipertrofi ventrikel kiri.** Disebabkan oleh hipertensi, penyakit katup aorta dan kardiomiopati hipertrof, memerlukan evaluasi dengan ekokardiografi.

**5.1.8 Blok Atrioventrikular.** Disebabkan infarkmiokard, intoksikasi obat, miokarditis, sarkoidosis, penyakit *Lyme* dan memerlukan evaluasi penggunaan obat, pacu jantung, penyakit sistemik .

**5.1.9 Mikrovoltase.** Disebabkan obesitas, emfisema, efusi perikard, miloidosis dan memerlukan ekokardiografi, foto toraks.

#### **5.1.10 Durasi QRS >0,12 detik dengan morfologi LBBB.**

Dapat disebabkan karena dissinkroni elektrik dan mekanik dan memerlukan Ekokardiografi, CRT-P, CRT-D (PERKI, 2023).

**5.2 Foto toraks.** Foto toraks adalah bagian yang sangat penting dalam menegakkan diagnosis gagal jantung. Foto toraks juga dapat mengidentifikasi pembesaran jantung, kongesti paru, cairan di rongga pleura, serta menemukan adanya penyakit atau infeksi pada paru-paru. Berikut abnormalitas foto toraks yang umum ditemukan pada gagal jantung

**5.2.1 Kardiomegali.** Kardiomegali yang disebabkan oleh dilatasi ventrikel kiri, ventrikel kanan, atrium dan efusi perikard, memerlukan evaluasi dengan ekokardiografi dan doppler.

**5.2.2 Hipertrofi ventrikel.** Hipertrofi ventrikel disebabkan oleh hipertensi, stenosis aorta dan kardiomiopati hipertrof, memerlukan evaluasi dengan ekokardiografi dan doppler.

**5.2.3 Kongesti vena paru.** Kongesti vena paru menandakan peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri, mendukung diagnosis gagal jantung kiri.

**5.2.4 Edema interstisial.** Edema interstisial merupakan tanda peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri, mendukung diagnosis gagal jantung kiri.

**5.2.5 Efusi pleura.** Efusi pleura dapat disebabkan oleh gagal jantung, jika efusi bilateral, infeksi paru, pasca bedah/keganasan dan memerlukan pikirkan etiologi non kardiak (jika efusi banyak).

**5.2.6 Garis Kerley B.** Garis Kerley B menandakan peningkatan tekanan limfatik, sering ditemukan pada mitral stenosis dan gagal jantung kronik.

**5.2.7 Area paru hiperlusens.** Area paru hiperlusens menandakan kemungkinan emboli paru atau emfisema, memerlukan pemeriksaan CT, spirometri dan ekokardiografi.

**5.2.8 Pneumonia sekunder.** Pneumonia sekunder akibat kongesti paru memerlukan penanganan simultan gagal jantung dan infeksi paru.

**5.2.9 Infiltrat paru.** Infiltrat paru penyebabnya penyakit sistemik dan memerlukan pemeriksaan diagnostik lanjutan.

**5.3 Peptida natriuretik (NP)** Kadar plasma peptida natriuretik (NP) dapat membantu diagnosis, keputusan perawatan, dan identifikasi pasien berisiko dekompensasi. Kadar NP meningkat akibat peningkatan

tekanan dinding ventrikel dan memiliki waktu paruh panjang, sehingga penurunan tekanan ventrikel tidak segera menurunkan kadar NP (PERKI, 2023).

**Tabel 1. Nilai Batas Atas Peptida Natriuretik Untuk Inklusi Gagal Jantung**

	Peptida Natriuretik	
	NT-proBNP	BNP
Akut	$\geq 300$ pg/mL	$\geq 100$ pg/mL
Kronik	$\geq 125$ pg/mL	$\geq 35$ pg/mL

(Sumber : PERKI, 2023)

**Tabel 2. Kondisi yang menyebabkan peningkatan nilai peptida natriuretik**

Penyebab Kardiak	Penyebab Non-kardiak
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gagal jantung, termasuk sindroma gagal jantung kanan</li> <li>• Sindroma koroner akut</li> <li>• Emboli paru</li> <li>• Miokarditis</li> <li>• Hipertrofi ventrikel kiri</li> <li>• Kardiomiopati hipertrofik atau restriktif</li> <li>• Penyakit jantung katup</li> <li>• Penyakit jantung kongenital</li> <li>• Takiaritmia atrial dan ventricular</li> <li>• Kontusio jantung</li> <li>• Kardioversi elektrik, renjatan <i>implantable cardioverter-defibrillator</i> (ICD)</li> <li>• Prosedur bedah jantung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usia lanjut</li> <li>• Anemia</li> <li>• Stroke iskemik</li> <li>• Perdarahan subarachnoid</li> <li>• Gagal ginjal</li> <li>• Disfungsi hati, terutama sirosis dengan asites</li> <li>• PPOK, hipertensi pulmonal</li> <li>• Penyakit kritis</li> <li>• Luka bakar berat</li> <li>• Infeksi berat, termasuk pneumonia dan sepsis</li> <li>• Sindroma paraneoplastik</li> <li>• Abnormalitas metabolik dan hormon yang berat (seperti tirotoksikosis dan ketoasidosis diabetes)</li> </ul>

(Sumber : PERKI, 2023)

**5.4 Ekokardiografi.** Pemeriksaan ekokardiografi sangat penting untuk memastikan diagnosis gagal jantung dan mengevaluasi fungsi jantung. Dengan ekokardiografi transtorakal, dokter dapat menilai struktur jantung, fungsi katup, dan kondisi miokardium. Pemeriksaan ini juga mengukur berbagai parameter penting seperti FEVK, dimensi ventrikel, dan fungsi diastolik untuk membantu diagnosis yang akurat (PERKI, 2023)

## 6. Etiologi gagal jantung

Gagal jantung adalah suatu kondisi yang beragam dengan penyebab dan mekanisme yang berbeda-beda baik secara kardiovaskular maupun non-kardiovaskular). Mengidentifikasi penyebab akhir sebagai bagian dari langkah diagnostik untuk menentukan penyebab spesifik atau penyebab sekunder dari gagal jantung (PERKI, 2023).

Pemeriksaan etiologi dapat menentukan penyebab iskemia miokard, respons abnormal tekanan darah terhadap aktivitas, inkompetensi kronotropik, atau aritmia supraventrikular dan ventrikular.

Deteksi kondisi tersebut dapat mempengaruhi strategi tatalaksana. Pada tabel 8, terdapat pemeriksaan lain yang dapat dilihat. Identifikasi etiologi pada gagal jantung tidak hanya membuka jalan untuk terapi spesifik, tetapi juga berhubungan dengan prognosis gagal jantung. Terdapat juga pemeriksaan tambahan untuk penentuan etiologi gagal jantung sebagai berikut :

#### **6.1 Pencitraan *Cardiac Magnetic Resonance* (CMR).**

Pencitraan *Cardiac Magnetic Resonance* (CMR) berfungsi untuk menilai struktur dan fungsi miokard, terutama pada pasien dengan poor acoustic window, serta karakterisasi jaringan miokardial pada berbagai kondisi seperti kardiomiopati infiltratif, penyakit Fabry, miokarditis, non-kompaksi ventrikel kiri, amiloidosis, sarkoidosis, hemokromatosis dan kardiomiopati lainnya.

**6.2 Tes beban pencitraan non-invasif.** Tes beban pencitraan non-invasif merupakan modalitas diagnostik yang menggunakan teknologi CMR, ekokardiografi, SPECT dan PET untuk menilai iskemia dan viabilitas miokard pada pasien dengan gagal jantung dan PJK, membantu dokter menentukan strategi pengobatan yang tepat.

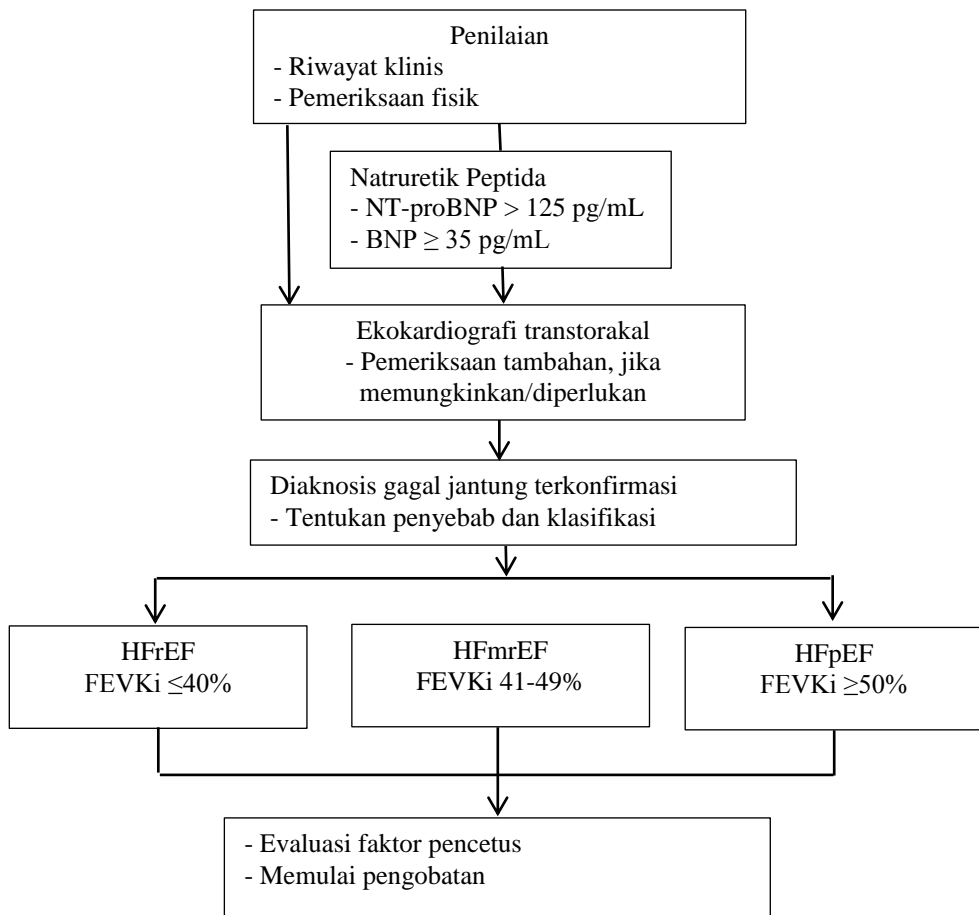
**6.3 CT Angiografi Koroner.** CT Angiografi Koroner menilai anatomi dan stenosis pembuluh darah koroner pada pasien gagal jantung dengan risiko PJK rendah-sedang.

**6.4 SPECT.** SPECT menggunakan Technetium-99m untuk mendeteksi iskemia miokard dan viabilitas, serta Technetium-99m 3,3-diphosphono-1,2- propanodicarboxylic acid (99mTc-DPD) scintigraphy; technetium-99 m pyrophosphate (99mTc-PYP) untuk mengidentifikasi amiloidosis kardiak.

**6.5 Biopsi jantung.** Biopsi jantung pada ventrikel kanan atau kiri membantu identifikasi etiologi kardiak spesifik seperti amiloidosis, fibrosis miokardial dan hipertrofi miosit.

**6.6 PET-CT, tes genetik dan laboratorium spesifik.** PET-CT, tes genetik dan laboratorium spesifik digunakan untuk mengkonfirmasi etiologi spesifik lain (PERKI, 2023).

Algoritma untuk mendiagnosis gagal jantung dijelaskan dalam gambar 3 Gangguan struktural dan fungsional pada jantung sebagai penyebab utama dari gejala klinis mendukung proses diagnosis gagal jantung (PERKI,2023).



**Gambar 2. Algoritma diagnosis untuk pasien dicurigai gagal jantung (PERKI, 2023)**

## 7. Terapi non farmakologi

**7.1 Manajemen gagal jantung berbasis tim multidisiplin (klinik gagal jantung).** Program manajemen gagal jantung berbasis tim multidisiplin bertujuan untuk mengurangi jumlah pasien rawat ulang dan mengurangi angka kematian hingga 25%. Tim dalam klinik ini terdiri dari dokter spesialis jantung dan pembuluh darah, dokter spesialis lain, perawat gagal jantung, farmasi klinis, ahli gizi, dan fisioterapis gagal jantung (PERKI, 2023).

**7.2 Rehabilitasi jantung.** Secara umum rehabilitasi jantung adalah suatu tindakan yang kompleks dan terdiri dari beberapa komponen yang mencakup latihan fisik dan promosi aktivitas, edukasi kesehatan, manajemen risiko kardiovaskular, dan dukungan psikologis. Tindakan ini dilakukan secara personal sesuai dengan kebutuhan individu pasien yang menderita penyakit jantung. Berdasarkan data dari



banyak uji klinis terandomisasi, telah terbukti bahwa rehabilitasi jantung sangat efektif secara klinis dan juga merupakan tindakan yang ekonomis bagi pasien dengan gagal jantung. Rehabilitasi jantung juga berhubungan dengan penurunan tingkat rawat inap akibat gagal jantung dan seluruh penyebab, peningkatan kualitas hidup pasien, serta penurunan angka kematian pada pasien dengan HFREF (PERKI,2023).

**7.3 Manajemen perawatan mandiri.** Manajemen perawatan diri adalah upaya untuk menjaga kesehatan fisik, mencegah perilaku yang dapat memperburuk kondisi, serta mengenali gejala awal gagal jantung. Peran manajemen perawatan diri sangatlah vital dalam kesuksesan pengobatan gagal jantung dan dapat memberikan dampak yang signifikan terhadap perbaikan gejala, kapasitas fungsional, kualitas hidup, morbiditas, dan prognosis (PERKI, 2023).

**7.4 Kepatuhan pasien.** Kepatuhan pasien dalam berobat dapat berdampak pada morbiditas, mortalitas dan kualitas hidup pasien. Menurut literatur, hanya 20-60% pasien yang patuh terhadap terapi farmakologi maupun nonfarmakologis (PERKI, 2023).

**7.5 Pemantauan berat badan mandiri.** Pasien perlu mengukur berat badan secara teratur setiap hari. Jika terjadi peningkatan berat badan  $> 2$  kg dalam 3 hari, pasien harus menyesuaikan dosis diuretik sesuai saran dokter (PERKI, 2023).

**7.6 Asupan cairan.** Restriksi cairan 900-1200 cc/hari (sesuai dengan berat badan) harus dipertimbangkan terutama pada pasien dengan gejala kongesti berat disertai hiponatremia. Namun, restriksi cairan secara rutin pada semua pasien gejala ringan hingga sedang tidak memberikan manfaat klinis (PERKI, 2023).

**7.7 Penurunan berat badan.** Untuk mencegah perburukan gagal jantung, mengurangi gejala, dan meningkatkan kualitas hidup, penurunan berat badan pada pasien obesitas dengan gagal jantung dianggap sebagai langkah yang perlu dipertimbangkan (PERKI, 2023).

## **8. Terapi farmakologi**

Tujuan dari pengobatan gagal jantung kronik dengan menurunkan morbiditas dan mortalitas.

**Tabel 3. Tujuan pengobatan gagal jantung kronik**

Prognosis	Menurunkan angka mortalitas dan rawat ulang
Morbiditas	Meringankan gejala dan tanda gagal jantung Memperbaiki kualitas hidup pasien Menghilangkan kongesti Meningkatkan kapasitas fungsional fisik Mengurangi kelelahan dan sesak nafas Mengurangi kebutuhan rawat inap Menyediakan perawatan paliatif
Pencegahan	Timbulnya kerusakan dan <i>remodelling</i> miokard Perburukan kerusakan miokard Kembalinya kongesti Rawat ulang akibat gagal jantung

(Sumber : PERKI, 2023)

Rekomendasi tatalaksana farmakologis HFrEF tersaji dalam gambar berikut :

**Tabel 4. Rekomendasi tatalaksana farmakologis HFrEF**

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

(Sumber : PERKI, 2023)

Penjelasan mengenai COR dan LOE dapat dilihat pada gambar berikut :

KELAS (KEKUATAN) REKOMENDASI		TINGKAT (KUALITAS) BUKTI†	
<b>KELAS 1 (KUAT)</b> <span style="float: right;">Manfaat &gt;&gt;&gt; Risiko</span>		<b>TINGKAT A</b>	
<b>Ungkapan yang disarankan untuk menulis rekomendasi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disarankan</li> <li>• Diindikasikan/bermanfaat/efektif/menguntungkan</li> <li>• Harus dilakukan/diberikan/lainnya</li> <li>• Frasa Komparatif-Efektivitas†:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Penanganan/strategi A lebih disarankan/diindikasikan dibandingkan penanganan B</li> <li>– Perawatan A harus dipilih daripada perawatan B</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bukti berkualitas tinggi dari beberapa RCT</li> <li>• Meta-analisis RCT berkualitas tinggi</li> <li>• Satu RCT atau lebih, didukung oleh studi register berkualitas tinggi</li> </ul>	
<b>KELAS 2a (MENENGAH)</b> <span style="float: right;">Manfaat &gt;&gt; Risiko</span>		<b>TINGKAT B-R</b> <span style="float: right;">(Acak)</span>	
<b>Ungkapan yang disarankan untuk menulis rekomendasi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diperbolehkan</li> <li>• Dapat bermanfaat/efektif/menguntungkan</li> <li>• Frasa Komparatif-Efektivitas†:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Perawatan/strategi A mungkin lebih disarankan/diindikasikan dibandingkan perawatan B</li> <li>– Perawatan A lebih diperbolehkan daripada perawatan B</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bukti berkualitas menengah‡ dari 1 RCT atau lebih</li> <li>• Meta-analisis RCT berkualitas sedang</li> </ul>	
<b>KELAS 2b (LEMAH)</b> <span style="float: right;">Manfaat ≥ Risiko</span>		<b>TINGKAT B-NR</b> <span style="float: right;">(Tidak Acak)</span>	
<b>Ungkapan yang disarankan untuk menulis rekomendasi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mungkin diperbolehkan</li> <li>• Dapat dipertimbangkan</li> <li>• Manfaat/efektivitas tidak diketahui/tidak jelas/diragukan atau tidak ditetapkan dengan baik</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bukti berkualitas menengah‡ dari 1 atau lebih studi tidak acak, studi observasional, atau studi catatan yang didesain dan dieksekusi dengan baik</li> <li>• Meta-analisis studi tersebut</li> </ul>	
<b>KELAS 3: Tidak Ada Manfaat (SEDANG)</b> <span style="float: right;">Manfaat = Risiko</span> (Umumnya, hanya penggunaan LOE A atau B)		<b>TINGKAT C-LD</b> <span style="float: right;">(Data Terbatas)</span>	
<b>Ungkapan yang disarankan untuk menulis rekomendasi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak disarankan</li> <li>• Tidak diindikasikan/bermanfaat/efektif/menguntungkan</li> <li>• Tidak boleh dilakukan/diberikan/lainnya</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studi pengamatan atau register acak maupun tidak acak dengan batasan rancangan atau pelaksanaan</li> <li>• Meta-analisis studi tersebut</li> <li>• Penelitian fisiologis atau studi mekanistik pada subjek manusia</li> </ul>	
<b>Kelas 3: Berbahaya (KUAT)</b> <span style="float: right;">Risiko &gt; Manfaat</span>		<b>TINGKAT C-EO</b> <span style="float: right;">(Pendapat Ahli)</span>	
<b>Ungkapan yang disarankan untuk menulis rekomendasi:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Berpotensi membahayakan</li> <li>• Membahayakan</li> <li>• Berkaitan dengan tingginya morbiditas/kematian</li> <li>• Tidak boleh dilakukan/diberikan/lainnya</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kesepakatan pendapat ahli berdasarkan pengalaman klinis</li> </ul>	

COR dan LOE ditetapkan secara terpisah (setiap COR dapat dipasangkan dengan LOE mana pun).

Rekomendasi dengan LOE C tidak menunjukkan bahwa rekomendasi tersebut lemah. Banyak pertanyaan klinis penting yang dibahas dalam pedoman yang tidak sesuai dengan uji klinis. Meskipun RCT tidak tersedia, mungkin ada kesepakatan klinis yang sangat jelas bahwa pengujian atau terapi tertentu akan bermanfaat atau efektif.

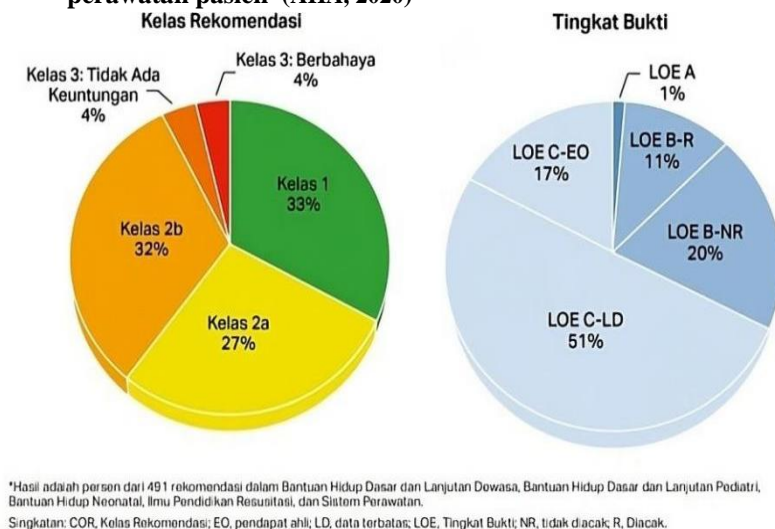
\* Hasil atau perolehan intervensi harus ditetapkan (penyempurnaan hasil klinis, peningkatan akurasi diagnostik, atau informasi prognosis berbahaya).

† Untuk rekomendasi perbandingan efektivitas (COR 1 dan 2a; LOE A dan B saja), studi yang mendukung penggunaan kata kerja perbandingan harus menyertakan perbandingan perawatan langsung atau strategi yang sedang dievaluasi.

‡ Metode dalam menilai kualitas sedang berevolusi, termasuk penerapan dari alat penilaian bukti yang dijadikan standar, digunakan secara luas, dan idealnya divalidasi; dan untuk tinjauan sistematis, yaitu penyatuan Komite Peninjau Bukti.

COR, Class of Recommendation (Kelas Rekomendasi); EO, Expert Opinion (Pendapat Ahli); LD, Limited Data (Data Terbatas); LOE, Level of Evidence (Tingkat Bukti); NR, Nonrandomized (Tidak Acak); R, Randomized (Acak); dan RCT, Randomized Controlled Trial (Uji Acak Terkendali).

**Gambar 3. Menerapkan kelas rekomendasi dan tingkat bukti pada strategi klinis, intervensi, perawatan, atau pengujian diagnostik dalam perawatan pasien (AHA, 2020)**



**Gambar 4. Distribusi COR dan LOE dalam persen dari 491 total rekomendasi pada 2020 AHA Guidelines for CPR and ECC (AHA, 2020)**

Terapi medis seperti yang direkomendasikan oleh pedoman Masyarakat Kardiologi Eropa tahun 2021 sebagai berikut :

**8.1 Kelas obat I: Penghambat enzim pengubah angiotensin/ penghambat reseptor angiotensin (neprilysin) (ACE/ARB/ARNI).** Inhibitor enzim pengubah angiotensin (ACEI) berdasarkan uji coba seperti CONSENSUS dan SOLVD-Treatment terbukti secara kuat mengurangi mortalitas dan morbiditas pada HFrEF. Sejak tahun 1997, ACEI direkomendasikan untuk pengobatan HFrEF. Uji coba tambahan VAL-HeFT dan CHARM awalnya mempertimbangkan efek tambahan ARB di atas ACEI. Uji coba alternatif CHARM kemudian menemukan bahwa ARB merupakan alternatif yang baik pada pasien yang tidak toleran terhadap ACEI. Dalam hal dosis-respons ACEI/ARB, meta-analisis menunjukkan sedikit penurunan mortalitas yang mendukung dosis yang lebih tinggi, meskipun tidak ada perbedaan dalam tingkat rawat inap yang diamati. Uji coba PARADIGM-HF menemukan bahwa ARNI dapat mengurangi mortalitas dan tingkat rawat inap, sehingga direkomendasikan dibandingkan ACEI untuk pasien HFrEF (Malgie J., *et al.*, 2023).

Obat-obatan golongan ACEI (*Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*) seperti lisinopril, enalapril, captopril, dan ramipril memiliki hubungan yang erat dengan gagal jantung. Pada pasien gagal jantung, sistem renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) seringkali aktif secara berlebihan, yang menyebabkan peningkatan tekanan darah dan beban kerja jantung. Dengan menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, ACEI dapat membantu menurunkan tekanan darah, mengurangi beban kerja jantung, dan meningkatkan fungsi jantung (Yancy *et al.*, 2017).

ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) adalah jenis obat yang digunakan untuk mengobati gagal jantung dan hipertensi. ARB bekerja dengan cara memblokir reseptor angiotensin II, sehingga menghambat efek vasokonstriktor dan aldosteron yang dihasilkan oleh angiotensin II, sehingga dapat menurunkan tekanan darah, mengurangi beban kerja jantung, dan meningkatkan fungsi jantung pada pasien gagal jantung (Yancy *et al.*, 2017).

ARNI (*Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor*) adalah jenis obat yang digunakan untuk mengobati gagal jantung. ARNI bekerja dengan cara memblokir reseptor angiotensin II dan menghambat enzim neprilysin, sehingga meningkatkan kadar peptida natriuretik yang

memiliki efek vasodilatasi dan diuretik, sehingga dapat menurunkan tekanan darah, mengurangi beban kerja jantung, dan meningkatkan fungsi jantung pada pasien gagal jantung (Yancy *et al.*, 2017).

Uji coba PIONEER menyatakan bahwa ARNI dapat digunakan sebagai terapi *de novo* (terapi awal) pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi  $\leq 40\%$  yang mengalami perawatan karena gagal jantung akut. Pada kasus ini, ARNI terbukti lebih efektif dibandingkan valsartan dalam menurunkan NT-proBNP dan memperbaiki remodeling vertikal kiri (PERKI, 2023).

ARNI diindikasikan untuk pasien yang mengalami gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri  $\leq 40\%$ , baik dengan maupun tanpa gejala gagal jantung. Obat ini dapat digunakan pada pasien HFrEF yang dirawat karena gagal jantung akut, serta sebagai terapi pengganti bagi pasien HFrEF yang sebelumnya telah mendapatkan dosis optimal ACEI atau ARB namun tetap menunjukkan tanda dan gejala gagal jantung (PERKI, 2023).

Dosis ARNI yang disarankan adalah 50 mg (dua kali sehari) dan dapat ditingkatkan hingga 200 mg (dua kali sehari). Jika pasien sebelumnya menggunakan ACEI, pengobatan harus dihentikan selama minimal 36 jam sebelum memulai ARNI. Namun, jika pasien sebelumnya menggunakan ARB, ARNI dapat langsung diberikan sebagai pengganti ARB (PNPK, 2021).

Penggunaan ARNI bisa diterapkan sejak dini pada pasien HFrEF yang sedang dirawat di RS, dengan memperhatikan hasil pemeriksaan fungsi ginjal dan kadar elektrolit dalam serum. Penyesuaian dosis dan pengoptimalan hingga dosis yang tepat atau dosis yang dapat diterima dari obat ARNI bisa dilakukan secara teratur selama perawatan di RS maupun saat rawat jalan. Penyesuaian dosis selama perawatan di RS dapat dilakukan dengan lebih cepat dengan mempertimbangkan kondisi klinis pasien, tekanan darah, evaluasi fungsi ginjal, dan tingkat kalium dalam serum (PERKI, 2023).

Fungsi ginjal serta kadar elektrolit dalam serum bisa dinilai dalam waktu 1-2 minggu setelah memulai terapi ARNI, dan selanjutnya dapat diperiksa lagi setiap 3 hingga 6 bulan setelah pemberian dosis ARNI yang optimal (PERKI, 2023).

**Tabel 5. Dosis penggunaan ACEI, ARB, ARNI untuk gagal jantung**

Nama obat generik	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
<b>ACEI</b>		
Captopril	6.25 (3 kali sehari)	50 - 100 (3 kali sehari)
Enalapril	10 - 20 (2kali sehari)	10 - 20 (2kali sehari)
Lisinopril	2.5 - 5 (1 kali sehari)	20 - 40 (1 kali sehari)
Ramipril	2.5 (1 kali sehari)	5 (2 kali sehari)
Perindopril	2 (1 kali sehari)	8 (1 kali sehari)
<b>ARB</b>		
Candesartan	4-8 (1 kali sehari)	32 (1 kali sehari)
Valsartan	40 (2 kali sehari)	160 (2 kali sehari)
<b>ARNI</b>		
Sacubitril-Valsartan	50 (2 kali sehari)	200 (2 kali sehari)

(Sumber : PERKI, 2023)

**8.2 Kelas obat II: *beta-blocker* (BB).** Saat pergantian abad, BB ditambahkan di atas ACEI sebagai kelas obat kedua untuk HFrEF. Uji coba CIBIS-II, MERIT-HF, dan COPENICUS semuanya menunjukkan BB secara signifikan mengurangi mortalitas karena semua penyebab. Namun, dosis target hanya tercapai oleh 2/3 pasien dalam dua studi terakhir, dengan tidak ada studi yang melaporkan alasan tidak tercapainya dosis target. Kemudian, uji coba SENIORS menunjukkan manfaat yang sama pada pasien lanjut usia (usia>70). Uji coba MOCHA melaporkan efek dosis-respons karvedilol dalam hal perbaikan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF), bersamaan dengan penurunan mortalitas dan tingkat rawat inap. Meskipun efek signifikan pada kelas NYHA tidak ditemukan, peningkatan dosis *beta-blocker* saat ini dianjurkan untuk meningkatkan tingkat kelangsungan hidup (Malgie J., *et al.*, 2023).

*Beta bloker* adalah jenis obat yang digunakan untuk mengobati gagal jantung, hipertensi, dan beberapa kondisi lainnya. *Beta bloker* bekerja dengan cara memblokir reseptor beta-adrenergik pada jantung, sehingga mengurangi denyut jantung, tekanan darah, dan beban kerja jantung, serta meningkatkan fungsi jantung pada pasien gagal jantung (Yancy *et al.*, 2017).

**Tabel 6. Dosis penggunaan BB untuk gagal jantung**

Nama obat generik	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Bisoprolol	1.25 (1 kali sehari)	10 (1 kali sehari)
karvedilol	3.125 (2 kali sehari)	25 (2 kali sehari)
Metoprolol	12.5-25 (1 kali sehari)	200 (1 kali sehari)
Nebivolol	1.25 (1 kali sehari)	10 (1 kali sehari)

(Sumber : PERKI, 2023)

**8.3 Kelas obat III: antagonis reseptor mineralokortikoid (MRA).** Pengujian RALES dan EMPHASIS-HF menunjukkan bahwa penambahan MRA sebagai obat kelas ketiga untuk HFrEF efektif dalam mencegah efek aldosteron. Dibandingkan dengan ACEI, MRA terbukti lebih efektif dalam mengikat reseptor mineralokortikoid karena ACEI tidak mampu menghambat produksi aldosteron. Studi awal RALES menemukan bahwa spironolakton secara signifikan mengurangi angka kematian dan tingkat rawat inap pada pasien NYHA kelas III/IV. Dosis 12,5 hingga 25 mg spironolakton bersama dengan ACEI direkomendasikan, dengan dosis awal 25 mg per hari. Uji coba EMPHASIS-HF juga menunjukkan manfaat serupa pada pasien NYHA kelas II. Peningkatan dosis hingga 50 mg disarankan jika gejala terus berlanjut tanpa hiperkalemia. Meskipun data dosis-respons untuk MRA >25 mg per hari masih terbatas, pedoman ESC HF 2021 merekomendasikan peningkatan dosis spironolakton dan eplerenone hingga 50 mg (Malgie J., *et al.*, 2023).

MRA (*Mineralocorticoid Receptor Antagonist*) adalah jenis obat yang digunakan untuk mengobati gagal jantung dan hipertensi. MRA bekerja dengan cara memblokir reseptor mineralokortikoid, sehingga mengurangi efek aldosteron yang menyebabkan retensi natrium dan air, serta meningkatkan tekanan darah. Dengan demikian, MRA dapat membantu mengurangi gejala gagal jantung, seperti sesak napas dan pembengkakan, serta meningkatkan fungsi jantung (Yancy *et al.*, 2017).

**Tabel 7. Dosis penggunaan MRA untuk gagal jantung**

Nama obat generik	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Spironolakton	25 (1 kali sehari)	50-100 (1 kali sehari)
Eplerenon	25 (1 kali sehari)	50 (1 kali sehari)

(Sumber : PERKI, 2023)

**8.4 Kelas obat IV: Inhibitor SGLT2.** Kelas obat terbaru yang keempat adalah SGLT2i (*Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor*). Uji coba DAPA-HF menunjukkan penurunan angka kematian karena segala penyebab dan penurunan kejadian gagal jantung yang memburuk, yang menguntungkan kelompok dapagliflozin. Perlu diperhatikan, kurang dari 11% pasien menjalani terapi ARNI, namun tingkat resep ACEI/ARB tinggi. Setahun kemudian, uji coba EMPEROR-Reduced menemukan bahwa empagliflozin secara signifikan mengurangi kematian akibat gagal jantung yang memburuk. Tingkat resep ARNI sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan uji coba

DAPA HF, sekitar 20% untuk kedua kelompok. Meta-analisis dari kedua uji coba telah menunjukkan penurunan 13% dalam angka kematian karena segala penyebab dan penurunan 25% dalam titik akhir gabungan rawat inap gagal jantung berulang atau kematian kardiovaskular. SGLT2i tidak memerlukan penyesuaian dosis lebih lanjut karena dosis awal setara dengan dosis target yang digunakan dalam uji coba terkontrol acak (RCT) (Malgie J., *et al.*, 2023). SGLT2i (*Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor*) adalah obat yang digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2 dan gagal jantung. SGLT2i bekerja dengan memblokir reabsorpsi glukosa di ginjal, menurunkan kadar glukosa darah, dan mengurangi beban kerja jantung (Yancy *et al.*, 2017).

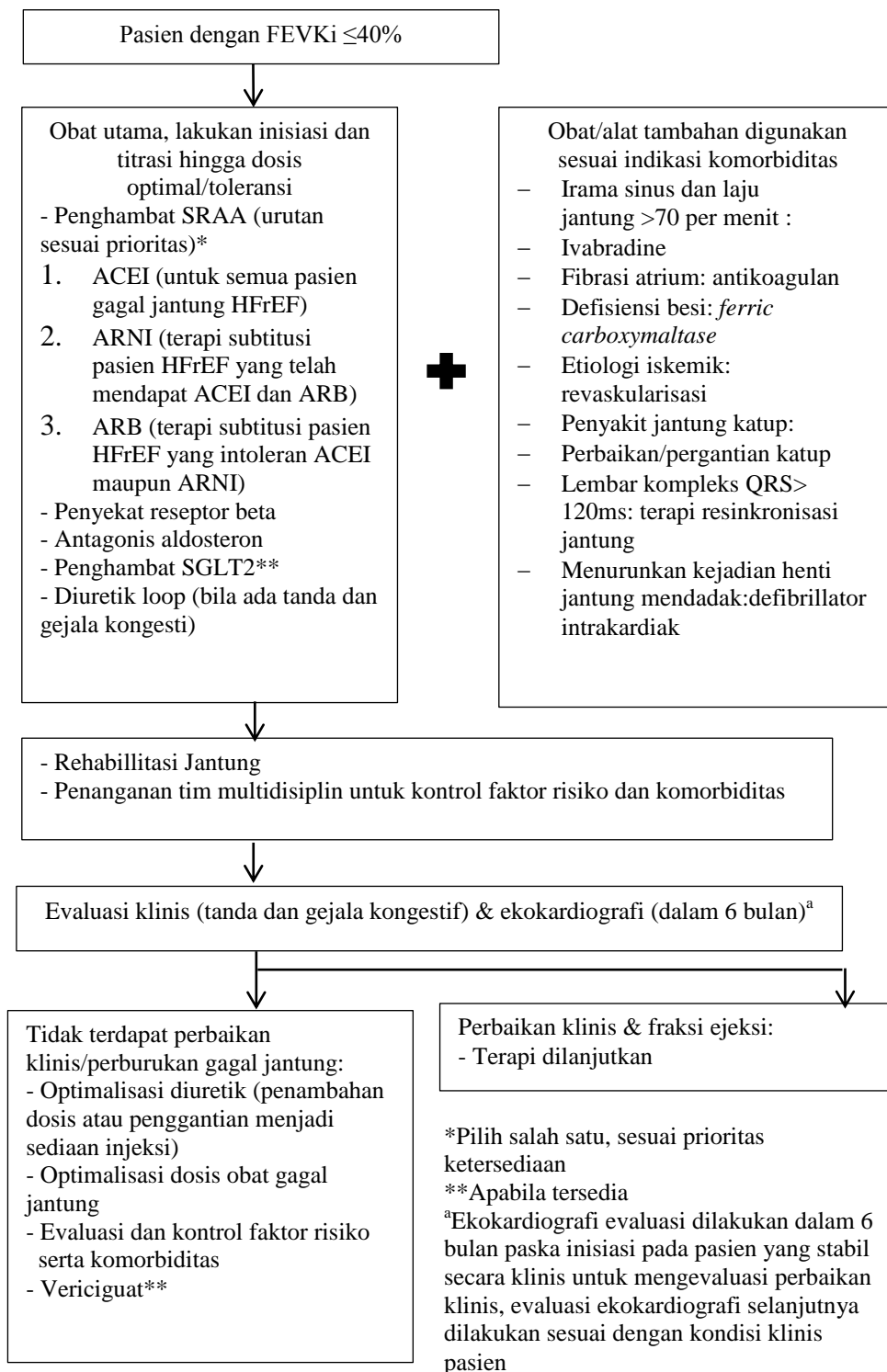
**Tabel 8. Dosis penggunaan MRA untuk gagal jantung**

<b>Nama obat generik</b>	<b>Dosis awal (mg)</b>	<b>Dosis target (mg)</b>
Dapagliflozin	10mg (1 kali sehari)	10mg (1 kali sehari)
Empagliflozin	10mg (1 kali sehari)	10mg (1 kali sehari)

(Sumber : PERKI, 2023)



### 8.5 Algoritma terapi gagal jantung.



**Gambar 5. Algoritma tatalaksana HFrEF (PERKI, 2023)**

## **B. Ketepatan Pemilihan Obat dan Dosis**

### **1. Ketepatan pemilihan obat**

Ketepatan pemilihan obat sangat penting untuk mengoptimalkan efektivitas pengobatan dan mengurangi risiko efek samping. Penelitian menunjukkan bahwa ketepatan pemilihan obat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti diagnosis yang tepat, riwayat kesehatan pasien, kondisi kesehatan pasien saat ini, dan interaksi obat-obatan (Katzung & Trevor, 2020; Goodman & Gilman, 2020). Oleh karena itu, dokter harus mempertimbangkan faktor-faktor tersebut untuk memastikan ketepatan pemilihan obat yang tepat untuk pasien (Brunton & Chabner, 2020).

### **2. Ketepatan dosis**

Ketepatan dosis adalah penggunaan jumlah obat yang tepat dan sesuai dengan kebutuhan individu pasien, untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan tanpa menyebabkan efek samping yang berbahaya (Katzung & Trevor, 2020, p. 35). Hal ini melibatkan pertimbangan faktor-faktor seperti berat badan, usia, jenis kelamin, fungsi ginjal dan hati, serta kondisi kesehatan pasien (WHO, 2019).

## **C. Nilai EF dan Serangan Jantung Berulang**

Fraksi ejeksi (*Ejection Fraction/EF*) adalah persentase volume darah yang dipompa keluar dari ventrikel kiri setiap kali jantung berkontraksi. Nilai EF normal berkisar antara 50–70%, sementara nilai  $\leq 40\%$  menunjukkan adanya disfungsi sistolik berat dan masuk dalam kategori *Heart Failure with Reduced Ejection Fraction* (HFrEF) (Yancy *et al.*, 2017). Pasien dengan EF rendah memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami *remodelling* jantung, penurunan perfusi organ, dan kejadian kardiovaskular berulang.

Kejadian serangan jantung berulang, yang didefinisikan sebagai episode *acute myocardial infarction* (AMI) baru yang terjadi  $\geq 28$  hari setelah infark miokard sebelumnya, sebagaimana dijelaskan dalam *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* (Thygesen *et al.*, 2018). Diagnosis infark ulang ditegakkan berdasarkan peningkatan atau penurunan biomarker jantung, terutama troponin, yang disertai dengan bukti iskemia seperti nyeri dada, perubahan EKG baru, atau hasil pencitraan jantung yang menunjukkan kerusakan miokard baru. Kejadian serangan jantung berulang umumnya berkaitan dengan ketidakstabilan hemodinamik, progresivitas penyakit jantung, atau ketidakefektifan terapi sebelumnya.

Pasien dengan fraksi ejeksi (EF) rendah ( $\leq 40\%$ ) lebih rentan mengalami serangan jantung berulang, karena kemampuan pompa jantung yang menurun menyebabkan gangguan suplai oksigen ke jaringan miokard yang masih vital. Studi prospektif dari *Korea Acute Myocardial Infarction Registry*–NIH (KAMIR-NIH) menunjukkan bahwa pasien pasca-infark dengan EF rendah memiliki insiden MACE (*major adverse cardiac events*) yang jauh lebih tinggi, termasuk infark ulang dan rawat inap karena gagal jantung (Lee *et al.*, 2024).

Selain itu, studi retrospektif oleh You *et al.* (2024) menegaskan bahwa penurunan EF merupakan prediktor independen untuk terjadinya serangan jantung berulang, dan pasien dengan EF  $\geq 50\%$  memiliki risiko komplikasi yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan pasien dengan EF  $< 40\%$ . Dengan demikian, nilai EF yang rendah bukan hanya penanda gangguan fungsi ventrikel, tetapi juga indikator kuat untuk prognosis jangka panjang, termasuk risiko serangan jantung ulang. Intervensi farmakologis seperti ARNI ditujukan untuk memperbaiki EF dan mengurangi beban kerja jantung, sehingga dapat menurunkan risiko serangan ulang.

*Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor* (ARNI) seperti sacubitril/valsartan bekerja dengan menghambat *neprilysin* dan reseptor angiotensin II tipe 1. Efeknya meliputi vasodilatasi, natriuresis, dan penurunan beban volume, yang pada akhirnya memperbaiki fungsi ventrikel kiri dan meningkatkan EF. Studi PARADIGM-HF menunjukkan bahwa penggunaan ARNI dapat menurunkan angka rawat inap dan mortalitas akibat gagal jantung, serta mengurangi kejadian serangan jantung berulang (McMurray *et al.*, 2014).

Terkait usia dan jenis kelamin, beberapa studi menunjukkan bahwa meskipun pasien usia lanjut memiliki prevalensi lebih tinggi terhadap HFrEF, respons terhadap ARNI tidak berbeda signifikan dengan kelompok usia muda bila dikontrol berdasarkan komorbid (Martens *et al.*, 2021). Sementara itu, jenis kelamin juga tidak secara konsisten memengaruhi perubahan EF atau angka kejadian serangan jantung ulang, walaupun perempuan cenderung memiliki EF lebih tinggi namun sering mengalami gejala yang lebih berat (Shah *et al.*, 2020).

#### D. Landasan Teori

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi di negara maju maupun negara berkembang seperti Indonesia. Prevalensi gagal jantung pada negara-negara Asia pada umumnya serupa dengan angka yang dilaporkan negara Eropa (1-3%), namun angka prevalensi Indonesia dilaporkan  $\geq 5\%$  (PERKI, 2023). Gagal jantung juga dapat disebabkan oleh penurunan kontraktilitas, sehingga menyebabkan terjadinya penurunan nilai EF hingga  $\leq 40\%$  dan hal itu ditandai dengan ventrikel kiri berkontraksi dengan tidak baik (Amelya F.*et al.*, 2023).

Pola pengobatan pasien gagal jantung disesuaikan dengan nilai ejeksi fraksi. Pengobatan gagal jantung berat (EF  $\leq 40\%$ ) melibatkan kombinasi obat-obatan seperti *Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor* (ARNI) golongan sacubitril/valsartan, *beta-blocker*, ACEI/ARB, dan diuretik (McMurray *et al.*, 2014). Untuk EF 41-50%, ditambahkan *Mineralocorticoid Receptor Antagonist* (MRA) dan ARNI jika diperlukan (McMurray *et al.*, 2014). Sementara itu, untuk gagal jantung ringan (EF  $\geq 51\%$ ), fokus pada pengelolaan faktor risiko dan penggunaan *beta-blocker* serta ACEI/ARB jika diperlukan (Yancy *et al.*, 2020).

Studi PARAMETER (2019) yang menunjukkan perbaikan fraksi ejeksi ventrikel kiri sebesar 3,2% pada pasien yang menggunakan sacubitril/valsartan sehingga dapat meningkatkan fungsi ventrikel kiri dan mengurangi gejala gagal jantung (Solomon *et al.*, 2019). Studi PIONEER-HF menunjukkan bahwa penggunaan ARNI selama 24-48 jam dapat meningkatkan nilai *Ejection Fraction* (EF) sebesar 4,4% ( $p < 0,001$ ) pada pasien gagal jantung dengan EF rendah (Velazquez *et al.*, 2019).

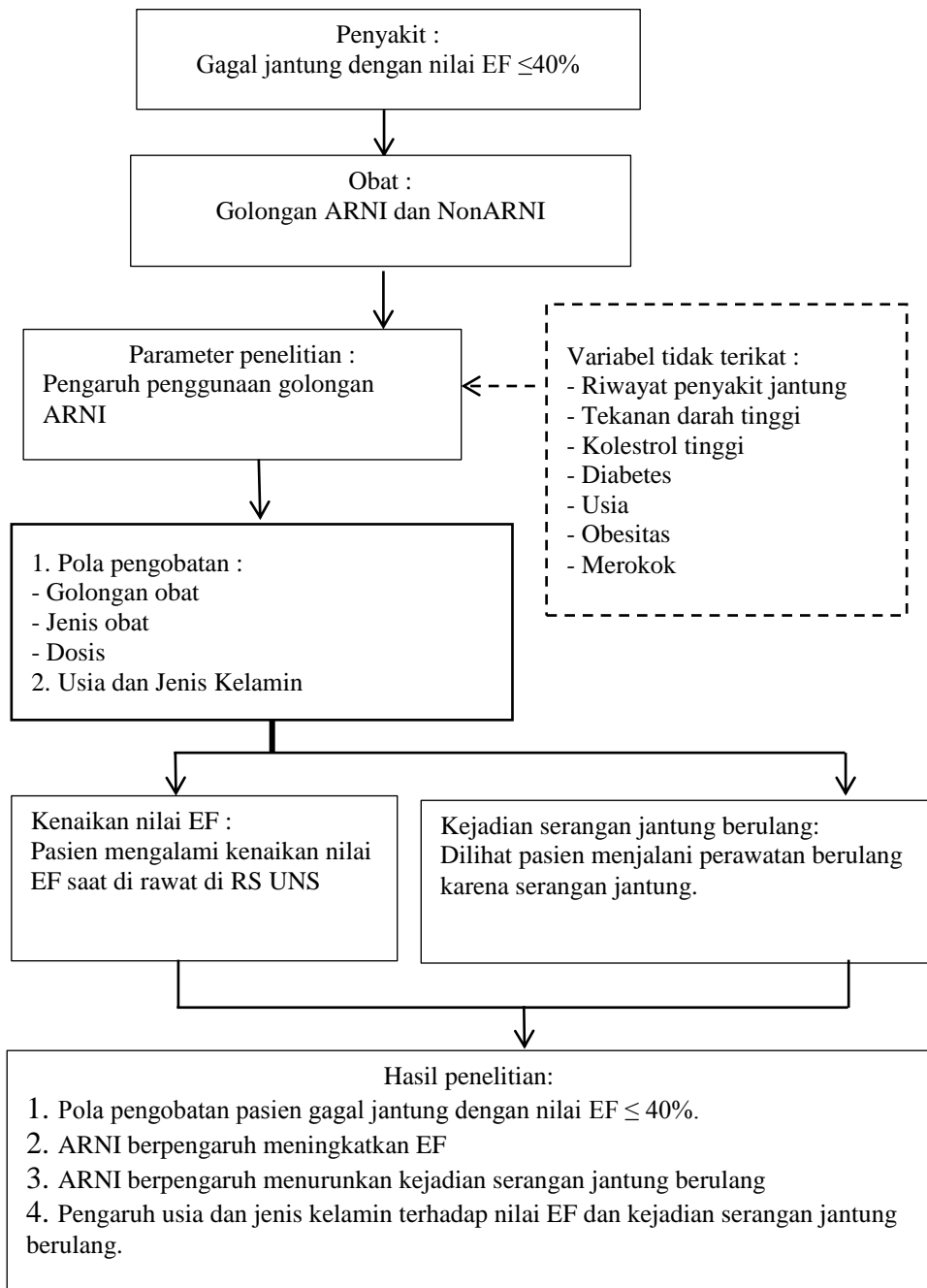
Penelitian PARADIGM-HF (2014) dan PARAMETER (2019) menunjukkan bahwa penggunaan ARNI sacubitril/valsartan memiliki efek positif pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi  $< 40\%$ . Secara spesifik dapat mengurangi mortalitas dan morbiditas pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi  $< 40\%$ . Studi ini melibatkan 8.442 pasien dan menemukan bahwa ARNI mengurangi risiko kematian akibat gagal jantung sebesar 20% (HR 0,80; 95% CI 0,71-0,89;  $P < 0,001$ ) dan rawat inap akibat gagal jantung sebesar 21% (HR 0,79; 95% CI 0,71-0,89;  $P < 0,001$ ) dibandingkan dengan enalapril (McMurray *et al.*, 2014).

Usia lanjut memiliki prevalensi lebih tinggi terhadap HFrEF, namun respons terhadap ARNI tidak berbeda signifikan dibanding usia muda jika dikontrol berdasarkan komorbid (Martens *et al.*, 2021). Jenis kelamin juga tidak konsisten memengaruhi perubahan EF atau kejadian serangan jantung berulang, meskipun perempuan umumnya memiliki EF lebih tinggi namun gejalanya lebih berat (Shah *et al.*, 2020).

ARNI bisa menjadi alternatif pengganti ACEI pada pasien HFrEF untuk mengurangi risiko efek samping seperti gangguan fungsi ginjal, hiperkalemia, hipotensi, batuk, dan angioedema. ARNI menggabungkan penghambatan sistem *renin-angiotensin* dan neprilysin, sehingga dapat memberikan manfaat tambahan dalam mengurangi gejala HFrEF dan memperbaiki prognosis dengan risiko efek samping yang lebih rendah dibandingkan ACEI, terutama batuk dan angioedema. Ini menjadikannya pilihan lebih aman bagi pasien dengan risiko efek samping ACEI, seperti gangguan ginjal atau hiperkalemia (PERKI, 2023).

Menurut data rekam medik RS UNS jumlah pasien rawat inap menderita gagal jantung dengan nilai EF  $\leq 40\%$  pada tahun 2024 sebanyak 108 pasien. Pada formularium RS UNS penggunaan obat ARNI sebagai obat kardiovaskular digunakan sacubitril-valsartan tablet salut selaput dengan dosis 48,6/51,4 mg (Uperio tablet 100 mg) atau sacubitril-valsartan tablet salut selaput dengan dosis 97,2/102,8 mg (Uperio tablet 200 mg) tergantung dengan tingkat keparahan pengakit gagal jantung yang di derita pasien.

### E. Kerangka konsep



**Gambar 6. Kerangka konsep penelitian**

### **F. Keterangan Empirik**

Berdasarkan landasan teori tersebut, maka dapat disusun keterangan empirik dari penelitian sebagai berikut :

1. Pola pengobatan pasien gagal jantung yang terdapat di RS UNS lebih banyak menggunakan golongan ARNI.
2. Golongan ARNI lebih berpengaruh dalam memperbaiki nilai EF pada pasien gagal jantung dengan nilai fraksi ejeksi  $\leq 40\%$ .
3. Golongan ARNI lebih berpengaruh dalam mengurangi kejadian serangan jantung berulang pada pasien gagal jantung dengan nilai fraksi ejeksi  $\leq 40\%$ .
4. Usia dan jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap nilai EF dan kejadian serangan jantung berulang.