

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom klinis gagal jantung mengakibatkan penurunan kualitas hidup, intoleransi terhadap aktivitas, seringnya keluar masuk rumah sakit, dan peningkatan angka mortalitas. Semua itu merupakan masalah yang penting pada pasien gagal jantung. Pengobatan yang ideal untuk gagal jantung harus dapat memberikan solusi untuk masalah tersebut. Salah satu strategi pengobatan ideal gagal jantung adalah penggunaan neurohormonal antagonis *Angiotensin Converting Enzyme inhibitor* (ACE inhibitor) untuk memperbaiki fungsi jantung, menghambat perkembangan penyakit, dan meningkatkan angka *survival*.¹

ACE inhibitor pada dosis optimal terbukti menurunkan angka mortalitas dan morbiditas pasien gagal jantung terutama dengan fraksi ejeksi yang menurun.² ACE inhibitor juga dianjurkan pada pasien dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri tanpa gejala untuk menurunkan risiko progresifitas gagal jantung, rawat inap dan kematian akibat gagal jantung. Panduan klinis berdasar bukti yang terkini dari *European Society of Cardiology* (ESC) merekomendasikan untuk mengobati pasien gagal jantung dengan ACE-inhibitor, atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) ketika ACE inhibitor tidak dapat ditoleransi.^{2,3}

Terapi medis optimal pada pasien gagal jantung merupakan pemberian obat-obatan yang direkomendasikan dengan dosis tertinggi yang dapat ditoleransi.⁴ ACE-inhibitor seharusnya diupitirasi sampai dosis optimal untuk mencapai penghambatan yang memadai dari sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS).² Dalam praktek sehari-hari, upitirasi sampai mencapai dosis

optimal seringkali merupakan tantangan karena efek samping obat dan adanya penyakit penyerta, terutama pada orang tua dengan polifarmasi dan beberapa komorbid. Hanya sepertiga dari pasien dengan gagal jantung kongestif yang menerima dosis optimal, meskipun tolerabilitas yang baik dari dosis optimal mencapai 80% dari uji klinis.⁴ Ada bukti bahwa dalam praktik klinis mayoritas pasien menerima dosis suboptimal dari ACE inhibitor.² Gagal ginjal adalah keterbatasan utama untuk up-titrasi ACE inhibitor, selain itu juga adanya hipotensi, gangguan elektrolit, dan tingkat kepatuhan yang rendah.^{3,4}

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang tersebut kami merumuskan masalah sebagai berikut:
Apakah pemberian ACE inhibitor dosis optimal mampu menurunkan angka mortalitas dan rehospitalisasi pada pasien gagal jantung yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai luaran klinis pemberian ACE inhibitor dosis optimal pada pasien gagal jantung yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai penurunan angka mortalitas pasien gagal jantung yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang yang diterapi dengan ACE inhibitor dosis optimal.

2. Menilai penurunan angka rehospitalisasi pasien gagal jantung yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang periode yang diterapi dengan ACE inhibitor dosis optimal.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat praktis

1. Mengetahui pentingnya pemberian ACE inhibitor dosis optimal terhadap mortalitas dan rehospitalisasi pasien gagal jantung di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.
2. Mengetahui proporsi pasien gagal jantung yang belum mendapatkan terapi ACE inhibitor dosis optimal di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.
3. Membantu rumah sakit dalam kebijakan penyediaan obat

1.4.2 Manfaat Akademis

1. Mendapatkan hasil penelitian yang berkualitas sehingga dapat dipublikasikan secara nasional dan internasional.
2. Dapat menjadi bahan referensi bagi peneliti lain yang melakukan kajian mengenai ACE inhibitor dan gagal jantung

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gagal Jantung

2.1.1 Definisi

Gagal jantung adalah sindroma klinis yang ditandai dengan gejala khas (misalnya sesak napas, bengkak pergelangan kaki dan kelelahan) yang mungkin disertai dengan tanda-tanda (misalnya peningkatan tekanan vena jugularis, ronkhi pada paru dan edema perifer) yang disebabkan oleh kelainan struktur dan / atau fungsional jantung yang mengakibatkan penurunan curah jantung dan / atau peningkatan tekanan intrakardiak saat istirahat atau selama stres.^{2,5}

Definisi gagal jantung saat ini terbatas pada tahap dimana gejala klinis tampak jelas. Sebelum gejala klinis tampak jelas, pasien dapat datang dengan adanya gejala kelainan struktural atau fungsional (disfungsi sistolik atau diastolik ventrikel kiri), yang merupakan prekursor dari gagal jantung. Pengenalan dari prekursor merupakan hal yang penting karena terkait dengan luaran yang buruk, dan dimulainya pengobatan pada tahap prekursor dapat mengurangi angka kematian pada pasien dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri yang asimtomatik.²

2.1.2 Terminologi dan Klasifikasi

Terminologi utama yang digunakan untuk mendeskripsikan gagal jantung adalah riwayat penyakit dan berbasis pada pengukuran fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi). Gagal jantung meliputi spektrum yang luas, dari pasien dengan FEVKi normal [FEVKi \geq 50%; *Heart failure with preserve ejection fraction* (HFpEF)], pasien yang mengalami penurunan FEVKi [FEVKi < 40%; *Heart failure with*

reduced ejection fraction (HFrEF)]. Pasien dengan FEVKi di kisaran 40-49% termasuk dalam area abu-abu, yang sekarang di definisikan sebagai *Heart failure with mid range ejection fraction* (HFmrEF) (Tabel 1).^{2,5} Pembagian pasien gagal jantung berdasarkan FEVKi penting disebabkan perbedaan etiologi yang mendasari, demografi, komorbid dan respon terhadap terapi.⁶ Terutama pada pasien gagal jantung dengan FEVKi menurun (HFrEF), terapi dapat menunjukkan penurunan morbiditas dan mortalitas.²

Tabel 1. Definisi gagal jantung fraksi ejeksi normal (HFpEF), *mid-range* (HFmrEF), dan menurun (HFrEF) ²

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF ≥50%
	3	-	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

Klasifikasi fungsional *New York Heart Association* (NYHA) telah digunakan untuk menggambarkan tingkat keparahan gejala dan intoleransi latihan dari pasien gagal jantung (Tabel 2).

Tabel 2. Klasifikasi fungsional NYHA berdasarkan severitas simptom dan aktivitas fisik ²

Class I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms at rest can be present. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

Namun, keparahan gejala kurang berkorelasi dengan fungsi ventrikel kiri, meskipun ada hubungan yang jelas antara tingkat keparahan gejala dan kelangsungan hidup, pasien dengan gejala-gejala ringan mungkin memiliki peningkatan resiko hospitalisasi dan kematian.^{7,8,9} Kadang-kadang istilah '*advanced heart failure*' digunakan untuk mengkarakterisasi pasien dengan gejala yang berat, serta dekomposisi berulang, dan disfungsi jantung berat. Klasifikasi dari *The American College of Cardiology / American Heart Association* (ACCF/AHA) menggambarkan tahap-tahap perkembangan gagal jantung berdasarkan perubahan struktural dan gejala gagal jantung (Tabel 3).^{2,10} Klasifikasi Killip dapat digunakan untuk menggambarkan tingkat keparahan pasien yang kondisi gagal jantung akut setelah infark miokard.²

Tabel 3. Tahapan gagal jantung berdasarkan klasifikasi ACCF/AHA ^{2,10}

A	At high risk for HF but without structural heart disease or symptoms of HF.
B	Structural heart disease but without signs or symptoms of HF.
C	Structural heart disease with prior or current symptoms of HF.
D	Refractory HF requiring specialized interventions.

Berdasarkan bagian jantung yang mengalami kegagalan, gagal jantung dibedakan menjadi:

1) Gagal jantung kiri

Pada gagal jantung kiri, ventrikel kiri tidak mampu memompa darah ke seluruh tubuh untuk mencukupi kebutuhan metabolik tubuh (*forward failure*), akibatnya terjadi aliran balik darah ke vena pulmonalis yang menyebabkan peningkatan tekanan hidrostatis di vena pulmonalis. Keadaan ini akan menyebabkan perpindahan cairan intravaskuler ke dalam interstisial paru dan menginisiasi edema paru. Pasien mengalami dispnea dan ortopnea akibat dari kongesti paru.¹¹

2) Gagal jantung kanan

Penyebab utama gagal jantung kanan terbanyak adalah adanya gagal jantung kiri. Disfungsi ventrikel kiri akan merambat ke belakang mengenai paru dan pada akhirnya mengenai jantung kanan (*backward failure*). Gagal jantung kanan juga dapat terjadi secara primer seperti stenosis katup pulmonal atau hipertensi pulmonal sekunder akibat tromboembolisme paru sehingga terjadi kongesti vena sistemik.^{11,12}

Gagal jantung dapat dibedakan menjadi gagal jantung akut dan kronik berdasarkan perjalanan klinisnya. Gagal jantung akut didefinisikan sebagai kegagalan fungsi jantung yang terjadi dengan onset gejala yang cepat. Gagal jantung akut dapat terjadi tanpa (*de novo*) atau dengan adanya riwayat gagal jantung sebelumnya (dekompensasi akut dari gagal jantung kronik). Pada gagal jantung akut, disfungsi kardiak dapat terkait dengan disfungsi sistolik maupun diastolik, kelainan irama jantung, ketidaksesuaian antara preload dan afterload. Gagal jantung akut sering mengancam jiwa dan membutuhkan penanganan yang cepat.⁵ Gagal jantung kronik didefinisikan gejala gagal jantung yang menetap, dikatakan stabil bila pasien dengan terapi gagal jantung tidak mengalami perburukan minimal selama 1 bulan. Jika gagal jantung kronik mengalami perburukan disebut dekomposisi, yang dapat terjadi mendadak atau akut yang menyebabkan hospitalisasi dari pasien.⁵

2.1.3 Epidemiologi

Prevalensi gagal jantung sekitar 1-2% dari populasi orang dewasa di negara maju, naik $\geq 10\%$ di kalangan orang > 70 tahun. Pada penduduk > 65 tahun yang datang ke pusat kesehatan primer dengan sesak napas saat aktivitas, satu dari enam akan ditemukan memiliki gagal jantung (terutama HFpEF). Resiko gagal jantung pada penduduk usia 55 tahun adalah 33% pada pria dan 28% pada wanita.^{2,13} Tren data saat ini menunjukkan bahwa insiden hospitalisasi gagal jantung mungkin menurun, lebih banyak pada HFrEF daripada HFpEF. HFpEF dan HFrEF tampaknya memiliki profil epidemiologi dan etiologi yang berbeda. Dibandingkan dengan HFrEF, pasien dengan HFpEF memiliki usia lebih tua, lebih banyak perempuan dan umumnya memiliki riwayat hipertensi dan fibrilasi atrium, sementara riwayat infark miokard lebih sedikit. Karakteristik

pasien dengan HFmrEF terletak di antara karakteristik pasien dengan HFrEF dan HFpEF, tetapi studi lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui karakteristik populasi ini.^{2,14}

Dalam 30 tahun terakhir, perbaikan dalam perawatan dan tatalaksana gagal jantung telah meningkatkan *survival* dan mengurangi tingkat rawat inap pasien dengan HFrEF, meskipun hasilnya sering tetap tidak memuaskan. Data terbaru Eropa (ESC-HF pilot studi) menunjukkan bahwa tingkat kematian 12 bulan untuk pasien gagal jantung rawat-inap dan rawat jalan stabil adalah 17% dan 7%, dan tingkat hospitalisasi dalam 12 bulan adalah 44% dan 32%. Pada pasien dengan gagal jantung (dirawat di rumah sakit dan rawat jalan), sebagian besar kematian disebabkan oleh penyebab kardiovaskular, terutama kematian mendadak dan perburukan gagal jantung. Angka kematian umumnya lebih tinggi pada HFrEF dibandingkan HFpEF. Penyebab hospitalisasi utamanya sering karena penyebab non-kardiovaskular, terutama pada pasien dengan HFpEF. Angka hospitalisasi karena penyebab kardiovaskular tidak berubah dari tahun 2000 hingga 2010, sedangkan penyebab non-kardiovaskular meningkat.²

2.1.4 Etiologi

Etiologi gagal jantung bervariasi antara wilayah di dunia. Tidak ada sistem klasifikasi tunggal yang disepakati untuk etiologi gagal jantung, dengan banyak tumpang tindih antara kategori potensial (Tabel 4). Banyak pasien akan memiliki beberapa patologi berbeda, kardiovaskular dan non-kardiovaskular yang bersinergis dalam menyebabkan gagal jantung. Identifikasi patologi yang beragam harus menjadi bagian dari pemeriksaan diagnostik, sehingga dapat memperoleh metode terapeutik tertentu.²

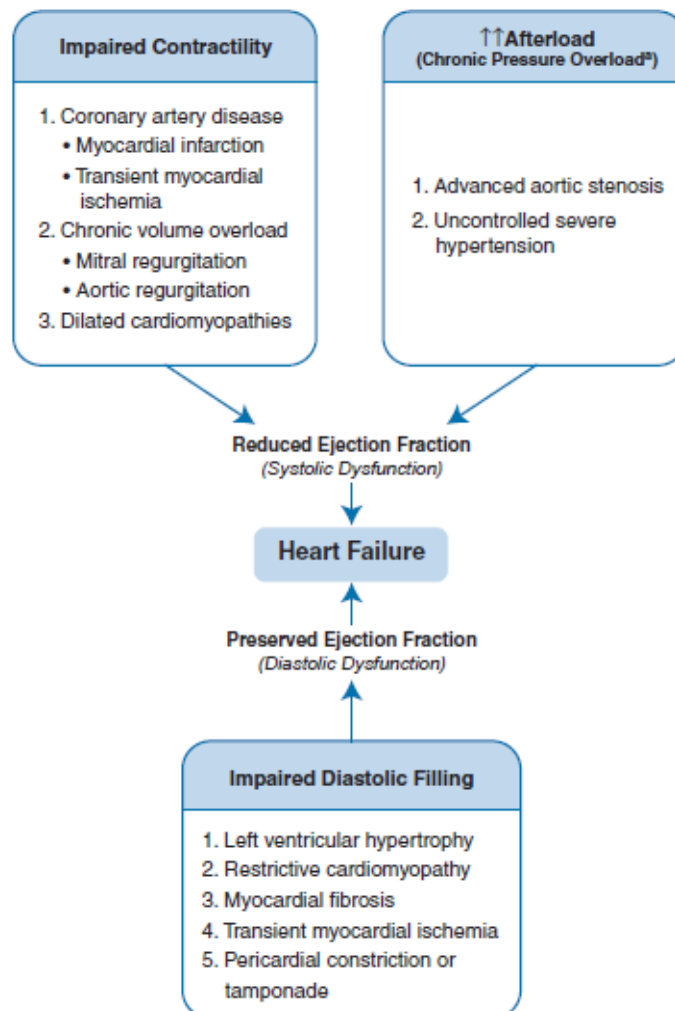
Tabel 4. Etiologi gagal jantung ²

PENYAKIT MIOKARDIUM		
Penyebab	Bentuk Kerusakan	Agen/Zat
Penyakit Jantung Iskemik	Jaringan parut miokard	
	Stunning/Hibernasi miokard	
	Penyakit arteri koroner epikardial	
	Abnormal Mikrosirkulasi koroner	
	Disfungsi endotelial	
Kerusakan Toksik	Penyalahgunaan zat	Alkohol, kokain, amfetamin, steroid anabolik
	Logam berat	Tembaga, besi, timbal, kobalt
	Pengobatan	Obat sitostatik (misalnya anthracyclines), obat imunomodulasi (misalnya interferon antibodi monoklonal seperti trastuzumab, cetuximab), obat antidepresan, antiaritmia, obat antiinflamasi non steroid, anestesi
	Radiasi	
Kerusakan yang dimediasi imun dan inflamasi	Berhubungan dengan infeksi	Bakteri, spirochaetes, jamur, protozoa, parasit (penyakit Chagas), rickettsiae, virus (HIV / AIDS).
	Tidak berhubungan dengan infeksi	Miokarditis limfositik / sel raksasa, penyakit autoimun (misalnya penyakit Graves, artritis rheumatoid, gangguan jaringan ikat, terutama lupus eritematosus sistemik), hipersensitivitas dan miokarditis eosinofilik (Churg-Strauss).
Infiltrasi	Berhubungan dengan keganasan	Infiltrasi dan metastase langsung
	Tidak berhubungan dengan keganasan	Amiloidosis, sarkoidosis, hemokromatosis (zat besi), penyakit penyimpanan glikogen (misalnya penyakit Pompe) Penyakit penyimpanan lysosomal (misalnya penyakit Fabry).
Gangguan metabolik	Hormonal	Penyakit tiroid, penyakit paratiroid, akromegali, defisiensi GH, hiperkortisolemia, penyakit Conn's, Penyakit Addison, diabetes, sindrom metabolik, pheochromocytoma, patologi terkait dengan kehamilan dan peripartum.
	Nutrisional	Defisiensi tiamin, L-carnitin, selenium, besi, fosfat, kalsium, malnutrisi kompleks (misalnya keganasan, AIDS, anoreksia nervosa), obesitas.
Abnormalitas genetik	Beraneka bentuk	HCM, DCM, LV non-kompaksi, ARVC, kardiomiopati restriktif (untuk rinciannya lihat dokumen ahli masing-masing), distrofi otot dan laminopati
KONDISI BEBAN ABNORMAL		
Hipertensi		
Kelainan struktural katup dan miokardium	Didapat	Penyakit katup mitral, aorta, trikuspid dan pulmonal.
	Kongenital	Defek septum atrial dan ventrikel dan lainnya (untuk rinciannya lihat dokumen ahli masing-masing).
Patologi perikardial dan endomiokardial	Perikardial	Perikarditis restriktif Efusi perikardial
	Endomiokardial	HES, EMF, fibroelastosis endokardial
Keadaan output tinggi		Anemia berat, sepsis, tirotoksikosis, penyakit Paget, fistula arteriovena, kehamilan
Overload volume		Gagal ginjal, overload cairan iatrogenik
ARITMIA		
Takiaritmia		Aritmia atrial, ventrikular.
Bradikaritmia		Disfungsi SA node, gangguan konduksi

2.1.5 Patofisiologi

2.1.5.1 Patofisiologi Gagal Jantung Kronik

Gagal jantung kronik dapat timbul akibat gangguan pengosongan ventrikel disebut disfungsi sistolik (gangguan kontraktilitas atau peningkatan afterload). Namun, dapat juga timbul akibat gangguan relaksasi dan pengisian ventrikel disebut disfungsi diastolik, tetapi seringkali kedua kondisi ini akan saling tumpang tindih, dan banyak pasien mengalami disfungsi sistolik dan diastolik (Gambar 1).¹¹



Gambar 1. Keadaan yang menyebabkan gagal jantung kiri melalui penurunan fungsi sistolik atau diastolik¹¹

- **Gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang menurun (HFrEF)**

Pada keadaan disfungsi sistolik terjadi gangguan kontraktilitas atau *pressure overload* (afterload berlebihan). Kontraktilitas bisa terganggu oleh kerusakan miosit, fibrosis, atau gangguan fungsi miosit. *Pressure overload* meningkat karena tingginya resistensi yang melawan aliran darah. Pada gangguan ini, *end systolic volume* (ESV) meningkat karena tersisa lebih banyak darah dalam ventrikel kiri (LV) setelah kontraksi sistolik. Bila dimasukkan rumus *stroke volume* (SV) = *end diastolic volume* (EDV) – *end systolic volume* (ESV), *stroke volume* (SV) akan menurun. Saat diastolik, *venous return* akan menambah sisa darah dalam ventrikel kiri, meningkatkan EDV, tapi karena ESV akan tetap tinggi dalam ventrikel kiri, maka SV akan menurun. Selama diastol, tekanan ventrikel kiri yang tetap tinggi akan disebarkan ke atrium kiri dan vena pulmonal dan kapiler. Pada level >20 mmHg, tekanan tersebut akan mencetuskan transudasi cairan ke interstitial paru, terjadilah kongesti paru.¹¹

- **Gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal (HFpEF)**

Pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal menunjukkan adanya gangguan relaksasi diastolik awal atau kekakuan dinding ventrikel, atau terjadi bersama. Pada kondisi ini, EDV akan menurun karena ventrikel baru akan terisi dalam kondisi tekanan yang lebih tinggi. Tanda yang muncul biasanya berupa kongesti vaskuler, karena tekanan diastolik yang tinggi akan diteruskan ke vena pulmonalis dan vena sistemik.¹¹

- **Gagal jantung kanan**

Ventrikel kanan dan kiri memiliki perbedaan. Ventrikel kanan dindingnya lebih tipis dan lebih *compliant* untuk menampung darah

dengan *pressure* yang rendah dan mengejeksikan melawan resistensi vaskuler paru yang rendah. Tapi bila ada masalah mendadak di paru (emboli paru akut) yang meningkatkan afterload, jantung kanan rentan mengalami gagal jantung. Penyebab utama gagal jantung kanan terbanyak adalah adanya gagal jantung kiri. Disfungsi ventrikel kiri akan merambat ke belakang mengenai paru dan pada akhirnya mengenai jantung kanan. Bila penyebab murni dari paru, disebut *Cor Pulmonale*. Saat jantung kanan gagal, tekanan diastolik yang meningkat ditransmisikan secara retrograde ke vena sistemik. Secara tidak langsung, gagal jantung kanan juga mempengaruhi jantung kiri karena terbatasnya suplai darah ke paru akan menurunkan juga volume darah yang masuk jantung kiri.¹¹

Contoh penyebab gagal jantung kanan:

1. Masalah jantung (gagal jantung kiri, stenosis katup pulmonal, infark ventrikel kanan)
2. Penyakit parenkim paru (COPD, penyakit interstitial paru/sarcoidosis, ARDS, infeksi paru kronis/bronkiektasis)
3. Penyakit vaskuler paru (emboli pulmonal, hipertensi pulmonal primer)

- **Mekanisme kompensasi pada gagal jantung**

Ada tiga mekanisme kompensasi alami tubuh untuk mempertahankan *cardiac output* (CO) dan tekanan darah pada organ-organ vital:¹¹

1. Mekanisme Frank-Starling
2. Perubahan neurohormonal

3. Hipertrofi dan remodeling ventrikel

- **Mekanisme Frank-Starling**

Stroke volume yang menurun akan menyebabkan pengosongan ventrikel yang tidak sempurna, tersisa darah dalam ventrikel. Ini akan menyebabkan peningkatan volume darah saat diastol lebih dari normal, miofiber teregang dan menimbulkan stroke volume yang lebih tinggi di kontraksi selanjutnya. Akan tetapi, pada gagal jantung berat dengan penurunan kontraktilitas, tekanan diastolik akan sangat tinggi, menurunkan kompensasi CO dari pengisian ventrikel. Peningkatan *End diastolic volume* dan *pressure* akan diteruskan ke atas menuju ke atrium kiri, vena dan kapiler paru, menyebabkan kongesti dan edema paru.¹¹

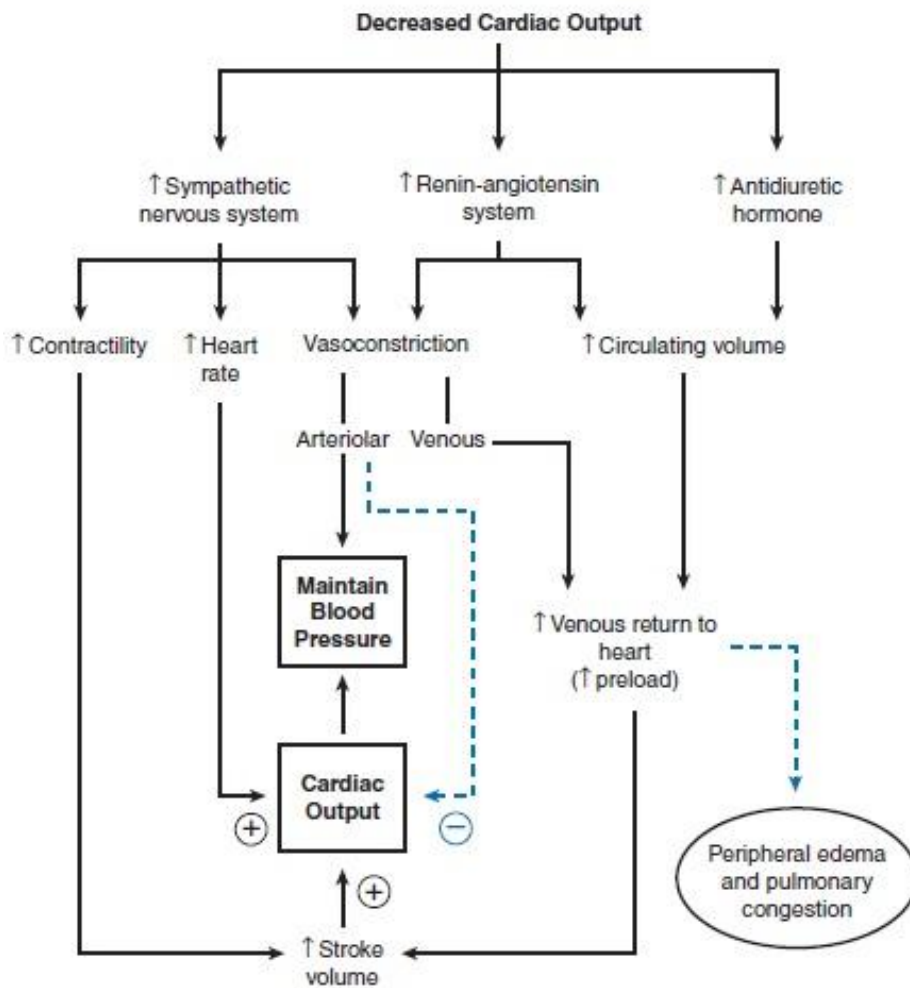
- **Perubahan neurohormonal**

Saat terjadi penurunan *cardiac output*, sistem neurohormonal teraktivasi. Beberapa sistem neurohormonal yang terlibat:

1. *Adrenergic nervous system*
2. Renin-Angiotensin-Aldosterone system
3. Peningkatan produksi *Anti Diuretic Hormone* (ADH)

Sistem neurohormonal ini meningkatkan resistensi sistemik untuk mengkompensasi turunnya CO. Sistem ini juga mengaktifkan retensi garam dan air, sehingga meningkatkan volume intravaskuler dan meningkatkan preload ventrikel kiri, memaksimalkan *stroke volume* lewat mekanisme Frank-Starling (Gambar 2). Kompensasi ini hanya berguna untuk kondisi akut, tapi tidak baik untuk kondisi kronis.¹¹

Peptida natriuretik merupakan hormon yang disekresikan pada kondisi seseorang yang mengalami gagal jantung yang berfungsi meningkatkan tekanan intrakardiak.¹¹



Gambar 2. Stimulasi kompensasi neurohormonal muncul sebagai respon terhadap penurunan CO dan tekanan darah pada gagal jantung ¹¹

- **Hipertrofi dan remodeling ventrikel**

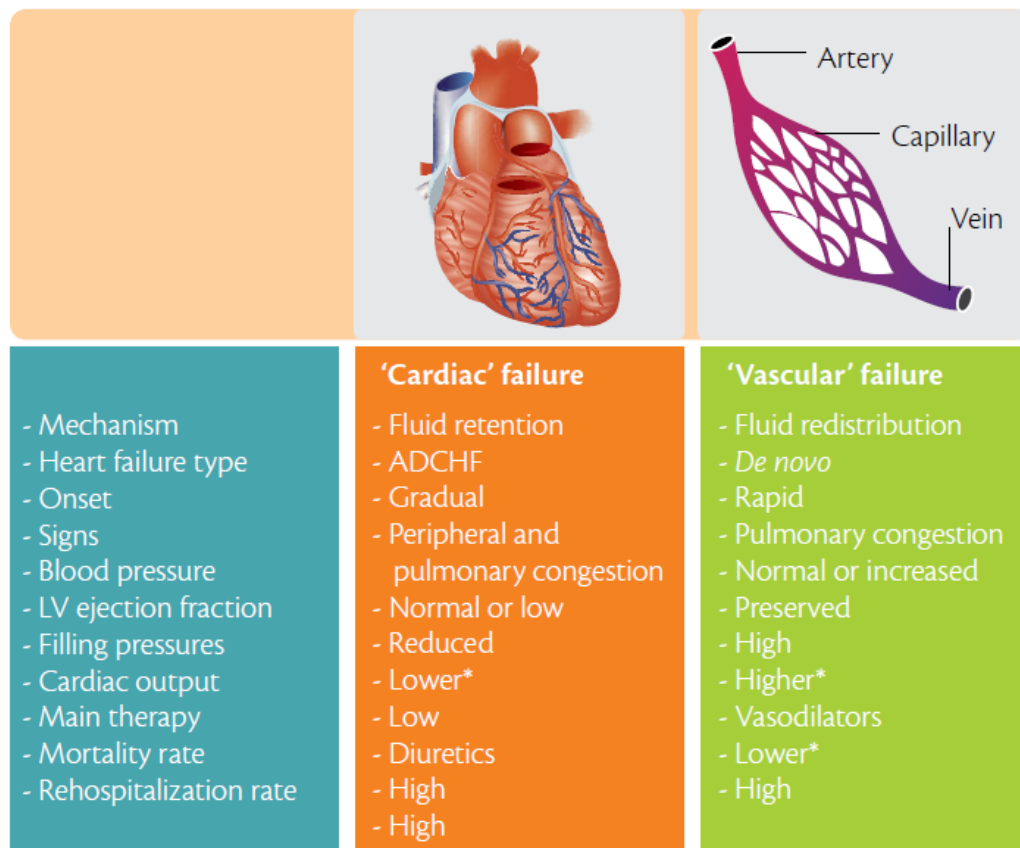
Merupakan proses kompensasi penting yang muncul perlahan sesuai beban hemodinamik. *Wall stress* sering meningkat pada gagal jantung baik karena dilatasi ventrikel kiri maupun peningkatan tekanan sistolik untuk melawan afterload yang tinggi. Peningkatan *wall stress* berkepanjangan akan merangsang hipertrofi miokardium, dengan tujuan mempertahankan kontraktilitas dan menurunkan *wall stress*. Akan tetapi,

dengan hipertrofi, *compliance* ventrikel akan menurun, menjadi kaku, sehingga tekanan diastolik untuk mengisi ventrikel juga meningkat. Tekanan tinggi ini akan diteruskan ke atrium dan paru. Tipe hipertrofi ditentukan dari paparan terhadap overload volume atau tekanan. Pada overload volume (regurgitasi mitral-aorta), dinding ventrikel akan berdilatasi. Sarkomer yang baru akan terbentuk secara serial, yang akan memperpanjang miosit. Sehingga ruang ventrikel akan membesar seiring dengan hipertrofi (disebut *eccentric hypertrophy*). Pada overload tekanan (stenosis aorta, hipertensi), dinding ventrikel akan menebal karena sarkomer yang baru tumbuh paralel dari yang lama (disebut *concentric hypertrophy*). Pada keadaan ini, dinding jantung menebal tanpa dilatasi ruangan, dan *wall stress* akan menurun drastis. Seperti kompensasi lainnya, efek positif hanya bertahan sampai batas tertentu dan pada akhirnya dilatasi ventrikel akan melebihi penebalan dinding, menurunkan fungsi ventrikel dan memperparah gagal jantung.¹¹

2.1.5.2 Patofisiologi Gagal Jantung Akut

Pendekatan baru terhadap patofisiologi gagal jantung akut menguraikan dua profil yang berbeda, yaitu sentral, yang disebut 'gagal jantung', dan perifer, disebut 'kegagalan vaskuler' (lihat Gambar 3). Dalam kasus 'gagal jantung', gagal jantung akut disebabkan oleh penurunan fungsi jantung secara akut, yang merupakan mekanisme yang mendominasi pada pasien dekomposisi akut dari gagal jantung kronik sebelumnya dengan gangguan FEVKi dan tekanan arteri normal atau rendah; Mekanisme patogenetik utama yang menyebabkan kongesti adalah retensi cairan. Dalam kasus 'kegagalan vaskuler', sebaliknya, vasokonstriksi yang menyebabkan redistribusi cairan adalah penyebab utama

kongesti, sebuah mekanisme yang terlihat, misalnya, pada edema paru akut dan hipertensi krisis. Pasien gagal jantung akut dengan kegagalan vaskuler ini sering mempunyai FEVKi yang normal dan tekanan arterial normal atau meningkat. Pertimbangan patofisiologi gagal jantung akut ini sebenarnya relevan secara klinis, karena 'gagal jantung' ditangani terutama dengan diuretik dan pada kasus yang lebih berat, dengan menggunakan inotropik, sementara 'kegagalan vaskular' dikelola terutama dengan vasodilator. Namun, hal ini adalah sindrom yang kompleks, dan kedua mekanisme muncul bersamaan, dengan derajat yang berbeda, pada kebanyakan pasien.¹⁵



Gambar 3. Patofisiologi gagal jantung akut: kegagalan kardiak vs kegagalan vaskuler¹⁵

2.1.6 Diagnosa

1. Gejala dan tanda

Gejala gagal jantung sering tidak spesifik dan karena itu tidak membantu membedakan antara gagal jantung dan masalah lainnya (Tabel 5). Gejala dan tanda-tanda gagal jantung karena retensi cairan bisa resolusi dengan cepat dengan terapi diuretik. Tanda-tanda, seperti tekanan vena jugularis yang meningkat dan pergeseran impuls apikal, mungkin lebih spesifik, namun lebih sulit untuk dideteksi dan memiliki ketepatan yang kurang. Gejala dan tanda mungkin sangat sulit untuk diidentifikasi dan diinterpretasikan pada individu obesitas, pada orang tua dan pada pasien dengan penyakit paru-paru kronis. Pasien yang lebih muda dengan gagal jantung sering memiliki etiologi, presentasi klinis dan luaran yang berbeda dibandingkan dengan pasien yang lebih tua.^{2,16}

Tabel 5. Tanda dan gejala khas dari gagal jantung ²

Gejala	Tanda
Tipikal	Lebih spesifik
Sulit bernafas Orthopnoea Paroxysmal nocturnal Dyspnoea Kurangnya toleransi olahraga Fatigue, kelelahan, bertambahnya waktu untuk pulih setelah berolahraga Bengkak pergelangan kaki	Meningkatnya tekanan vena jugularis Reflux hepatojugular Suara jantung ketiga (gallop rhythm) Impuls apikal berpindah ke lateral
Kurang tipikal	Kurang spesifik
Batuk nokturnal Wheezing Perasaan gemuk/bengkak Kehilangan selera makan Kebingungan (terutama pada lanjut usia) Depresi Palpitasi <i>Dizziness</i> Sinkop Bendopnea	Kenaikan berat badan (> 2 kg / minggu) Pengurangan berat badan (pada HF lanjut) Cachexia Murmur jantung Edema perifer (pergelangan kaki, sakrum, skrotum) Krepitasi paru Kurangnya masuknya udara dan perkusi dullness di dasar paru (pleural efusi) Takikardia Pulse Irregular Takipneu Pernafasan Cheyne Stokes Hepatomegali Asites Ekstremitas dingin Oliguria Tekanan nadi sempit

Riwayat yang rinci harus selalu diperoleh. Gagal jantung jarang terjadi pada individu yang tidak memiliki riwayat medis yang relevan (misalnya penyebab potensial kerusakan jantung), sedangkan beberapa penyakit tertentu, khususnya infark miokard sebelumnya, sangat meningkatkan kemungkinan gagal jantung pada pasien. Dengan gejala dan tanda gagal jantung perlu dinilai pada tiap kunjungan, dengan perhatian khusus pada tanda kongesti. Gejala dan tanda penting dalam memonitor respon pasien terhadap pengobatan dan stabilitasnya dari waktu ke waktu. Gejala yang persisten meskipun telah mendapat pengobatan biasanya menunjukkan perlunya terapi tambahan, dan perburukan gejala merupakan kondisi yang serius (menempatkan pasien pada risiko untuk masuk rumah sakit yang mendesak serta kematian) dan perlu segera mendapat perhatian medis.²

2. Investigasi awal yang esensial: *natriuretic peptide*, elektrokardiogram dan ekokardiografi

Konsentrasi plasma *natriuretic peptide* (NP) dapat digunakan sebagai tes diagnostik awal, terutama pada keadaan non-akut saat ekokardiografi tidak segera tersedia. Peningkatan NP membantu menentukan diagnosis awal, mengidentifikasi orang-orang yang membutuhkan pemeriksaan jantung lebih lanjut. Pasien dengan nilai di bawah *cut point*, untuk menyingkirkan disfungsi jantung yang penting, tidak memerlukan ekokardiografi. Pasien dengan konsentrasi NP plasma normal tampaknya tidak mengalami gagal jantung. Batas atas normal pada setting non akut untuk *B type natriuretic peptide* (BNP) adalah 35 pg / mL dan untuk N-terminal pro-BNP (NT-pro BNP) adalah 125 pg /mL; Pada kondisi akut, nilai yang lebih tinggi harus digunakan [BNP < 100 pg / mL, NT-proBNP < 300 pg / mL dan *mid-regional pro A-type natriuretic peptide* (MR-

pro ANP) <120 pmol / L]. Nilai diagnostik juga berlaku untuk HFrEF dan HFpEF; rata-rata, nilai lebih rendah untuk HFpEF daripada untuk HFrEF.^{2,17}

Ada banyak penyebab kardiovaskular dan non-kardiovaskular dari peningkatan NP yang dapat melemahkan penggunaan diagnostiknya pada gagal jantung. Diantaranya, AF, usia dan gagal ginjal adalah faktor yang paling penting yang menghambat interpretasi pemeriksaan NP. Sebaliknya, kadar NP mungkin secara tidak proporsional rendah pada pasien obesitas.²

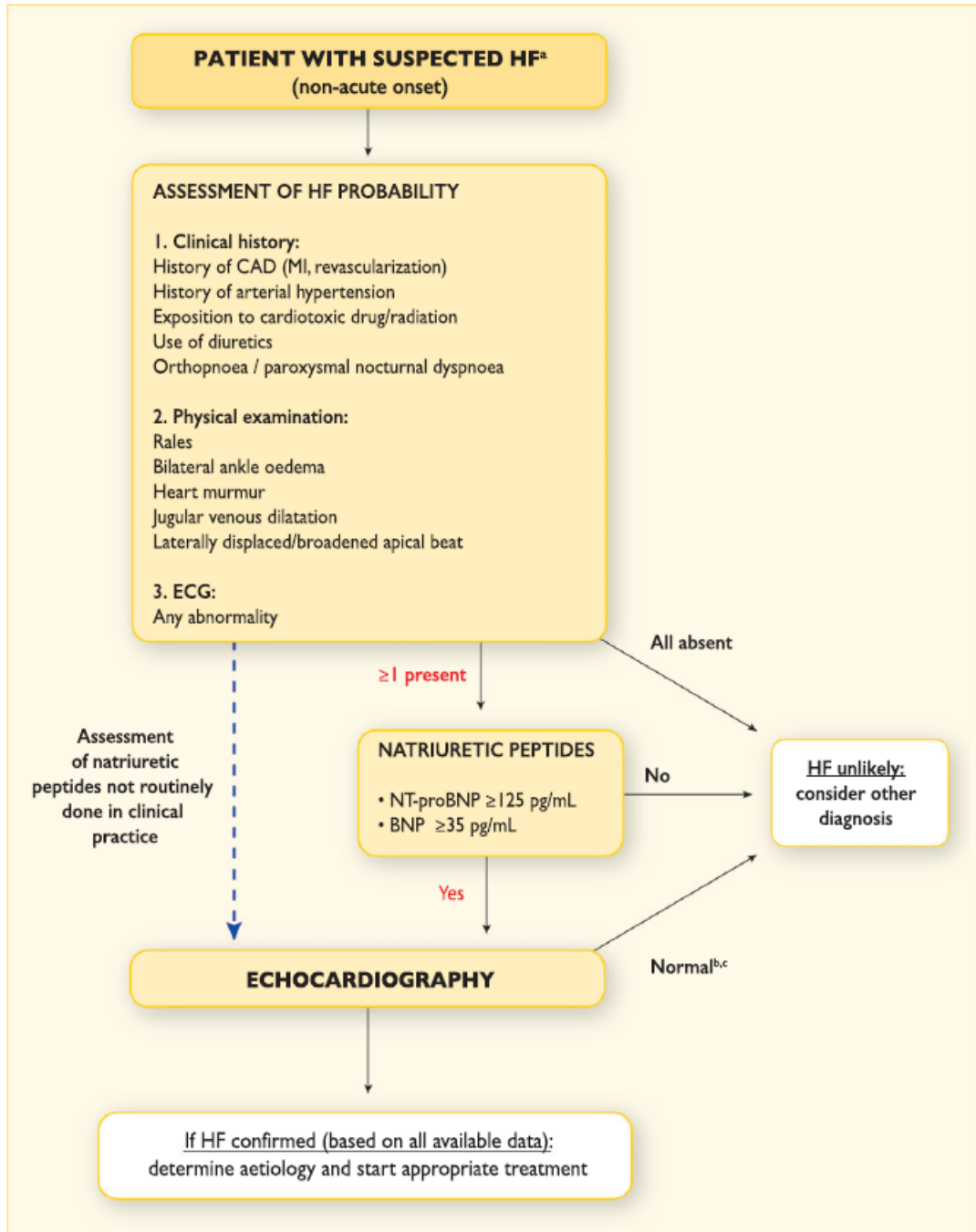
Elektrokardiogram abnormal (ECG) meningkatkan kemungkinan diagnosis gagal jantung, namun memiliki spesifisitas yang rendah. Beberapa kelainan pada EKG memberikan informasi tentang etiologi (misalnya infark miokard), dan temuan pada EKG mungkin memberikan indikasi untuk terapi (misalnya antikoagulan untuk AF, *pacings* untuk bradikardia, CRT jika kompleks QRS melebar). Gagal jantung tampaknya tidak terjadi pada pasien yang memiliki EKG normal (sensitivitas 89%). Oleh karena itu, penggunaan rutin EKG dianjurkan untuk menyingkirkan gagal jantung.²

Ekokardiografi adalah pemeriksaan yang paling berguna dan tersedia secara luas pada pasien dengan dugaan gagal jantung untuk menegaskan diagnosis. Pemeriksaan ini memberikan informasi langsung mengenai volume ruang, fungsi sistolik ventrikel dan diastolik, ketebalan dinding, fungsi katup dan hipertensi pulmonal. Informasi ini sangat penting dalam menegaskan diagnosis dan dalam menentukan pengobatan yang tepat.^{2,18}

Informasi yang diberikan dengan evaluasi klinis yang teliti dan pemeriksaan yang disebutkan di atas akan memungkinkan diagnosis kerja awal dan rencana perawatan pada kebanyakan pasien. Tes lainnya umumnya hanya diperlukan jika diagnosis masih belum pasti (misalnya jika gambar ekokardiografi tidak optimal atau penyebab gagal jantung yang tidak biasanya dicurigai).²

3. Algoritma untuk diagnosis gagal jantung

Algoritma untuk diagnosis gagal jantung dalam keadaan non-akut ditunjukkan pada gambar 4. Untuk pasien yang mengalami gejala atau tanda untuk pertama kalinya, tidak mendesak di perawatan primer atau di klinik rawat jalan rumah sakit (Tabel 5), probabilitas gagal jantung pertama-tama harus dievaluasi berdasarkan riwayat klinis pasien sebelumnya (misal penyakit arteri koroner, hipertensi arterial, penggunaan diuretik), adanya gejala (misalnya orthopnoea), pemeriksaan fisik (misalnya edema bilateral, peningkatan tekanan vena jugularis, denyut apikal yang tidak pada tempatnya) dan EKG saat istirahat. Jika semua unsur normal, tampaknya bukan gagal jantung dan diagnosis lainnya perlu dipertimbangkan. Bila setidaknya satu unsur tidak normal, NP plasma harus diukur, jika ada, untuk mengidentifikasi mereka yang membutuhkan pemeriksaan ekokardiografi (ekokardiogram menjadi indikasi jika level NP di atas ambang batas normal atau jika level NP yang bersirkulasi tidak memungkinkan untuk dinilai).²



Gambar 4. Algoritma diagnosis untuk mendiagnosis gagal jantung onset non-akut ²

Diagnosis gagal jantung dapat juga ditegakkan berdasarkan kriteria Framingham (lihat Tabel 6)

Tabel 6. Kriteria Framingham untuk diagnosis gagal jantung ¹⁹

Kriteria Mayor	Kriteria Minor
<ul style="list-style-type: none"> – <i>Paroksismal nocturnal dispnea</i> – Distensi vena jugularis – Ronkhi – Kardiomegali – Edem paru akut – Gallop S3 – Refluks hepatojugular 	<ul style="list-style-type: none"> – Edema kaki bilateral – Batuk malam hari – <i>Dyspnea on ordinary exertion</i> – Hepatomegali – Efusi pleura – Takikardi (\geq 120 kali/menit)

Berdasarkan kriteria Framingham diagnosis gagal jantung kongestif ditegakkan jika terdapat dua kriteria mayor atau satu kriteria mayor dan dua kriteria minor.

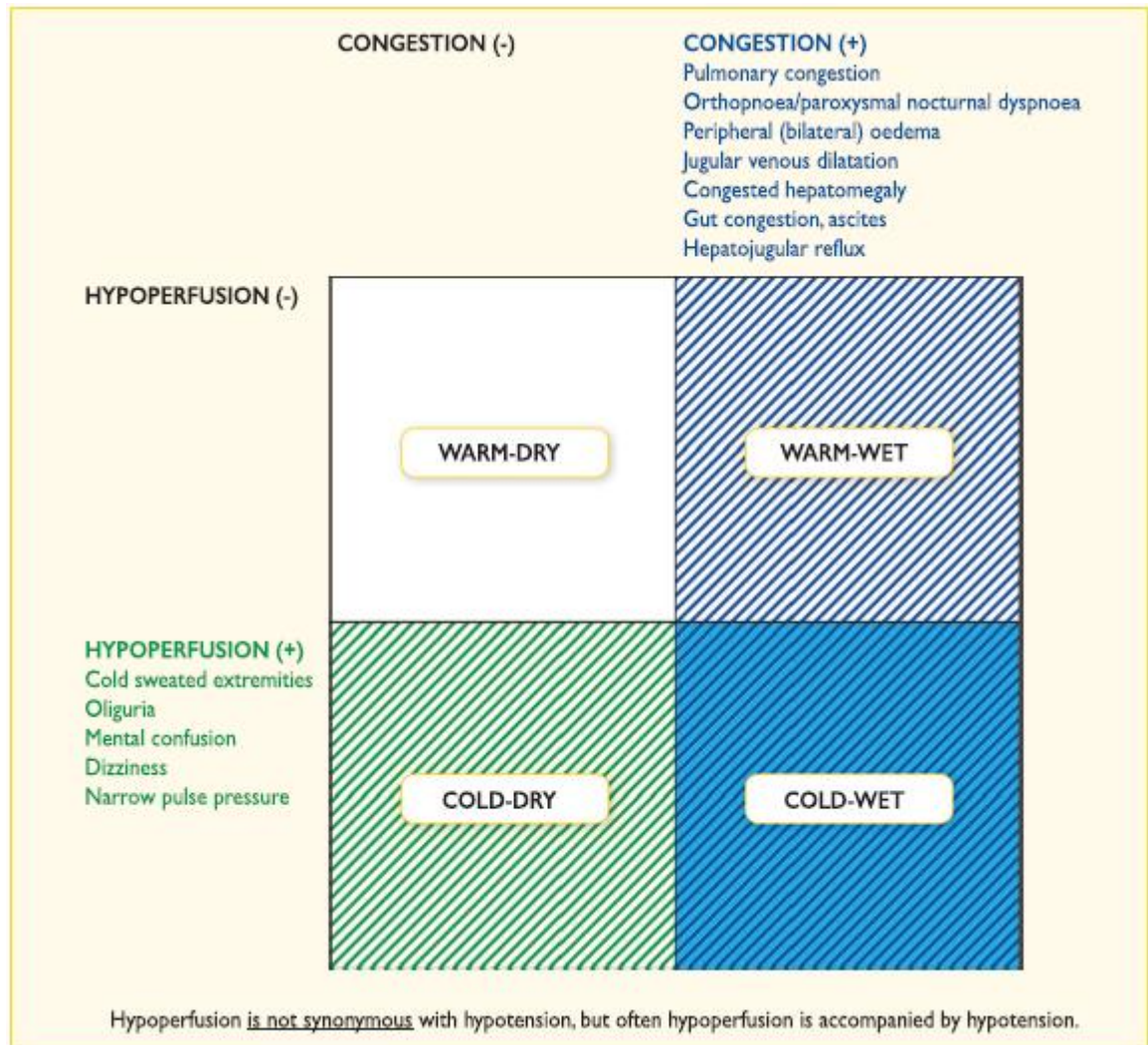
Kriteria minor diterima jika tanda tersebut tidak terkait dengan kondisi medis lain.

Gagal jantung akut merupakan kondisi yang mengancam jiwa yang membutuhkan evaluasi dan terapi segera. Gagal jantung akut dapat muncul untuk pertama kalinya (*de novo*) atau lebih sering sebagai konsekuensi dari dekompensasi akut dari gagal jantung kronik sebelumnya dan mungkin disebabkan oleh disfungsi kardial primer atau dicetuskan oleh faktor ekstrinsik yang sering pada pasien gagal jantung kronik (Tabel 7).²

Tabel 7. Faktor pencetus gagal jantung akut ²

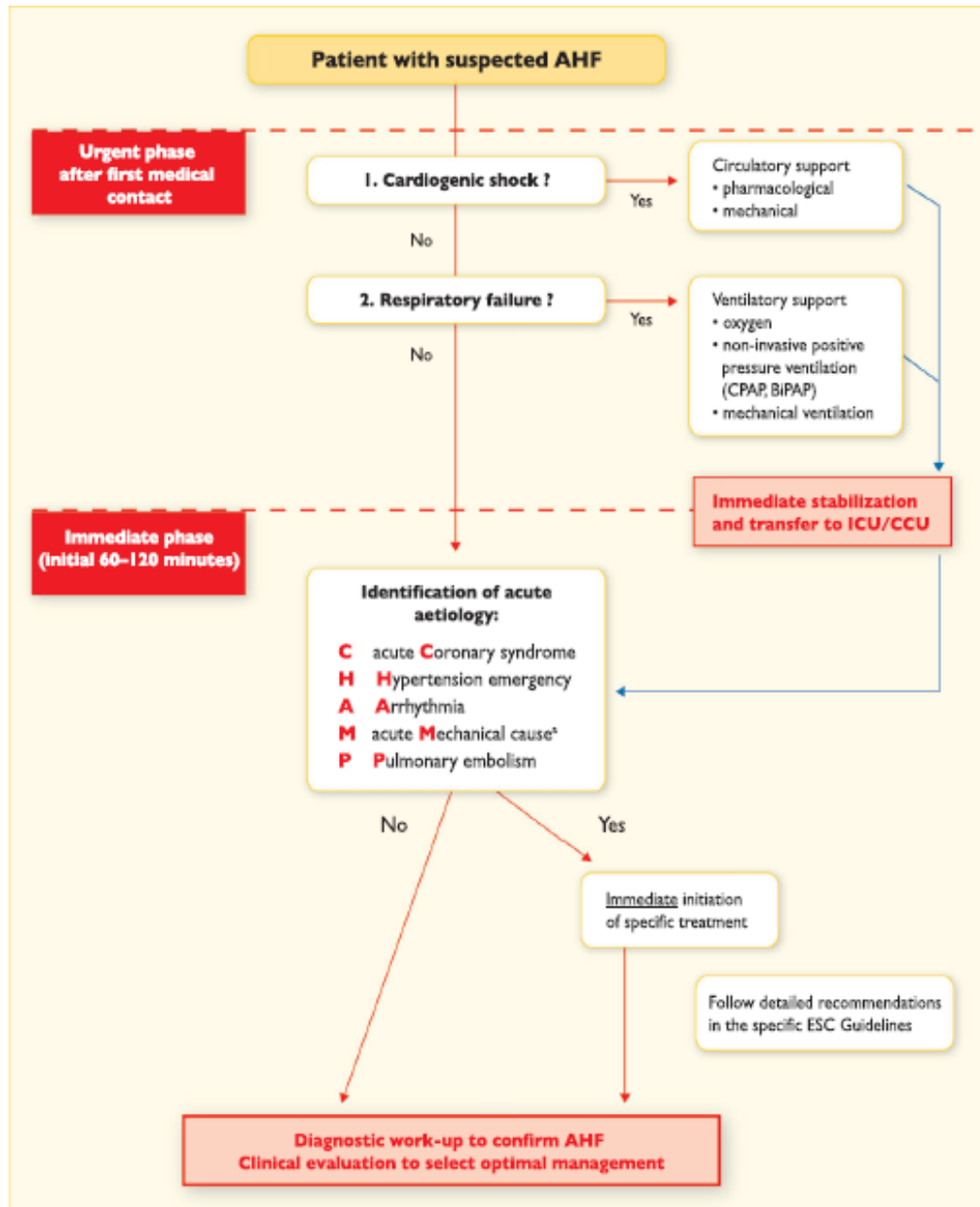
Acute coronary syndrome.
Tachyarrhythmia (e.g. atrial fibrillation, ventricular tachycardia).
Excessive rise in blood pressure.
Infection (e.g. pneumonia, infective endocarditis, sepsis).
Non-adherence with salt/fluid intake or medications.
Bradyarrhythmia.
Toxic substances (alcohol, recreational drugs).
Drugs (e.g. NSAIDs, corticosteroids, negative inotropic substances, cardiotoxic chemotherapeutics).
Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.
Pulmonary embolism.
Surgery and perioperative complications.
Increased sympathetic drive, stress-related cardiomyopathy.
Metabolic/hormonal derangements (e.g. thyroid dysfunction, diabetic ketosis, adrenal dysfunction, pregnancy and peripartum related abnormalities).
Cerebrovascular insult.
Acute mechanical cause: myocardial rupture complicating ACS (free wall rupture, ventricular septal defect, acute mitral regurgitation), chest trauma or cardiac intervention, acute native or prosthetic valve incompetence secondary to endocarditis, aortic dissection or thrombosis.

Klasifikasi klinis gagal jantung akut dapat berdasarkan pemeriksaan fisik untuk mengetahui adanya tanda atau gejala kongesti atau hipoperfusi perifer (Gambar 5)



Gambar 5. Profil klinis dari pasien dengan gagal jantung akut berdasarkan ada / tidaknya kongesti dan atau hipoperfusi ²

Diagnosis awal gagal jantung akut harus berdasarkan pada riwayat gejala klinis, riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya dan faktor presipitasi potensial dari jantung dan non-jantung, juga pada penilaian tanda / gejala dari kongesti dan / atau hipoperfusi dengan pemeriksaan fisik dan selanjutnya dikonfirmasi dengan pemeriksaan penunjang yang sesuai seperti EKG, rontgen dada, hasil laboratorium (biomarker spesifik), dan ekokardiografi. Algoritma penilaian dan manajemen awal gagal jantung akut dapat dilihat pada gambar 6.²



Gambar 6. Inisial manajemen pasien dengan gagal jantung akut ²

4. Diagnosis gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal (HFpEF)

Diagnosis HFpEF tetap menantang. FEVKi normal serta tanda dan gejala untuk gagal jantung seringkali tidak spesifik dan sulit dibedakan dengan kondisi klinis lainnya. Diagnosis HFpEF kronis, terutama pada lansia dengan ko-morbiditas dan tidak ada tanda-tanda *overload* cairan adalah hal yang sulit.

Untuk memperbaiki spesifisitas diagnosa HFpEF, diagnosis klinisnya perlu didukung oleh pengukuran obyektif disfungsi jantung saat istirahat atau saat berolahraga. Diagnosis HFpEF memerlukan kondisi yang harus dipenuhi sebagai berikut:²

- Adanya gejala dan / atau tanda-tanda gagal jantung (Tabel 5)
- *Preserved ejection fraction* (didefinisikan sebagai FEVKi $\geq 50\%$ atau 40-49% untuk HFmrEF)
- Peningkatan kadar NP (BNP > 35 pg / mL dan / atau NT-proBNP > 125 pg / mL)
- Bukti obyektif dari perubahan fungsional dan struktural jantung lainnya yang mendasari gagal jantung (perubahan struktural yang utama adalah indeks volume atrium kiri (LAVI) > 34 mL/m² atau indeks massa ventrikel kiri (LVMI) ≥ 115 g/m² untuk laki-laki dan ≥ 95 g/m² untuk wanita. Perubahan fungsional utama adalah septum dan dinding lateral E/e' ≥ 13 dan *mean* septal e' dan dinding lateral < 9 cm/s). Nilai parameter ekokardiografi normal dan abnormal dari fungsi diastolik dapat dilihat pada tabel 8
- Jika terjadi ketidakpastian, *stress test* atau pengukuran invasif peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri mungkin diperlukan untuk memastikan diagnosis.

Tabel 8. Nilai normal dan abnormal ekokardiografi fungsi diastolik ventrikel kiri pada saat istirahat dibedakan berdasar usia dan jenis kelamin ²

Parameter	Normal diastolic function						Diastolic dysfunction		
	20–40 years		40–60 years		≥60 years		Impaired relaxation	Pseudo-normal filling	Restrictive filling
	Male	Female	Male	Female	Male	Female			
MV-inflow									
MV-E (m/s)	0.79 ± 0.14	0.84 ± 0.17	0.72 ± 0.16	0.77 ± 0.17	0.67 ± 0.15	0.72 ± 0.17			
MV-A (m/s)	0.50 ± 0.13	0.51 ± 0.12	0.61 ± 0.15	0.63 ± 0.14	0.73 ± 0.16	0.76 ± 0.16			
DecT (m/s)	179.8 ± 46.4	176.7 ± 40.1	186.6 ± 52.8	188.2 ± 39.8	217.5 ± 69.7	201.5 ± 55.7	>220	140–220	<140
E/A ratio (m/s)	1.69 ± 0.52	1.72 ± 0.52	1.22 ± 0.31	1.26 ± 0.43	0.96 ± 0.27	0.99 ± 0.31	<1.0	1.0–2.0	>2.0
Ivrt (m/s)							>110	60–100	<60
Tissue Doppler									
e' septal (cm/s)	11.9 ± 2.7	12.3 ± 2.3	9.8 ± 2.6	9.7 ± 2.5	7.3 ± 2.2	7.9 ± 2.3	<8	<8	<8
e' lateral (cm/s)	16.2 ± 3.6	16.6 ± 3.2	12.6 ± 3.0	12.4 ± 3.0	9.5 ± 2.1	9.7 ± 3.2	<10	<10	<10
e' mean sept-lat (cm/s)	14.0 ± 2.9	14.5 ± 2.4	11.2 ± 2.4	11.1 ± 2.5	8.5 ± 1.9	8.8 ± 2.6			
E/e' septal	6.9 ± 1.7	6.9 ± 1.6	7.8 ± 2.4	8.2 ± 2.2	9.8 ± 3.0	9.7 ± 2.6			
E/e' lateral	5.0 ± 1.3	5.2 ± 1.3	6.1 ± 2.2	6.5 ± 2.3	7.6 ± 2.1	7.9 ± 2.2			
E/e' mean sep-lat	5.8 ± 1.4	5.9 ± 1.3	6.7 ± 2.1	7.2 ± 2.0	8.4 ± 2.2	8.6 ± 2.2		≥13	≥13

Pasien dengan HFpEF adalah kelompok heterogen dengan berbagai etiologi tipikal dan kelainan patofisiologis. Berdasarkan dugaan penyebab tertentu, tes tambahan dapat dilakukan (Tabel 9). Namun, pemeriksaan tambahan tersebut hanya dapat direkomendasikan jika hasilnya mungkin mempengaruhi manajemen.

Tabel 9. Tes diagnostik untuk penyebab spesifik dari HFpEF ²

Genetic testing (e.g. for ATTR amyloidosis and HCM; see also section 5.10.1)
Bence-Jones proteinuria (AL amyloidosis)
^{99m} Tc-DPD scintigraphy (wild-type transthyretin amyloidosis)
Eosinophilia, IL-2 receptor, ACE (sarcoidosis)
Hs troponin, CK, CK-MB (myocarditis)
<i>Borellia burgdorferi</i> IgM (borreliosis)
HIV serology (HIV cardiomyopathy)
<i>Trypanosoma cruzi</i> serology (Chagas disease)
Serum ferritin, genetic testing (haemochromatosis)
Alpha-galactosidase activity in leucocytes (Fabry disease)
Eosinophilia (Löffler endomyocarditis)

2.1.7 Modalitas untuk Menunjang Diagnosa Gagal Jantung

Pencitraan jantung memainkan peran penting dalam diagnosis gagal jantung dan dalam memandu pengobatan. Dari beberapa modalitas pencitraan yang tersedia, ekokardiografi adalah metode pilihan pada pasien dengan dugaan gagal jantung, karena alasan akurasi, ketersediaan (termasuk portabilitas), keamanan dan biaya. Ekokardiografi dapat ditambah dengan modalitas lain, dipilih sesuai dengan kemampuan untuk menjawab pertanyaan klinis spesifik dan memperhitungkan kontraindikasi dan risiko pemeriksaan.²

Secara umum, tes pencitraan hanya boleh dilakukan bila memiliki konsekuensi klinis yang berarti. Keandalan hasil sangat bergantung pada modalitas pencitraan, pengalaman operator dan pusat serta kualitas pencitraan. Nilai normal mungkin berbeda dengan modalitas umur, jenis kelamin dan pencitraan.^{2,20}

1. Rongent dada

Rongent dada digunakan secara terbatas dalam pemeriksaan diagnostik pasien dengan dugaan gagal jantung. Hal ini mungkin sangat berguna dalam mengidentifikasi alternatif penyakit paru pada pasien seperti keganasan paru dan penyakit paru interstisial, walaupun CT scan dada saat ini merupakan pemeriksaan standart. Untuk diagnosis asma atau penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), pemeriksaan fungsi paru dengan spirometri sangat dibutuhkan. Rongent dada mungkin menunjukkan kongesti vena pulmonalis atau edema paru pada pasien gagal jantung, dan lebih membantu dalam keadaan akut daripada keadaan non akut. Penting untuk dicatat bahwa disfungsi ventrikel yang signifikan mungkin terjadi tanpa adanya kardiomegali pada rontgen dada.²

2. Ekokardiografi Transthorakal

Ekokardiografi adalah teknik pencitraan ultrasound jantung, termasuk ekokardiografi dua dimensi / tiga dimensi, *continuous wave Doppler*, *color flow Doppler*, *tissue Doppler imaging* (TDI) dan *deformation imaging* (*strain* dan *strain rate*). Transthorakal ekokardiografi (TTE) adalah metode pilihan untuk menilai fungsi sistolik dan diastolik miokard dari ventrikel kiri dan kanan.^{2,21}

3. Ekokardiografi Transesofagus

Ekokardiografi transesofagus (TEE) tidak diperlukan dalam penilaian diagnostik rutin gagal jantung, namun, ini mungkin berharga dalam beberapa keadaan klinis pasien dengan penyakit katup, dugaan diseksi aorta, dugaan endokarditis atau penyakit jantung bawaan dan untuk menyingkirkan trombus intrakavitas pada pasien fibrilasi atrium yang memerlukan kardioversi. Bila tingkat keparahan penyakit katup mitral atau aorta tidak sesuai dengan gejala pada pasien yang diperiksa TTE, pemeriksaan TEE harus dilakukan.²

4. Stress Echocardiography

Exercise atau *pharmacological stress echocardiography* dapat digunakan untuk menilai iskemia yang diinduksi dan / atau viabilitas miokard dan dalam beberapa kondisi klinis pasien dengan penyakit katup (misalnya regurgitasi mitral yang dinamis, stenosis aorta dengan gradien dan aliran rendah). Ada juga pendapat bahwa *stress echocardiography* memungkinkan deteksi disfungsi diastolik yang berhubungan dengan paparan latihan pada pasien dengan dyspnoea saat aktivitas, FEVKi normal dan parameter diastolik yang meragukan saat istirahat.²

5. *Cardiac Magnetic Resonance (CMR)*

CMR diakui sebagai gold standar untuk pengukuran volume, massa dan fraksi ejeksi dari ventrikel kiri dan kanan. Ini adalah modalitas pencitraan jantung alternatif terbaik untuk pasien apabila dengan ekokardiografi diagnostik sulit ditegakkan (terutama untuk pencitraan jantung kanan) dan merupakan metode pilihan pada pasien dengan penyakit jantung bawaan kompleks.²

CMR adalah metode pencitraan yang disukai untuk menilai fibrosis miokard dengan menggunakan *late gadolinium enhancement* (LGE) bersama dengan pemetaan T1 dan dapat berguna untuk menegakkan etiologi gagal jantung. Sebagai contoh, CMR dengan LGE memungkinkan perbedaan antara gagal jantung iskemik dan non-iskemik dan fibrosis miokard/scar bisa divisualisasikan. Selain itu, CMR memungkinkan karakterisasi jaringan miokardial dari miokarditis, amyloidosis, sarkoidosis, penyakit Chagas, *Fabry disease non-compaction cardiomyopathy* dan haemochromatosis.²

CMR juga dapat digunakan untuk menilai iskemia miokard dan viabilitas pada pasien dengan gagal jantung dan penyakit arteri koroner (dianggap sesuai untuk revaskularisasi koroner). Namun, bukti terbatas dari beberapa uji acak terkontrol gagal menunjukkan bahwa viabilitas yang dinilai oleh CMR atau cara lain mengidentifikasi pasien yang memperoleh manfaat klinis dari revaskularisasi.²

Keterbatasan klinis CMR meliputi keahlian, ketersediaan yang sedikit dan biaya yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekokardiografi, ketidakpastian tentang keamanan pada pasien dengan implan metalik (termasuk perangkat jantung) dan pengukuran yang kurang dapat diandalkan pada pasien dengan takiaritmia. Claustrophobia adalah batasan penting bagi CMR. agen kontras berbasis gadolinium linier dikontraindikasikan pada individu dengan tingkat filtrasi

glomerulus (GFR) <30 mL / min / 1.73m², karena dapat memicu fibrosis sistemik nefrogenik (hal ini mungkin kurang menjadi perhatian agen kontras berbasis gadolinium siklik yang lebih baru).²

6. *Single–photon emission computed tomography dan radionuclide ventriculography*

Single –photon emission CT (SPECT) berguna dalam menentukan iskemia dan viabilitas miokard. Pemeriksaan SPECT dapat memberikan informasi volume dan fungsi ventrikel, tetapi kelemahan pemeriksaan tersebut membuat pasien terpapar radiasi terionisasi. 3,3-diphosphono – 1,2 – propanodicarboxylic acid (DPD) scintigraphy berguna untuk deteksi amyloidosis transthyretin jantung.²

7. *Positron emission tomography*

Positron emission tomography (PET) (pemeriksaan tersendiri atau dengan CT) berguna untuk menentukan iskemia dan viabilitas miokard, tetapi aliran tracer (N-13 ammonia atau O-15 water) membutuhkan *on site* cyclotron. Rubidium merupakan tracer alternatif untuk tes iskemia dengan PET, yang dapat dihasilkan secara lokal dan biaya yang rendah. Ketersediaan yang terbatas, paparan radiasi, dan faktor biaya merupakan pertimbangan utama.²

8. Angiografi Koroner

Indikasi angiografi koroner pada pasien dengan gagal jantung berkaitan dengan rekomendasi panduan ESC lain yang relevan. Angiografi koroner direkomendasikan pada pasien dengan gagal jantung yang menderita angina pectoris yang kurang berespon terhadap terapi medis, dan merupakan alat

pemeriksaan yang sesuai untuk revaskularisasi koroner. Angiografi koroner juga direkomendasikan pada pasien dengan riwayat aritmia ventrikel simptomatik atau riwayat *cardiac arrest*. Penggunaan angiografi koroner harus dipertimbangkan pada pasien dengan gagal jantung dengan penyakit arteri koroner dan munculnya iskemia pada *stress test* non invasif yang bertujuan untuk menegakkan etiologi iskemia dan tingkat keparahan penyakit arteri koroner.²

9. CT Cardiac

Kegunaan utama CT cardiac pada pasien dengan gagal jantung adalah untuk memvisualisasikan anatomi koroner secara non invasif pada pasien gagal jantung dengan probabilitas penyakit arteri koroner yang rendah sampai sedang atau dengan *stress test* non invasif yang bertujuan untuk mengeksklusi diagnosis penyakit arteri koroner, dengan tidak adanya kontraindikasi relatif. Bagaimanapun juga pemeriksaan ini hanya dibutuhkan ketika hasil pemeriksaan tersebut mungkin memberikan efek pada keputusan pemberian terapi.²

10. Tes diagnostik yang lain

Pemeriksaan pada pasien dengan gagal jantung secara komprehensif disamping anamnesis dan pemeriksaan fisik, termasuk teknik pencitraan yang adekuat, dengan tambahan tes diagnostik seperti pemeriksaan laboratorium, ECG, rongent dada, uji latih jantung, pemeriksaan hemodinamik yang invasif dan biopsi endomiokard. Meskipun telah ada penelitian lanjutan tentang biomarker pada gagal jantung (ST2, galectin 3, copeptin, adrenomedulin), tetapi pemeriksaan tersebut secara evidens tidak disarankan untuk pemeriksaan secara praktik klinis.²

Analisis genetik molekuler pada pasien dengan kardiomiopati dianjurkan bila prevalensi terdeteksinya mutasi cukup tinggi dan konsisten untuk membenarkan skrining target genetik secara rutin. Rekomendasi untuk pengujian genetik pada pasien dengan gagal jantung didasarkan pada *European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*. Pada kebanyakan pasien dengan diagnosis klinis gagal jantung yang pasti, tidak ada peran secara konfirmatif untuk pengujian genetik secara rutin untuk menentukan diagnosa. Konseling genetik direkomendasikan pada pasien dengan kardiomiopati hipertrofik, kardiomiopati dilatasi idiopatik dan *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Kardiomiopati restriktif dan kardiomiopati *non-compaction* yang kemungkinan berasal dari genetik juga harus dipertimbangkan untuk pengujian genetik.²

2.1.8 Tatalaksana

Tatalaksana gagal jantung memiliki tujuan untuk memperbaiki gejala gagal jantung, kapasitas fungsional, kualitas hidup, angka readmisi, dan mortalitas. Saat ini telah diketahui bahwa mencegah rawat inap gagal jantung dan peningkatan kapasitas fungsional memberikan benefit yang penting, disamping menurunkan angka kematian.^{2,22} Pasien dengan gagal jantung memerlukan manajemen perawatan multidisiplin untuk menurunkan resiko hospitalisasinya. Manajemen pasien dengan gagal jantung secara umum meliputi:^{2,23}

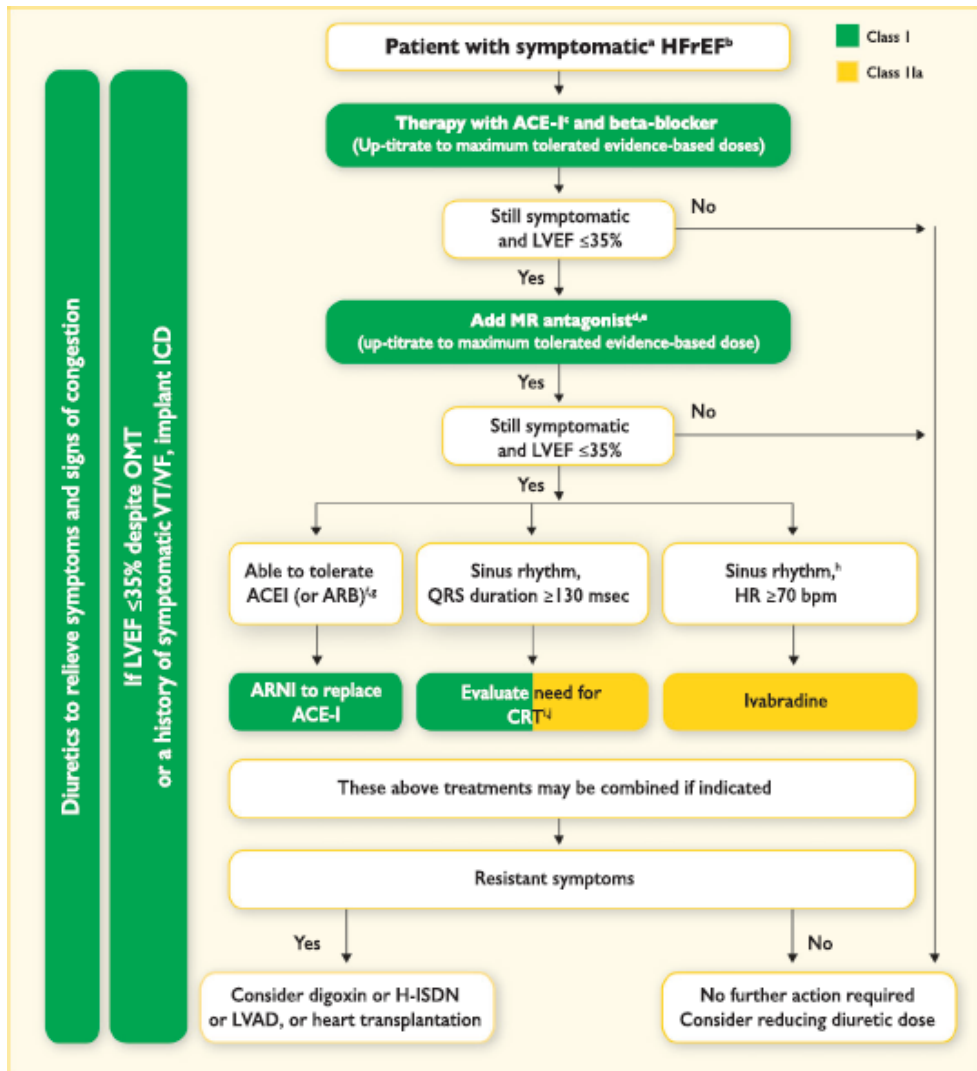
1. Terapi Non Farmakologis

1. Menjaga stabilitas fisik, menghindari perilaku yang dapat memperburuk kondisi dan mendeteksi gejala awal perburukan gagal jantung.
2. Edukasi mengenai gagal jantung, penyebab, dan bagaimana mengenal serta upaya bila timbul keluhan dan dasar pengobatan serta kepatuhan dalam menggunakan obat-obatan untuk mencegah komplikasi.
3. Edukasi pola diet, kontrol asupan garam, air dan minum alkohol.
4. Monitor berat badan, hati-hati dengan kenaikan berat badan yang tiba-tiba. Jika mendapatkan kenaikan berat badan >2 kg dalam 3 hari, naikkan dosis diuretik atas pertimbangan dokter.
5. Mengurangi berat badan pada pasien obesitas ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), dilakukan untuk mencegah progresifitas dari gagal jantung, mengurangi gejala dan memperbaiki keadaan.
6. Hentikan kebiasaan merokok.
7. Konseling mengenai obat, efek samping dan menghindari obat-obat tertentu seperti NSAID, antiaritmia kelas I, verapamil, diltiazem, dihidropiridin efek cepat, anti depresan trisiklik, steroid.
8. Penghambat 5-phosphodiesterase seperti sildenafil tidak direkomendasikan pada gagal jantung dan tidak boleh dikombinasikan dengan preparat nitrat.

2. Terapi Farmakologis

Strategi terapi untuk penggunaan obat-obatan pada pasien dengan HFrEF dapat dilihat pada gambar 7. Antagonis neurohormonal (ACE inhibitor,

mineralocorticoid receptor antagonist, dan beta bloker) telah terbukti meningkatkan *survival* pada pasien dengan HFrEF dan direkomendasikan untuk perawatan setiap pasien dengan HFrEF, kecuali kontraindikasi atau tidak dapat ditoleransi. Senyawa baru (LCZ696) yang menggabungkan bagian dari ARB (valsartan) dan Nprilysin (NEP) inhibitor (sacubitril) baru-baru ini diperlihatkan lebih superior dari ACE inhibitor (enalapril) dalam mengurangi resiko kematian dan hospitalisasi untuk gagal jantung. Oleh karena itu, sacubitril / valsartan dianjurkan untuk menggantikan ACE inhibitor pada pasien HFrEF rawat jalan yang tetap simptomatik meskipun dosis terapi sudah optimal ARB belum terbukti secara konsisten mengurangi angka kematian pada pasien dengan HFrEF dan penggunaannya harus dibatasi pada pasien yang tidak toleran ACE inhibitor atau pasien yang mengkonsumsi ACE inhibitor namun tidak dapat mentoleransi *mineralocorticoid receptor antagonist*. Ivabradine menurunkan laju denyut jantung yang tinggi yang sering terlihat pada pasien HFrEF dan juga telah ditunjukkan untuk memperbaiki luaran, dan seharusnya dipertimbangkan bila sesuai. Obat di atas harus digunakan bersamaan dengan diuretik pada pasien dengan gejala dan / atau tanda kongesti. Penggunaan diuretik harus disesuaikan dengan kondisi klinis pasien. Masing-masing dosis obat yang direkomendasikan untuk modifikasi perjalanan penyakit gagal jantung dapat dilihat pada tabel 10.²



Gambar 7. Algoritme terapi pada pasien gagal jantung simtomatik dengan fraksi ejeksi yang menurun²

Tabel 10. Dosis obat untuk modifikasi perjalanan penyakit gagal jantung yang direkomendasikan berdasarkan bukti klinis ²

	Starting dose (mg)	Target dose (mg)
ACE-I		
Captopril ^a	6.25 <i>t.i.d.</i>	50 <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 <i>b.i.d.</i>	10–20 <i>b.i.d.</i>
Lisinopril ^b	2.5–5.0 <i>o.d.</i>	20–35 <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Trandolapril ^a	0.5 <i>o.d.</i>	4 <i>o.d.</i>
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
Carvedilol	3.125 <i>b.i.d.</i>	25 <i>b.i.d.</i> ^d
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 <i>o.d.</i>	200 <i>o.d.</i>
Nebivolol ^f	1.25 <i>o.d.</i>	10 <i>o.d.</i>
ARBs		
Candesartan	4–8 <i>o.d.</i>	32 <i>o.d.</i>
Valsartan	40 <i>b.i.d.</i>	160 <i>b.i.d.</i>
Losartan ^{b,c}	50 <i>o.d.</i>	150 <i>o.d.</i>
MRA_s		
Eplerenone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
Spirolactone	25 <i>o.d.</i>	50 <i>o.d.</i>
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 <i>b.i.d.</i>	97/103 <i>b.i.d.</i>
I_f-channel blocker		
Ivabradine	5 <i>b.i.d.</i>	7.5 <i>b.i.d.</i>

- ACE inhibitor

Dianjurkan sebagai obat lini pertama dengan fraksi ejeksi 40-45 % untuk meningkatkan survival, memperbaiki gejala, menurunkan rawat inap. Obat ini harus diberikan sebagai terapi awal dan bila disertai kongesti harus diberikan bersama diuretik. Obat ini harus segera diberikan bila ditemui tanda dan gejala

gagal jantung, segera sesudah infark jantung. ACE inhibitor seharusnya dititrasi sampai dosis maksimum yang dapat ditoleransi untuk mencapai penghambatan yang adekuat dari sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Ada bukti bahwa dalam praktik klinis mayoritas pasien menerima dosis suboptimal ACE inhibitor. ACE inhibitor juga dianjurkan pada pasien dengan disfungsi sistolik LV tanpa gejala untuk mengurangi risiko progresifitas gagal jantung, rawat inap dan kematian akibat gagal jantung.²

- Beta bloker

Direkomendasikan pada gagal jantung ringan, sedang, dan berat yang stabil baik karena iskemi atau kardiomiopati non iskemi dalam pengobatan standar seperti diuretik atau ACE inhibitor. Terbukti menurunkan angka hospitalisasi, meningkatkan kapasitas fungsional pada gagal jantung. Pada disfungsi jantung sistolik sesudah suatu infark miokard baik simtomatik atau asimtomatik, penambahan beta bloker jangka panjang pada pemakaian ACE inhibitor terbukti menurunkan mortalitas. Sampai saat ini hanya beberapa penyekat beta yang direkomendasi yaitu bisoprolol, karvedilol, metoprolol suksinat, dan nebivolol.²

- *Mineralocorticoid receptor antagonist / aldosteron receptor antagonist*

MRA (spironolakton dan eplerenone) menghambat reseptor yang mengikat aldosteron dengan derajat afinitas yang berbeda dengan reseptor hormone steroid lainnya (misalnya reseptor kortikosteroid, androgen). Spironolakton atau eplerenon direkomendasikan pada pasien HF_{rEF} simtomatik dan FEV_{Ki} ≤35%, untuk mengurangi mortalitas dan hospitalisasi akibat gagal jantung (meski diobati dengan ACE Inhibitor dan beta bloker). Perhatian harus diberikan saat MRA digunakan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan pada mereka

dengan kalium serum > 5,0 mmol / L. Pemeriksaan rutin kadar kalium serum dan fungsi ginjal harus dilakukan sesuai dengan kondisi klinis.²

- Diuretik

Loop diuretic seperti furosemid diberikan sebagai lini pertama diuretik. Obat ini penting untuk pengobatan simptomatik bila ditemukan beban cairan berlebihan, kongesti paru dan edema perifer. Pemberian harus dikombinasi dengan ACE inhibitor pada saat gejala akut gagal jantung. Diberikan bolus dan diberikan dosis pemeliharaan hingga gejala kongesti paru teratasi. Dosis diuretik yang umum digunakan pada terapi gagal jantung dapat dilihat pada tabel 11.²

Tabel 11. Dosis diuretik yang umum digunakan pada pasien gagal jantung ²

Diuretics	Initial dose (mg)		Usual daily dose (mg)	
Loop diuretics^a				
Furosemide	20–40		40–240	
Bumetanide	0.5–1.0		1–5	
Torsemide	5–10		10–20	
Thiazides^b				
Bendroflumethiazide	2.5		2.5–10	
Hydrochlorothiazide	25		12.5–100	
Metolazone	2.5		2.5–10	
Indapamide ^c	2.5		2.5–5	
Potassium-sparing diuretics^d				
	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB	+ACE-I/ ARB	-ACE-I/ ARB
Spironolactone/ eplerenone	12.5–25	50	50	100– 200
Amiloride	2.5	5	5–10	10–20
Triamterene	25	50	100	200

- *Angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)*

Golongan obat baru yang bekerja pada RAAS dan sistem netral endopeptidase telah dikembangkan [*angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)*]. Golongan pertama kali adalah LCZ696, yaitu sebuah molekul gabungan dari sebagian valsartan dan sacubitril (penghambat neprilysin) dalam satu substansi. Dengan menghambat neprilysin mengakibatkan degradasi NP, bradikinin dan peptida lainnya diperlambat. *A-type natriuretic peptide (ANP)* sirkulasi yang tinggi dan BNP menimbulkan efek fisiologis melalui ikatan reseptor NP dan cGMP yang meningkat, sehingga meningkatkan diuresis, natriuresis, dan relaksasi miokard dan anti-remodeling. ANP dan BNP juga menghambat renin dan sekresi aldosteron. Blokade selektif pada AT1-reseptor mengurangi vasokonstriksi, retensi natrium dan air, dan hipertrofi miokard. Sacubitril / valsartan dianjurkan sebagai pengganti ACE-I untuk mengurangi risiko hospitalisasi dan mortalitas gagal jantung pada pasien HFrEF ambulatori yang tetap simptomatik meski mendapat terapi optimal dengan ACE Inhibitor, beta bloker dan MRA.²

- *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)*

ARB direkomendasikan hanya sebagai alternatif pada pasien yang intoleran dengan ACE Inhibitor. Candesartan telah terbukti mengurangi mortalitas kardiovaskular. Valsartan menunjukkan efek menurunkan hospitalisasi pada pasien HFrEF yang sebelumnya telah menerima terapi ACE Inhibitor. Oleh karena itu, ARB diindikasikan untuk pengobatan HFrEF hanya pada pasien yang tidak dapat mentoleransi ACE inhibitor karena efek samping yang serius. Kombinasi ACE inhibitor / ARB harus dibatasi pada pasien HFrEF simptomatik

yang menerima beta bloker yang tidak dapat mentoleransi MRA, dan harus digunakan di bawah pengawasan ketat.²

- *If channel inhibitor*

Ivabradine memperlambat denyut jantung melalui penghambatan kanal If pada SA node dan karena itu hanya digunakan untuk pasien HFrEF simptomatik atau FEVKi $\leq 35\%$, dengan irama sinus dan laju denyut jantung ≥ 70 denyut per menit telah dengan terapi optimal beta bloker, ACE inhibitor (atau ARB) dan MRA. Penambahan ivabradine mampu memberikan benefit terhadap *survival* pada pasien HFrEF FEVKi $\leq 35\%$ dan irama sinus dengan denyut jantung istirahat ≥ 75 bpm.²

- Hidralazin-isosorbid Dinitrat

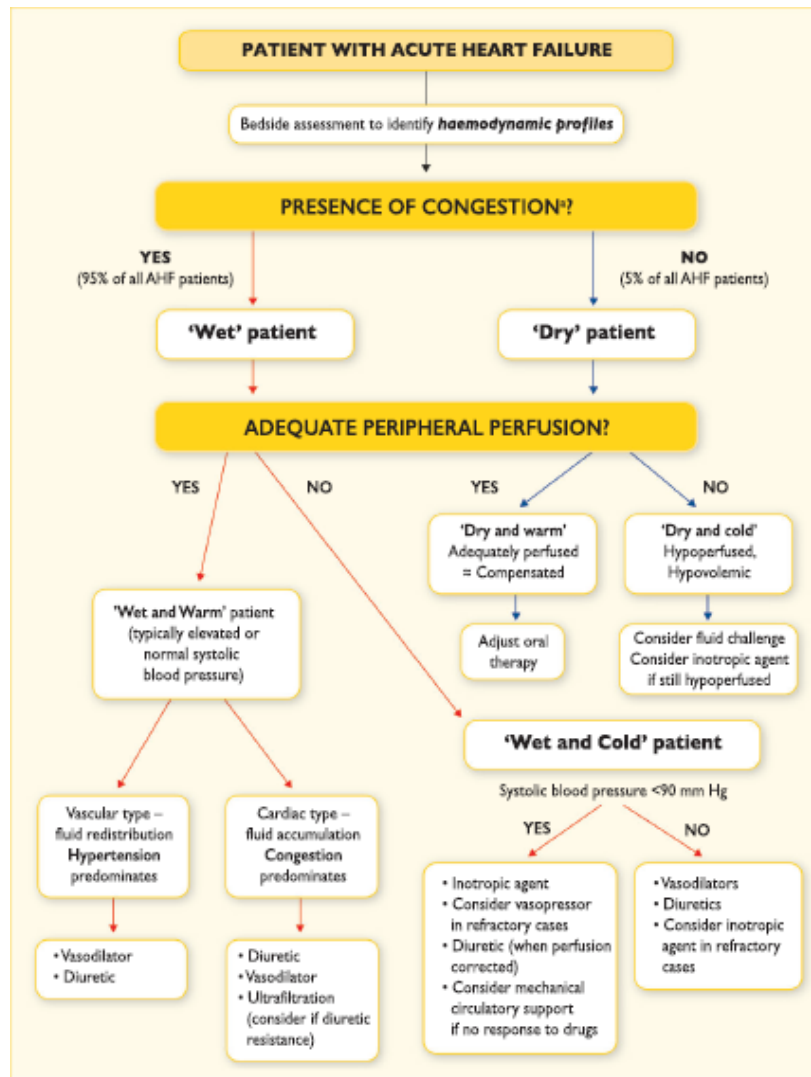
Sebagai tambahan, pada keadaan di mana pasien HFrEF simptomatik tidak toleran terhadap ACE inhibitor atau ARB. kombinasi hidralazin dengan isosorbid dinitrat dikatakan dapat menurunkan mortalitas berdasarkan *The Veterans Administration Cooperative Study*, yang melibatkan pasien HFrEF simptomatik yang hanya mendapatkan terapi digoxin dan diuretik.²

- Glikosida Jantung (Digitalis)

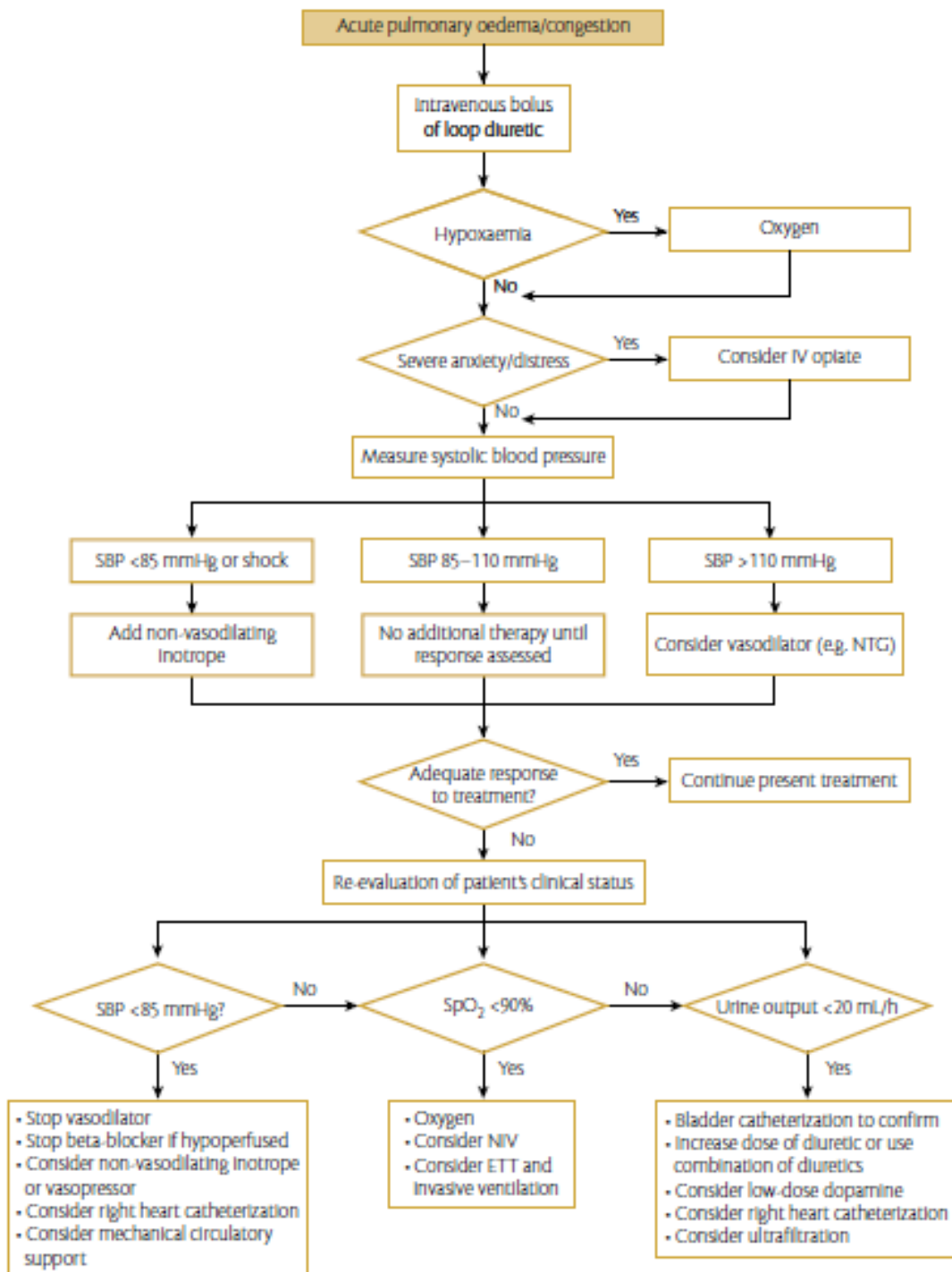
Digoxin hanya dianjurkan untuk pengobatan pasien dengan HFrEF dan fibrilasi atrium dengan laju ventrikel yang cepat ketika dengan terapi lain laju denyut jantung target belum tercapai (< 110 kali per menit).²

Tujuan dari terapi gagal jantung akut adalah menghilangkan gejala kongesti dan kegagalan pompa jantung yang bersifat akut yang membutuhkan

penatalaksanaan secara cepat. Terapi gagal jantung berpusat pada bagaimanakah pasien datang dengan profil klinis sesuai dengan klasifikasi Forrester (Gambar 8 dan 9).²



Gambar 8. Manajemen pasien dengan gagal jantung akut berdasarkan profil klinis dari Forrester²



Gambar 9. Algoritma manajemen edema paru akut ¹⁵

3. Terapi Alat dan Pembedahan

Pacu jantung, konvensional, *cardiac resynchronization therapy* (CRT) dan *implantable cardioverter defibrillators* (ICD) merupakan alat yang

direkomendasikan pada gagal jantung lanjut simptomatik yang sudah mendapatkan terapi farmakologis gagal jantung secara optimal. ICD direkomendasikan pada pasien dengan aritmia ventrikuler yang menyebabkan hemodinamik menjadi tidak stabil, untuk menurunkan resiko kematian mendadak dan menjadi prevensi primer pada pasien dengan gagal jantung simptomatik (NYHA class II-III) dan fraksi ejeksi < 35% walaupun sudah mendapat terapi optimal selama 3 bulan.²

CRT direkomendasikan pasien gagal jantung simptomatik dengan morfologi LBBB dengan irama sinus dan durasi QRS \geq 150 ms dan fraksi ejeksi < 35% walaupun telah mendapatkan terapi gagal jantung yang optimal.² Transplantasi jantung diberikan apabila gagal jantung sudah mencapai gagal jantung stage D dari klasifikasi AHA. Transplantasi jantung merupakan cara satu-satunya untuk memperbaiki kualitas hidup dan ketahanan hidup pada pasien-pasien tersebut. Dengan kemajuan di bidang terapi immunosupresi, angka kelangsungan hidup 1 tahun post transplantasi jantung mencapai 90%, dengan 50% pasien masih tetap hidup lebih dari 11 tahun.²²

2.1.9 Prevensi Primer dan Prevensi Sekunder Gagal Jantung

Telah ditemukan banyak bukti bahwa onset gagal jantung dapat ditunda atau dicegah melalui intervensi yang ditujukan untuk memodifikasi faktor resiko gagal jantung atau mengobati disfungsi sistolik ventrikel kiri asimtomatik. Banyak penelitian menunjukkan bahwa pengendalian terhadap hipertensi akan menunda onset gagal jantung dan beberapa juga menunjukkan bahwa itu akan memperpanjang usia. Obat antihipertensi yang berbeda-beda (diuretik, ACE inhibitor, ARB, beta bloker) telah menunjukkan efektifitas terutama pada orang

tua, baik pada pasien dengan riwayat infark miokard dan tanpa riwayat infark miokard.²

Empagliflozin (inhibitor cotransporter sodium-glucose 2) telah menunjukkan dapat memperbaiki hasil (termasuk pengurangannya angka mortalitas dan angka rehospitalisasi pada gagal jantung) pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2. Agen hipoglikemik lainnya belum ditunjukkan secara meyakinkan dapat mengurangi risiko kejadian kardiovaskular dan dapat meningkatkan risiko gagal jantung. Intensifikasi terapi hipoglikemik dapat menurunkan HbA1c dengan agen selain empagliflozin tetapi tidak mengurangi risiko perkembangan dari gagal jantung.²

Meskipun penghentian merokok belum terbukti mengurangi risiko terjadinya perkembangan dari gagal jantung, asosiasi epidemiologi dengan perkembangannya penyakit kardiovaskular menyarankan agar pasien berhenti merokok dianggap memberikan manfaat. Hubungan antara asupan alkohol dan risiko berkembangnya gagal jantung de novo berbentuk U, dengan risiko terendah dengan konsumsi alkohol sedang sampai 7 gelas / minggu. Asupan alkohol lebih besar dari 7 gelas perminggu dapat memicu perkembangan toksik kardiomiopati, dan jika hal tersebut terjadi maka penghentian konsumsi alkohol dapat dianjurkan.²

Hubungan yang terbalik antara aktivitas fisik dan risiko gagal jantung telah dilaporkan. Meta-analisis baru-baru ini menemukan bahwa dosis dari aktivitas fisik yang melebihi pedoman yang direkomendasikan dari tingkat minimal mungkin dapat diperlukan untuk pengurangan yang lebih besar terhadap risiko terjadinya gagal jantung.²

Pemberian statin dapat mengurangi tingkat kejadian kardiovaskular dan mortalitas, serta terdapat bukti bahwa statin dapat mencegah atau menunda

terjadinya onset dari gagal jantung. Aspirin maupun agen antiplatelet lainnya, atau revaskularisasi, telah terbukti dapat mengurangi risiko berkembangnya gagal jantung atau kematian pada pasien dengan penyakit arteri koroner yang stabil. Obesitas juga berisiko menjadi faktor untuk gagal jantung, namun dampak pengobatan obesitas terhadap perkembangan dari gagal jantung masih tidak diketahui.²

Pada pasien dengan penyakit arteri koroner tanpa disfungsi sistolik ventrikel kiri atau gagal jantung, pemberian ACE inhibitor dapat mencegah atau menunda timbulnya gagal jantung dan mengurangi kematian akibat kardiovaskular dan semua penyebab kematian, meskipun manfaatnya mungkin kecil saat ini, terutama pada pasien yang menerima aspirin. Up-titrasi antagonis sistem renin-angiotensin dan beta bloker sampai dosis yang dapat ditoleransi maksimal bertujuan untuk memperbaiki luaran, termasuk gagal jantung pada pasien dengan peningkatan konsentrasi plasma NP. Intervensi koroner perkutan primer (*Primary PCI*) seawal mungkin pada ST elevasi infark miokard (STEMI) dapat mengurangi ukuran infark, mengurangi risiko penurunan FEVKi yang bermakna dan berkembangnya HFrEF. Pemberian ACE inhibitor, beta bloker dan MRA segera setelah terjadinya infark miokard, terutama bila berhubungan dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri, dapat mengurangi hospitalisasi akibat gagal jantung dan penurunan angka kematian.²

Pada pasien yang asimtomatik dengan FEVKi yang menurun dengan penyebab apapun secara kronis, pemberian ACE inhibitor dapat mengurangi risiko gagal jantung yang memerlukan rawat inap. Hal ini belum ditunjukkan pada pemberian beta bloker atau MRA. Pada pasien dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri asimtomatik (LVEF<30%) ≥ 40 hari setelah infark miokard akut,

*pemasangan implantable cardioverter-defibrillator (ICD) dianjurkan untuk memperpanjang hidup.*²

2.2 Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor

2.2.1 Definisi dan Sejarah

*Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) menghambat secara kompetitif Angiotensin converting enzyme. ACE adalah enzim non-spesifik terlibat dalam metabolisme berbagai peptida kecil, termasuk konversi angiotensin I, suatu oktapeptida inaktif, menjadi angiotensin II. Kininase, enzim yang mengkatalisasi degradasi bradikinin dan peptida vasodilator poten lain, juga secara kompetitif dihambat oleh ACE inhibitor. Efek utama angiotensin-II dijelaskan dalam tabel 12.*²³

Pada tahun 1956 Skeggs menemukan ACE yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Selanjutnya Cushman dan Ondetti menemukan obat yang dapat menghambat aktivitas ACE yaitu *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACE inhibitor) pada tahun 1960 yang pada awalnya digunakan untuk pengobatan hipertensi.²⁴ Pemahaman tentang peran penting upregulasi neurohormonal dalam perkembangan penyakit pada gagal jantung telah diterjemahkan ke dalam strategi terapeutik menggunakan ACE inhibitor untuk memperbaiki fungsi jantung, mengubah perkembangan penyakit, dan memperbaiki kelangsungan hidup. Jadi, selain digunakan untuk pengobatan hipertensi, ACE inhibitor juga berperan dalam pengobatan gagal jantung.¹

Tabel 12. Efek dari Angiotensin II ²³

Vessels	Vasoconstriction Stimulates noradrenaline, aldosterone, vasopressin and endothelin-1 release
Heart	Inotropic and chronotropic effects Coronary vasoconstriction
Adrenal gland	Aldosterone and adrenaline release
Brain	Vasopressin release Substance P, LHRH and ACTH release Stimulation of the thirst center Increased sympathetic activation
Kidney	Vasoconstriction (efferent > afferent arteriole) Contraction of mesangial cells Increased Na reabsorption in the proximal tubule Increased K excretion in distal nephron Decreased renin release
Platelets	Stimulates platelet adhesion and aggregation
Endothelial cells	Inactivation of NO (inhibits endothelial nitric oxide synthase) Expression of endothelial oxLDL receptor (LOX-1)
Sympathetic outflow	Enhancement of peripheral noradrenergic neurotransmission Catecholamine release from the adrenal medulla
Fibrinolysis	Increased expression of PAI-1 and 2
Inflammation	Activation and migration of macrophages Increased expression of adhesion molecules (VCAM-1, ICAM-1, P-selectin), chemotactic proteins (MCP-1) and cytokines (IL-6)
Trophic effects	Hypertrophy of cardiac myocytes Stimulation of vascular smooth muscle migration, proliferation and hypertrophy Stimulates proto-oncogenes (<i>fos</i> , <i>myc</i> , <i>jun</i>) and MAPKs (ERKs, JNK) Increased production of growth factors (PDGF, bFGF, IGF-1, TGF β 1) Increased synthesis of extracellular matrix proteins (fibronectin, collagen type-I and III, laminin- β 1 and β 2) and metalloproteinases
Atherosclerosis	Stimulation of NADH/NADPH oxidase activity and superoxide anion production, lipid peroxidation

ACTH: adrenocorticotropin hormone; bFGF: basic fibroblast growth factor; ERKs: extracellular-signal regulated protein kinases; JNK: Jun N-terminal kinases; LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone; ICAM: intracellular adhesion molecule; IGF-1: Insulin-like growth factor; IL-6: interleukin-6; LOX-1: lipoxygenase-1; MCP-1: Monocyte chemo-attractant protein-1; MAPKs: mitogen-activated protein kinases; PDGF: platelet-derived growth factor; NADH/NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NO: Nitric oxide; PAI: plasminogen activator inhibitor; TGF: Transforming growth factor; VCAM: vascular cell adhesion molecule.

2.2.2 Klasifikasi ACE Inhibitor

ACE inhibitor diklasifikasikan dalam tiga kategori menurut kelompok yang mengikat atom *zinc* pada molekul ACE menjadi yang mengandung grup sulfhydryl, carboxyl, atau phosphoryl sebagai ligan *zinc* (Tabel 13).²³

Tabel 13. Klasifikasi ACE Inhibitor ²³

Drug	Elimination half-life	Renal elimination (%)	Dose (mg) standard regiment	Dose (mg) regiment in renal failure CrCl 10–30 ml/min
<i>Sulfhydryl-containing inhibitors</i>				
Benazepril*	11	85	2.5–20 b.i.d.	2.5–10 b.i.d.
Captopril	2	95	25–100 t.i.d.	6.25–12.5 t.i.d.
Zofenopril*	4.5	60**	7.5–30 b.i.d.	7.5–30 b.i.d.
<i>Carboxyl-containing inhibitors</i>				
Cilazapril	10	80	1.25–5 daily	0.5–2.5 daily
Enalapril*	11	88	2.5–20 b.i.d.	2.5–20 b.i.d.
Lisinopril*	12	70	2.5–10 daily	2.5–5 daily
Perindopril*	>24	75	4–8 daily	2 daily
Quinapril*	2–4	75	10–40 daily	2.5–5 daily
Ramipril*	8–14	85	2.5–10 daily	1.25–5 daily
Spirapril	1.6	50**	3–6 daily	3–6 daily
Trandolapril	16–24	15**	1–4 daily	0.5–1 daily
<i>Phosphinyl-containing inhibitors</i>				
Fosinopril*	12	50**	10–40 daily	10–40 daily

CrCl: creatinine clearance.
 * Prodrug.
 ** Significant hepatic elimination.

2.2.3 Farmakokinetik ACE Inhibitor

Penyerapan sangat bervariasi di antara ACE inhibitor (25-75%) dan makanan tidak berpengaruh atau dapat mengurangi tingkat penyerapan. Beberapa ACE inhibitor merupakan *pro-drug* dalam bentuk inaktif sampai obat ini diubah menjadi metabolit aktif dengan hidrolisis dalam hati atau jaringan pencernaan. konsentrasi puncak obat dalam plasma dapat dicapai 1 – 4 jam setelah konsumsi. *Pro-drug* bersifat lebih lipofilik dan memiliki akses yang lebih baik ke jaringan target tempat *pro-drug* diubah menjadi senyawa aktif. Sebagian besar ACE inhibitor dan metabolitnya terutama diekskresikan melalui ginjal, sedangkan fosinopril, zofenopril, trandolapril dan spirapril dieliminasi melalui hepar dan ginjal. Captopril dieliminasi lebih cepat dari tubuh, sehingga mempersingkat durasi kerjanya (<6 jam), sedangkan ramiprilat (metabolit aktif ramipril) dan tandrolaprilat dieliminasi lebih lambat dari ACE inhibitor jenis lainnya (Tabel 13).²³

Pada pasien dengan gagal jantung kongestif, penyerapan dan biotransformasi ACE inhibitor yang berkurang dapat menunda efek kerjanya.

Karena berkurangnya perfusi ginjal, ekskresi ginjal menurun akan menyebabkan peningkatan kadar obat maksimum dalam plasma dan pemanjangan durasi kerja obat. Pengurangan dosis diperlukan pada gangguan fungsi ginjal (bila klirens kreatinin ≤ 30 ml/ menit). Fosinopril, spirapril, trandolapril dan zofenopril diekskresikan baik dalam urin dan empedu, sehingga klirens obat tersebut tidak secara signifikan dipengaruhi oleh gangguan ginjal (Tabel 13).²³

2.2.4 Indikasi Klinis ACE Inhibitor

Manfaat dan indikasi klinis ACE inhibitor telah dinyatakan dengan jelas pada berbagai kondisi kardiovaskuler, yaitu gagal jantung kronis, disfungsi ventrikel kiri asimtomatis, infark miokard akut, hipertensi dan pada pasien dengan risiko tinggi terjadi kejadian kardiovaskular. Adanya diabetes dalam kondisi tersebut mengidentifikasi subgrup yang paling mendapat manfaat dengan pemberian ACE inhibitor. Rekomendasi monitoring penggunaan ACE inhibitor meliputi kontrol tekanan darah, fungsi ginjal dan serum kalium. Dosis awal harus rendah dan diupitirasi, terutama pada pasien dengan hipotensi atau gagal jantung.²³

2.2.5 Mekanisme Kerja ACE Inhibitor pada Gagal Jantung

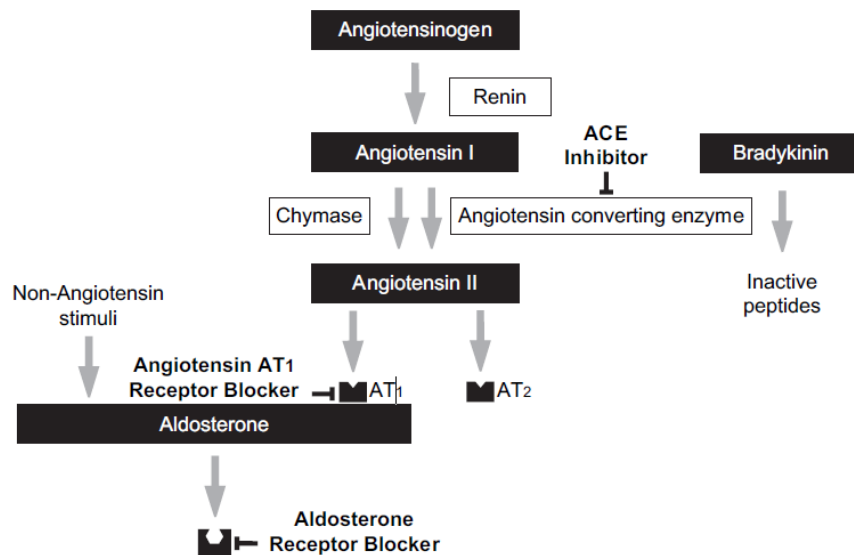
Aktivasi sistem renin-angiotensin memainkan peran penting dalam patogenesis gagal jantung. Efek buruk aktivasi sistem renin-angiotensin pada gagal jantung dimediasi terutama melalui peningkatan kadar neurohormon angiotensin II di sirkulasi dan jaringan. Angiotensin II adalah vasokonstriktor yang sangat poten, yang bekerja langsung pada otot polos pembuluh darah dan secara tidak langsung dengan meningkatkan tonus simpatik. Selain itu, angiotensin II menghasilkan retensi natrium (melalui aldosteron dan

vasokonstriksi ginjal), serta retensi cairan (melalui hormon antidiuretik). Pada tingkat sel, angiotensin II meningkatkan migrasi, proliferasi, dan hipertrofi, sehingga menghasilkan banyak efek samping, termasuk remodeling dari ventrikel kiri, perubahan morfologi dan sifat mekanik pembuluh darah, dan perkembangan disfungsi endotel.¹

Angiotensin II meningkatkan remodeling jantung dengan beberapa cara. Dengan meningkatkan tonus otot polos arteri dan menyebabkan retensi natrium dan air, pada akhirnya akan meningkatkan preload dan afterload jantung, dan peningkatan tekanan dinding merupakan stimulus kuat untuk remodeling. Selain itu, angiotensin II memiliki efek langsung pada miokardium, menyebabkan hipertrofi miosit jantung dan hiperplasia fibroblas jantung yang berhubungan dengan peningkatan deposisi matriks ekstraselular, dan merangsang pelepasan faktor pertumbuhan lainnya, termasuk norepinephrine dan endothelin, yang pada akhirnya merangsang remodeling jantung. Aksi angiotensin II ini dimediasi sebagian besar melalui reseptor angiotensin tipe 1 (AT1).¹

Sistem renin-angiotensin dapat dihambat pada berbagai tingkat, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 8. ACE inhibitor menghalangi aksi ACE, enzim yang bertanggung jawab atas konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, sehingga mengurangi angiotensin II yang ada untuk merangsang reseptor angiotensin. Dengan demikian, inhibisi ACE mengurangi banyak gangguan hemodinamik, mekanis, dan gangguan fungsional penting untuk patofisiologi gagal jantung. Selain efek penghambatan dari ACE itu sendiri, ACE juga mengkatalisis degradasi bradikinin (lihat Gambar 8). Bradikinin memiliki aktivitas vasodilator langsung dan tidak langsung yang dimediasi oleh pelepasan oksida nitrat dan prostaglandin, serta tindakan antimitosis dan antitrombotik yang dapat bermanfaat bagi gagal jantung. Hal ini juga menyebabkan natriuresis dengan

efek tubular langsung di ginjal. Penghambatan ACE menghasilkan akumulasi kinin dan aksentuasi sintesis prostaglandin yang dimediasi kinin, dan data eksperimen menunjukkan bahwa respons modifikasi hemodinamik dan remodeling terhadap penghambatan ACE dilemahkan secara signifikan oleh pemberian antagonis bradikinin secara simultan. Dengan demikian, selain memblok produksi angiotensin II, efek terapeutik penghambatan ACE pada pasien yang mengalami gagal jantung dapat disebabkan sebagian akibat pengaruhnya pada sistem kallikrein-kinin dan peningkatan kadar kinin endogen.¹



Gambar 10. Aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Angiotensinogen (AT) diubah menjadi angiotensin I (ATI) oleh renin. ATI dapat diubah menjadi angiotensin II (ATII) melalui jalur ACE dan chymase-dependent. ATII memberikan efek biologisnya dengan mengikat reseptor AT. Produksi aldosteron distimulasi oleh ATII dan juga mekanisme AT-independent. ACE inhibitor memblok konversi ATI ke ATII yang tergantung pada ACE. Penghambat ACE juga mencegah katabolisme bradikinin, yang dapat menyebabkan peningkatan oksida nitrat dan prostaglandin.¹

Meskipun pertama kali dikembangkan sebagai agen antihipertensi, ACE inhibitor menempati peran sentral dalam pengelolaan gagal jantung. Awalnya,

efek hemodinamik ACE inhibitor diyakini penting peranannya dalam gagal jantung. ACE inhibitor diharapkan dapat mengurangi beban hemodinamik pada gagal jantung dengan mengurangi resistensi vaskular perifer, sehingga meningkatkan *cardiac output* (CO). Studi dengan ACE inhibitor, captopril, menunjukkan peningkatan CO, penurunan tekanan pengisian ventrikel kiri, dan sedikit penurunan dari tekanan darah sistolik dan denyut jantung pada pasien yang mengalami gagal jantung dan disfungsi sistolik ventrikel kiri. Efek ini dipertahankan dengan penghambatan ACE jangka panjang. Sejak saat itu diketahui bahwa efek ACE inhibitor pada remodeling ventrikel kiri dapat menjadi salah satu mekanisme terpenting untuk efikasinya pada pasien yang mengalami gagal jantung. Baru-baru ini, telah diketahui semakin banyak sifat antiimunogenik, anti-inflamasi, antiproliferatif, dan antitrombotik ACE inhibitor yang mungkin berkontribusi pada efek perlindungan vaskular pada pasien dengan dan tanpa gagal jantung.^{1,25}

2.2.6 Penggunaan ACE Inhibitor pada Gagal Jantung Simptomatik

Sejumlah besar bukti mendukung penggunaan ACE inhibitor pada gagal jantung. ACE inhibitor telah dievaluasi dalam uji klinis lebih dari 7000 pasien yang memiliki gagal jantung simptomatik. Sebuah meta-analisis berdasarkan 7105 pasien dari 32 studi yang diterbitkan dan tidak dipublikasikan meneliti efikasi penghambatan ACE pada pasien yang mengalami gagal jantung. Semua pasien dalam penelitian tersebut memiliki gagal jantung simtomatik (New York Heart Association [NYHA] kelas fungsional II-IV), disfungsi sistolik ventrikel kiri, atau intoleransi terhadap latihan. Pada kebanyakan penelitian, pasien sebelumnya mendapatkan terapi digoksin dan diuretik atau hanya diuretik. Dari 32 penelitian tersebut, 28 penelitian dengan 6726 pasien menggunakan

captopril, enalapril, ramipril, quinapril, atau lisinopril. Obat sisanya, benazepril hydrochloride, cilazapril, dan perindopril, digunakan pada 379 pasien. ACE inhibitor secara signifikan mengurangi angka kematian (rasio odds [OR] 0,77; 95% confidence interval [CI] 0,67-0,88), yang terutama disebabkan oleh pengurangan kematian karena progresifitas gagal jantung (OR 0,69; 95% CI 0,58-0,83 ; $P < ,001$); efek pada kematian mendadak atau diduga aritmia dan infark miokard fatal tidak signifikan. Ratio odds dari kombinasi hasil akhir kematian atau rawat inap akibat gagal jantung adalah 0,65 (95% CI 0,57-0,74), dan tidak ada bukti heterogenitas pada agen yang berbeda. Selain itu, ada penurunan signifikan pada infark miokard dan pengurangan stroke dan kejadian tromboemboli yang tidak signifikan.¹

Meskipun sebagian besar efek terlihat dalam 90 hari pertama pengobatan, manfaat tambahan terus bertambah dengan penggunaan yang lebih lama. Sebagian besar waktu penelitian adalah singkat dengan durasi 3 bulan; 12 penelitian dengan *follow up* pasien lebih dari 90 hari. Penurunan angka kematian total dan hasil akhir kematian total atau rawat inap akibat gagal jantung konsisten terjadi pada berbagai sub kelompok berdasarkan usia, jenis kelamin, kelas NYHA, dan etiologi, walaupun pasien dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri yang lebih berat ($FEVKi \leq \% 25\%$) paling diuntungkan. Jumlah data terbesar adalah dari penelitian menggunakan enalapril, di mana ada penurunan angka kematian yang signifikan (Tabel 14). Meskipun penurunan angka kematian tidak signifikan secara statistik dalam penelitian menggunakan captopril, ramipril, quinapril, dan lisinopril, perkiraan hasil akhir konsisten dengan keseluruhan efek enalapril (lihat Tabel 14). Dengan demikian, penelitian ini telah menetapkan peran ACE inhibitor dalam mengurangi kematian dan angka hospitalisasi pada pasien yang mengalami gagal jantung.¹

Tabel 14. Angka kematian total atau rawat inap akibat gagal jantung dengan durasi follow-up dan obat ACE inhibitor yang digunakan penelitian acak¹

Agent	No. of trials	ACE inhibitors (no. of events/no. randomized)	Controls(no. of events/ no. randomized)	OR (95% CI)
90 days or less of follow-up				
Captopril	4	27/292	42/288	0.60 (0.36–1.00)
Enalapril	7	157/1690	259/1691	0.52 (0.42–0.65)
Lisinopril	4	10/351	10/195	0.50 (0.19–1.27)
Quinapril	5	3/548	3/327	0.68 (0.13–3.66)
Ramipril	6	33/714	44/513	0.52 (0.32–0.83)
All other trials	4	9/215	14/164	0.51 (0.21–1.24)
Total	30	239/3810	372/3178	0.53 (0.44–0.63)
More than 90 days of follow-up				
Captopril	3	52/214	66/206	0.68 (0.44–1.04)
Enalapril	3	559/1282	592/1187	0.78 (0.66–0.91)
Lisinopril	0	—	—	—
Quinapril	2	2/218	2/210	0.96 (0.14–6.87)
Ramipril	2	2/120	3/83	0.58 (0.10–3.48)
Total	10	615/1834	663/1686	0.76 (0.66–0.88)

Data from Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995;273(18):1450–6.

Hal yang menonjol dari tiga penelitian penting dengan ACE inhibitor pada gagal jantung simptomatik, yaitu penelitian *the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*, *the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*, dan *the Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure Trial II (V-HeFT II)* secara terperinci dapat dilihat pada Tabel 15. Penelitian ini termasuk dalam meta-analisis yang dibahas di atas dan secara khusus menegaskan peran ACE inhibitor enalapril dalam memperpanjang *survival* pada pasien dengan gagal jantung simptomatik (NYHA kelas II-IV) sekunder akibat disfungsi sistolik ventrikel kiri.¹

Tabel 15. Uji Klinis yang menunjukkan manfaat ACE inhibitor pada disfungsi sistolik ventrikel kiri yang simtomatik dan asimtomatik ¹

Trial [Ref.] (no. of patients; average follow-up)	Study population	ACE inhibitor and dose	Key results
CONSENSUS I [22] (n = 253; 6 mo)	NYHA IV	Enalapril versus placebo 2.5 mg twice daily titrated to 20 mg twice daily	6-mo mortality decreased 40% 1-y mortality decreased 31% Improvement in NYHA class Decrease in cardiac size
V-HeFT II [24] (n = 804; 2.5 y)	NYHA II–IV LVEF <45%	Target enalapril 10 mg twice daily versus hydralazine 75 mg four times daily + isosorbide dinitrate 40 mg four times daily	2-y mortality decreased 28% No difference in HF hospitalization Lesser improvement in exercise capacity and ventricular function with enalapril
SOLVD Treatment Trial [23] (n = 2569; 41 mo)	NYHA II–IV (90% II–III) LVEF ≤ 35%	Enalapril versus placebo 2.5 mg twice daily titrated to 10 mg twice daily	16% decrease in mortality 22% decrease in progressive HF mortality 26% decrease in either death or HF hospitalization 8.6-mo increase in median life expectancy [77]
SOLVD Prevention Trial [30] (n = 4228; 37.4 mo)	NYHA I LVEF ≤ 35%	Enalapril versus placebo 2.5 mg twice daily titrated to 10 mg twice daily	20% decrease in either death or HF hospitalization 29% decrease in either death or development of HF

Selain manfaatnya terhadap kematian, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ACE inhibitor mengurangi gejala dan meningkatkan kapasitas olahraga pada pasien yang mengalami gagal jantung. Narang dan rekannya meninjau 35 penelitian yang terpublikasi, uji klinis acak terkontrol plasebo yang melibatkan 3411 pasien, yang membandingkan efek ACE inhibitor dan plasebo pada kapasitas olahraga pada pasien yang mengalami gagal jantung kronis simtomatik. Durasi latihan meningkat pada 23 penelitian, sedangkan gejala membaik pada 25 dari 33 penelitian yang mengevaluasi hal ini. Pada sebagian besar penelitian (27 dari 33), ada kesesuaian antara efek pada gejala dan pada kapasitas berolahraga, namun enam penelitian menunjukkan hasil yang tidak jelas. Sembilan penelitian dengan ukuran sampel lebih dari 50, dengan follow up 3 sampai 6 bulan, dan penggunaan tes latihan treadmill menunjukkan perbaikan kapasitas latihan dan juga gejala.¹

Data penggunaan ACE inhibitor pada pasien dengan gagal jantung simtomatik dan fraksi ejeksi normal adalah terbatas. Penelitian *The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure* (PEPCHF) adalah penelitian yang dirandomisasi, *double-blind*, placebo yang mengevaluasi penggunaan ACE inhibitor, perindopril, pada pasien lanjut usia dengan gagal jantung simtomatik, FEVKi normal dan bukti disfungsi diastolik.^{1,26} Kekuatan penelitian ini secara substansial berkurang dengan perekrutan yang lambat, lebih rendah dari tingkat kejadian yang diharapkan, dan pengurangan sampel yang besar selama penelitian berlangsung. Pada akhir penelitian, tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok perindopril dan kelompok plasebo dalam mortalitas atau rawat inap gagal jantung di rumah sakit (rasio *hazard* 0,92, 95% CI 0,70-1,21). Namun, sejumlah besar pasien menghentikan perawatan mereka setelah tahun pertama dan mulai menggunakan *open label* ACE inhibitor. Hasil analisis terbatas pada tahun pertama, perindopril dikaitkan dengan angka kejadian yang lebih rendah, dengan pengurangan hasil akhir primer (rasio *hazard* 0,69, 95% CI 0,47, 1,01, P = 0,055), pengurangan pada rawat inap gagal jantung (rasio *hazard* 0,63, 95% CI 0,41, 0,97, P = 0,033), peningkatan kelas NYHA (p < 0,03) dan peningkatan jarak tempuh pada tes berjalan 6 menit. Singkatnya, penelitian tersebut tidak menunjukkan manfaat statistik ACE inhibitor terhadap morbiditas atau mortalitas jangka panjang pada pasien dengan gagal jantung dan fraksi ejeksi normal, namun memang mengesankan beberapa perbaikan pada gejala dan kapasitas olahraga dan kemungkinan hospitalisasi akibat gagal jantung pada populasi pasien ini.¹

2.2.7 Penggunaan ACE Inhibitor pada Gagal Jantung Asimptomatik

Pasien dengan disfungsi ventrikel kiri asimptomatik memiliki resiko tinggi terjadinya gagal jantung dan kematian.^{1,27} Beberapa penelitian menunjukkan derajat aktivasi neurohormonal pada pasien yang memiliki disfungsi ventrikel kiri asimptomatik dan gagal jantung ringan, dan hal ini mungkin lebih nampak saat latihan. Faktor-faktor ini mengarahkan pada evaluasi efek ACE inhibitor pada morbiditas, kematian, dan perkembangan gagal jantung pada pasien yang memiliki disfungsi sistolik ventrikel kiri asimptomatis dalam studi *SOLVD Prevention Trial*. Dalam penelitian ini pasien dengan penurunan FEVKi asimptomatik yang tidak menerima terapi gagal jantung, pemberian enalapril secara signifikan menurunkan kombinasi dari kematian atau hospitalisasi gagal jantung serta secara signifikan menunda terjadinya gagal jantung. Enalapril menurunkan 8% angka kematian namun nonsignifikan ($p = 0,30$). 41% dari semua pasien pada kelompok plasebo dan 51% pasien kelompok plasebo yang dirawat untuk gagal jantung, mendapatkan *open label* ACE inhibitor, menunjukkan under-estimasi efek ACE inhibitor pada pasien yang memiliki disfungsi sistolik ventrikel kiri asimptomatik. Pada populasi pasien dengan disfungsi ventrikel kiri asimptomatik, ACE inhibitor menunjukkan manfaat yang signifikan pada morbiditas tetapi tidak pada mortalitas. Substudi menunjukkan bahwa inhibisi ACE kronis menunjukkan dapat memperlambat atau memperbaiki dilatasi ventrikel kiri pada pasien yang memiliki disfungsi ventrikel kiri asimptomatik. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada gagal jantung sistolik, manfaat klinis ACE inhibitor mungkin disebabkan oleh dampaknya pada aspek remodeling ventrikel.¹

2.2.8 Penggunaan ACE Inhibitor pada Pasien Gagal Jantung Akibat Disfungsi Sistolik Ventrikel Kiri Pasca Infark Miokard

Terdapat peningkatan bermakna kejadian kardiovaskular fatal dan non fatal pada pasien yang dapat bertahan setelah infark miokard akut, dengan tingkat disfungsi ventrikel kiri menjadi penentu paling penting untuk peningkatan resiko kejadian kardiovaskular. Setelah infark, sisa miokardium yang viabel mengalami remodeling progresif dan dilatasi, menyebabkan penurunan fungsi ventrikel kiri. Tingkat disfungsi ventrikel kiri proporsional dengan ukuran dan umur dari scar. Penelitian pada hewan serta studi klinis dengan hasil akhir (ukuran dan fungsi ventrikel) telah menunjukkan manfaat penghambatan ACE pada dilatasi dan progresivitas disfungsi ventrikel kiri. Selain itu, ACE inhibitor mungkin memiliki efek antiatherogenik, anti-inflamasi, antiproliferatif, dan antitrombotik yang dapat menurunkan risiko infark miokard berulang pada pasien kelompok ini.^{1,23} Tiga penelitian jangka panjang menunjukkan manfaat ACE inhibitor captopril, ramipril, dan trandolapril pada pasien gagal jantung atau disfungsi sistolik ventrikel kiri setelah infark miokard akut (lihat Tabel 16). Ringkasan dari tiga penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan terapi ACE inhibitor, mulai hari ke 3-16 setelah infark miokard akut dan jangka panjang berkaitan dengan penurunan angka kematian total (OR 0,74; 95% CI 0.66-0.83), infark miokard berulang (OR 0,80; 95% CI 0,69-0.94), hospitalisasi gagal jantung (OR 0,73; 95% CI 0.63-0.85), dan perkembangan gagal jantung. Hasil penelitian tersebut mengindikasikan bahwa diperlukan pengobatan 15 pasien selama 2,5 tahun untuk mencegah satu kematian. Tindak lanjut jangka panjang dari pasien dalam dua penelitian ini juga menunjukkan manfaat yang berkelanjutan pada angka *survival*.¹

Tabel 16. Uji klinis mengenai manfaat dari ACE inhibitor setelah infark miokard akut ¹

Trial [Ref.] (no. of patients; average follow-up)	Study population	ACE inhibitor and dose	Key results
SAVE [32] (n = 2231; 42 mo)	3–16 d post-MI LVEF <40% No overt HF	Captopril 12.5 mg three times daily titrated to 50 mg three times daily	19% decrease in all-cause mortality 21% decrease in CV mortality 37% decrease in severe HF 25% decrease in recurrent MI
AIRE [41,44] (n = 2006; 15 mo)	3–10 d post-MI Clinical HF irrespective of LVEF	Ramipril 2.5 mg twice daily titrated 5 mg twice daily	27% decrease in all cause mortality 19% decrease in death, reinfarction, severe HF, or stroke 23% decrease in severe HF 30% decrease in sudden death No effect on recurrent MI
TRACE [40] (n = 2606; 36 mo)	3–7 d post-MI Wall motion index ≤ 1.2 LVEF $\leq 35\%$	Trandolapril 1 mg once daily titrated up to 4 mg once daily	22% decrease in all-cause mortality 25% decrease in CV mortality 29% decrease in severe HF 24% decrease in sudden death

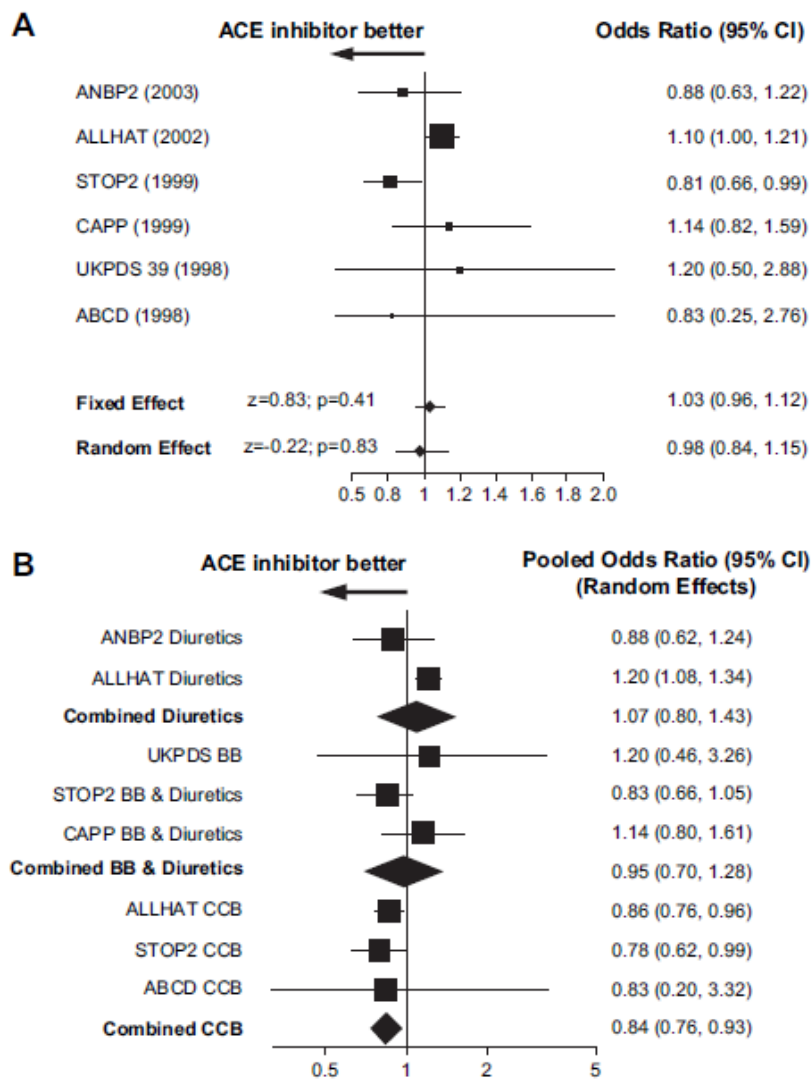
2.2.9 Penggunaan ACE Inhibitor untuk Prevensi Gagal Jantung pada Pasien tanpa Disfungsi Sistolik Ventrikel kiri

Setelah menunjukkan efikasi ACE inhibitor pada pasien yang memiliki disfungsi sistolik ventrikel kiri, langkah logis berikutnya adalah untuk meneliti peran ACE inhibitor dalam pencegahan gagal jantung pada pasien tanpa disfungsi sistolik ventrikel kiri, misalnya pada pasien yang memiliki hipertensi, atau pada pasien berisiko tinggi untuk peristiwa kardiovaskular. Pada pasien yang memiliki hipertensi, ACE inhibitor dapat mencegah atau menunda perkembangan fibrosis miokard dan kelainan struktural jantung hipertensi dengan cara menghambat sistem renin-angiotensin dalam jangka waktu yang lama, dengan demikian dapat mencegah atau menunda onset gagal jantung.¹ Meta-analisis terbaru dari enam penelitian obat anti hipertensi yang mengevaluasi manfaat dari ACE inhibitor dibandingkan agen anti hipertensi lain (termasuk diuretik, beta bloker, penghambat kanal kalsium dan alfa bloker) (lihat gambar 9).^{1,28} Temuan utama dari analisis ini adalah resiko gagal jantung pada pasien yang menerima ACE inhibitor dan yang menerima antihipertensi jenis lainnya

tidak berbeda. Namun, analisis ini mengasumsikan bahwa semua agen anti hipertensi yang dievaluasi memiliki efek yang sama pada perkembangan gagal jantung. Namun evaluasi ACE inhibitor terhadap tiap jenis anti hipertensi (kombinasi diuretik, beta bloker, penghambat kanal kalsium, dan kombinasi beta bloker dan diuretik) menunjukkan hasil yang sedikit berbeda.^{1,29} Meskipun diuretik tampak lebih unggul atau tidak berbeda daripada ACE inhibitor (OR untuk ACE inhibitor dibandingkan obat lain 1,07; 95% CI 0,80-1,43) dalam pencegahan gagal jantung, ACE inhibitor tampak lebih unggul dibanding penghambat kanal kalsium dalam mencegah gagal jantung (OR 0,84; 95% CI 0,76-0,93). Berdasarkan data ini, dapat disimpulkan bahwa pada populasi umum dengan hipertensi, ACE inhibitor mungkin tidak memiliki manfaat yang konsisten dalam pencegahan gagal jantung, namun lebih unggul dibanding penghambat kanal kalsium.¹

Hasil yang berbeda didapatkan pada pasien yang beresiko tinggi untuk perkembangan kejadian kardiovaskular. *The Heart Outcome Evaluation Project* (HOPE) meneliti manfaat dari ACE inhibitor ramipril pada penurunan mortalitas dan morbiditas pasien beresiko tinggi tanpa gagal jantung atau yang telah diketahui memiliki penurunan FEV_{Ki}. Total 9297 pasien usia lanjut (> 55 tahun) dengan riwayat penyakit arteri koroner, stroke, penyakit vaskular perifer, atau diabetes melitus disertai sedikitnya satu faktor resiko penyakit jantung lain (hipertensi, peningkatan kolesterol total, penurunan kadar kolesterol HDL, merokok atau mikroalbuminuria terdokumentasi) dilakukan randomisasi untuk mendapat terapi baik ramipril dosis target 10 mg/hari atau plasebo untuk rata-rata 5 tahun. Secara keseluruhan, pasien di kelompok ramipril memiliki 22% penurunan dalam luaran utama dari infark miokard, stroke, atau kematian kardiovaskular. Selain itu, pengobatan dengan ramipril secara signifikan

menurunkan frekuensi dari gagal jantung (kematian akibat gagal jantung, hospitalisasi gagal jantung, gagal jantung yang memerlukan ACE inhibitor atau semua kejadian gagal jantung yang dilaporkan) sebesar 23% dan tingkat mortalitas kardiovaskular dan kejadian gagal jantung sebesar 24%. Ketika dianalisis secara terpisah, masing-masing komponen dari luaran gagal jantung menunjukkan manfaat pengobatan dengan ramipril. Dokumentasi FEVKi itu tidak diperlukan untuk studi ini, tetapi 5193 pasien yang telah diketahui FEVKi pada awal studi, 92% memiliki FEVKi normal dan analisis subkelompok pasien yang telah diketahui FEVKi normal pada awal studi (n = 4775) menunjukkan manfaat yang mirip dengan kelompok keseluruhan. Manfaat dari ramipril pada perkembangan gagal jantung konsisten pada subgrup. Ditemukan adanya interaksi yang signifikan antara tekanan darah awal dan kelompok pengobatan. Ramipril dikaitkan dengan penurunan 9% gagal jantung pada pasien yang memiliki tekanan darah sistolik awal di bawah median (139 mm Hg) dibandingkan dengan penurunan 33% lebih besar pada pasien yang memiliki tekanan darah di atas median. Mekanisme pencegahan gagal jantung pada pasien resiko tinggi dapat mencakup kontrol tekanan darah, pencegahan infark miokard, serta efek menguntungkan pada penderita diabetes dengan ACE inhibitor.^{1,30} Manfaat ACE inhibitor dalam menurunkan hospitalisasi gagal jantung pada populasi dengan aterosklerosis tetapi tanpa gagal jantung atau penurunan FEVKi pada awal, juga telah dikonfirmasi dalam meta-analisis dari tiga penelitian besar termasuk penelitian HOPE.^{1,31}



Gambar 11. (A) Meta analisis dari efektivitas ACE inhibitor dalam prevensi gagal jantung pada pasien yang memiliki hipertensi: komparasi ACE inhibitor dengan jenis obat lain. ABCD, *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes*; ANBP2, *Second Australian National Blood Pressure Project*; ALLHAT, *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*; CAPP, *Captopril Prevention Project*; STOP-2, *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2*; UKPDS, *UK Prospective Diabetes Study Group*. B) Meta-analisis efektivitas ACE inhibitor untuk prevensi gagal jantung pada pasien dengan hipertensi: komparasi ACE inhibitor dengan kelas obat lain¹

2.2.10 Pemilihan ACE Inhibitor dan Pemberian Dosis Optimal

Meskipun sebagian besar penelitian tentang efek ACE inhibitor pada *survival* pasien gagal jantung simptomatik berasal dari studi pada enalapril, data yang tersedia menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan ACE inhibitor yang tersedia dalam hal efek dari masing-masing sediaan terhadap gejala atau *survival* (tabel 14). Dapat disimpulkan bahwa obat-obat pada kelompok ini mungkin berbeda pada tingkat kemampuannya untuk menghambat ACE jaringan, tetapi tidak ada penelitian yang menunjukkan bahwa agen ACE inhibitor jaringan lebih superior daripada ACE inhibitor yang lain pada aspek klinis gagal jantung. Namun dalam pemilihan ACE inhibitor, direkomendasikan agar diberikan ACE inhibitor yang menurunkan morbiditas dan mortalitas pada penelitian klinis (captopril, enalapril, lisinopril, dan ramipril), karena beberapa penelitian telah menunjukkan dosis yang efektif untuk memodifikasi penyakit tersebut. Akan tetapi informasi penelitian tentang ACE inhibitor pada populasi yang lebih banyak masih terbatas.¹

Meskipun banyak bukti tentang manfaat ACE inhibitor terhadap morbiditas dan mortalitas gagal jantung, beberapa survei menunjukkan cukup signifikan tentang kurangnya penggunaan dosis optimal serta penggunaan dosis yang jauh lebih rendah dari yang digunakan dalam uji klinis. Hal ini mungkin berdasarkan pada persepsi bahwa besarnya manfaat bergantung pada penggunaan ACE inhibitor, dimana efek samping bergantung pada dosis, meskipun asumsi ini belum divalidasi kebenarannya. Selain itu, ada keengganan yang nyata untuk menginisiasi atau menaikkan dosis pada pasien yang memiliki baseline hipotensi atau insufisiensi ginjal atau pada pasien tua, meskipun bukti menunjukkan bahwa pasien-pasien ini memperoleh banyak manfaat dari terapi ACE inhibitor seperti pada pasien yang lain. Karena beberapa pasien diterapi

pada dosis dibawah target yang digunakan pada penelitian klinis, masih ada pemikiran pemberian ACE inhibitor dosis rendah menunjukkan penurunan yang sama terhadap morbiditas dan mortalitas.¹

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa dosis yang lebih tinggi pada ACE inhibitor menunjukkan manfaat yang lebih besar terhadap hemodinamik dan simptom dibandingkan dosis rendah, dan data eksperimental menunjukkan penurunan tingkat mortalitas dengan dosis yang lebih tinggi ACE inhibitor pada model hewan. Untuk itu, penelitian klinis dilakukan untuk evaluasi penggunaan ACE inhibitor pada dosis rendah, pada dosis target yang digunakan pada penelitian klinis besar, dan lebih tinggi dari dosis target.¹

Tang dan kawan-kawan membandingkan respon neurohormonal dan efek klinis enalapril dosis tinggi (40 mg/hari) dibandingkan dosis rendah (5mg/hari) selama 6 bulan pada 75 pasien yang memiliki gagal jantung kronik dan disfungsi sistolik ventrikel kiri. Pada 48 pasien yang mengikuti penelitian sampai 6 bulan, enalapril dosis tinggi berhubungan dengan penurunan serum ACE yang lebih besar dibandingkan kelompok dosis rendah. Enalapril dosis tinggi tidak berhubungan dengan supresi angiotensin II yang lebih besar, aldosteron, atau level norepinefrin. Ada peningkatan hampir dua kali kejadian klinis yang telah ditentukan yaitu kunjungan ke bagian emergensi, rawat inap rumah sakit, kematian, dan peningkatan dosis diuretik pada kelompok dosis rendah dibandingkan dengan kelompok dosis tinggi (53% dan 30%), tetapi penemuan ini tidak signifikan secara statistik ($P = 0,06$). Pada kejadian yang sama, kecenderungan penurunan yang lebih besar pada dimensi diastolik ventrikel kiri pada kelompok dosis tinggi ($P = 0,08$). Enalapril ditoleransi dengan baik dengan dosis yang tinggi. Efek samping lain lebih dilaporkan pada kelompok dosis rendah daripada kelompok dosis tinggi.¹

Sebaliknya, penelitian NETWORK dengan 1532 pasien, yang membandingkan enalapril dosis rendah (2,5 mg dua kali sehari), intermediet (5mg dua kali sehari), atau dosis tinggi (10 mg dua kali sehari) selama 6 bulan, menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan pada mortalitas atau hospitalisasi pada ketiga kelompok tersebut. Penelitian ini dilakukan dalam jangka waktu yang pendek dan secara keseluruhan hanya terjadi 53 kasus kematian dan 90 rawat inap akibat gagal jantung pada pasien yang diacak, sehingga perbedaan pada kedua kelompok tersebut tidak begitu terdeteksi. Nanas dan kawan-kawan melakukan pendekatan yang berbeda. Mereka membandingkan perbedaan *survival*, klinis, dan variabel hemodinamik antara pasien yang diterapi dengan standar dosis yang lain dari enalapril (target 20 mg/hari, rata-rata dosis mencapai $17,9 \pm 4,3$ mg/hari) atau lebih tinggi daripada dosis standar (target 60mg/hari; rata-rata dosis mencapai $42 \pm 19,3$ mg/hari) pada 248 pasien. Pada akhir tahun pertama *follow up*, mereka tidak menemukan perbedaan yang signifikan pada *survival* atau klinis atau variabel hemodinamik antara dua kelompok. Sehingga pada kedua penelitian kecil ini tidak menunjukkan secara jelas tentang pentingnya dosis ACE inhibitor pada pasien dengan gagal jantung terhadap mortalitas, morbiditas atau pada toleransi aktivitas fisik.¹

Penelitian *The Assesement of Treatment with Lisinopril and Survival* (ATLAS) dilakukan secara obyektif dalam membandingkan efikasi dan keamanan dosis rendah dan dosis tinggi ACE inhibitor terhadap mortalitas dan morbiditas pada gagal jantung kronis. Penelitian ATLAS dilakukan pada 3164 pasien dengan FEVKi $\leq 30\%$ dan gagal jantung kronis (NYHA II-IV) pada pemberian ACE inhibitor lisinopril dosis rendah (target 2,5-5,0 mg/hari) atau dosis tinggi (target 32,5-35,0 mg/hari). Pemilihan dosis ini berdasar pada penelitian terdahulu yang menunjukkan dosis rendah 2,5 sampai 5 mg lisinopril memiliki efek

hemodinamik yang menguntungkan, sedangkan dosis yang lain, 20-40 mg/hari, dibandingkan dengan dosis rendah ACE inhibitor, memiliki efek yang menguntungkan pada morbiditas dan mortalitas pada uji klinis tersebut. Penelitian ini memiliki fase *open label* minimal 4 minggu untuk uptitrasi dan mempertahankan pasien pada dosis lisinopril 12,5 mg/hari sampai 15mg/hari. 5% dari pasien di dikeluarkan dari keikutsertaan penelitian karena mereka tidak dapat mentoleransi dengan dosis lisinopril intermediet selama periode *open label* tersebut. Dari 3164 pasien, 93% mendapat dosis target rendah dan 91% menerima dosis tinggi. Selama penelitian, 31% pasien dengan dosis rendah dan 27% pasien dengan dosis tinggi tidak melanjutkan terapi. Sebagai tambahan, 22% pasien dengan dosis rendah dan 18% dosis tinggi memulai *open label* terapi, yang berpotensi menurunkan besarnya perbedaan manfaat antara kedua kelompok tersebut.¹

Setelah median *follow-up* selama 46 bulan, dibandingkan dengan kelompok dosis rendah, pasien yang menerima dosis lisinopril lebih tinggi mempunyai penurunan yang tidak signifikan sebesar 8% pada semua penyebab mortalitas ($P = 0,128$), penurunan 10% pada mortalitas kardiovaskular ($P = 0,073$) dan penurunan 12% pada semua penyebab mortalitas atau hospitalisasi untuk semua alasan ($P = 0,002$). Pasien dengan lisinopril dosis tinggi, 24% lebih rendah untuk hospitalisasi karena gagal jantung ($P = 0,002$), penurunan 13% untuk semua penyebab hospitalisasi ($P = 0,021$), penurunan 16% mortalitas pada hospitalisasi akibat kardiovaskular ($P = 0,05$). Studi ini juga menunjukkan keamanan relatif dari penggunaan ACE inhibitor dosis tinggi. Walaupun dosis tinggi lisinopril dihubungkan dengan pusing, hipotensi, penurunan fungsi ginjal ringan, dan hiperkalemia, efek samping ini tidak membuat pasien menghentikan pengobatan yang dilakukan pada studi ini yang lebih sering pada kelompok dosis

tinggi dibandingkan dengan kelompok dosis rendah (17% dibanding 18%). Dibandingkan dengan kelompok dosis rendah, lebih sedikit pasien kelompok dosis tinggi yang mengalami batuk atau dilaporkan perburukan gagal jantung sebagai efek samping.¹

Oleh karena itu, penelitian ATLAS menunjukkan bahwa jika dibandingkan dengan dosis rendah ACE inhibitor, penggunaan dosis tinggi menurunkan risiko kejadian klinis mayor, terutama rawat inap akibat kardiovaskular dan gagal jantung. Ini bisa diartikan penghematan biaya dan juga perbaikan kualitas hidup. Akan tetapi, tidak terdapat penurunan signifikan pada semua penyebab mortalitas dengan penggunaan ACE inhibitor dosis tinggi. Manfaat yang diperoleh dari penghambat ACE dosis rendah dibandingkan dengan dosis tinggi kira-kira separuh dari ACE inhibitor dosis tinggi dibandingkan dengan plasebo pada studi SOLVD, menunjukkan bahwa ACE inhibitor dosis rendah mungkin memiliki separuh manfaat jika dibandingkan dengan dosis tinggi obat ini. Hasil studi tidak mengklarifikasi apakah ada manfaat tambahan pada ACE inhibitor dosis menengah hingga tinggi.¹

Dengan demikian, data mendukung untuk uptitrasi dosis ACE inhibitor, jika dapat ditoleransi. Hingga data lebih banyak tersedia, mungkin bijak untuk berusaha melakukan uptitrasi hingga dosis target untuk menunjukkan manfaat pada uji klinis penggunaan ACE inhibitor pada pasien gagal jantung. Jika dosis target ACE inhibitor tidak bisa ditoleransi, dosis yang lebih rendah harus digunakan dengan perkiraan bahwa dosis lebih rendah juga memberikan manfaat, walaupun kurang dibandingkan dosis lebih tinggi. Tabel 17 menunjukkan dosis awal dan dosis target ACE inhibitor yang direkomendasikan pada terapi pasien gagal jantung.^{1,32}

Tabel 17. Dosis rekomendasi untuk ACE inhibitor pada gagal jantung ³²

Drug	Initial dose	Target dose
Captopril	6.25 mg three times daily	50 mg three times daily
Enalapril	2.5 mg twice daily	10 to 20 mg twice daily
Fosinopril	5 to 10 mg once daily	40 mg once daily
Lisinopril	2.5 to 5.0 mg once daily	20 to 40 mg once daily
Quinapril	10 mg twice daily	40 mg twice daily
Ramipril	1.25 to 2.5 mg once daily	10 mg once daily
Perindopril	2 mg once daily	8 to 16 mg once daily
Trandolapril	1 mg once daily	4 mg once daily

Data from Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. J Am Coll Cardiol. 2005 Sep 20;46(6):e1–82.

Dosis optimal ACE inhibitor pada pasien gagal jantung merupakan dosis tertinggi yang dapat ditoleransi oleh pasien.⁴ Dosis maksimal ACE inhibitor menurut *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai berikut:

- Captopril 450 mg/hari
- Enalapril 40 mg/hari
- Fosinopril 80 mg/hari
- Lisinopril 80 mg/hari
- Quinapril 80 mg/hari
- Benazepril 80 mg/hari
- Ramipril 20 mg/hari
- Perindopril 80 mg/hari
- Trandolapril 8 mg/hari

2.2.11 Karakteristik Pasien sebagai Penentu Manfaat dari ACE Inhibitor

Walaupun beragam uji klinis penghambatan terhadap ACE pada pasien dengan gagal jantung memberikan bukti yang tidak bertentangan dengan manfaatnya, hingga kini masih belum jelas apakah manfaat ini setara pada semua subgrup.

Keparahan penyakit

Pada sebagian besar uji klinis penghambatan ACE pada gagal jantung, pasien yang mempunyai derajat klinis yang lebih parah dan FEV_{Ki} yang lebih rendah mendapatkan manfaat yang paling besar. Penelitian CONSENSUS menunjukkan pengurangan sebesar 31% pada mortalitas pada pasien dengan gagal jantung NYHA kelas IV setelah terapi dengan enalapril selama 6 bulan, sedangkan uji terapi SOLVD yang pasiennya dominan dengan gagal jantung NYHA kelas II dan III, menunjukkan pengurangan mortalitas sebesar 16% dalam 41 bulan. Pada studi yang sama, studi pencegahan SOLVD, yang melihat pasien dengan disfungsi ventrikel kiri asimtomatis, menunjukkan penurunan mortalitas sebesar 8% dengan menggunakan enalapril.¹

Pasien dengan hiponatremia (serum sodium < 135 mEq/L) cenderung lebih sensitif terhadap penghambatan ACE, kemungkinan karena kadar renin plasma yang lebih tinggi. Hiponatremia membantu untuk mengidentifikasi pasien yang kemungkinan akan menderita hipotensi dan perburukan azotemia setelah inisiasi ACE inhibitor.¹

Azotemia awal mengidentifikasi kelompok pasien yang mengalami peningkatan resiko untuk semua penyebab mortalitas pada pasien gagal jantung. Sebaliknya beberapa pasien yang mempunyai resiko lebih tinggi untuk perburukan fungsi renal setelah pemberian awal ACE inhibitor, khususnya pasien

usia tua atau sedang diberikan diuretik. Sehingga sangat penting dimulai pada dosis kecil dan uptitrasi dosisnya secara hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal sebelumnya dengan pengawasan ketat fungsi ginjal dan serum kalium pada saat pemberian awal dan fase uptitrasi. Perburukan fungsi ginjal atau hipotensi biasanya akan membaik setelah pengurangan dosis diuretik yang diberikan secara bersamaan, jika memungkinkan. Jika fungsi ginjal terus menurun, sebaiknya dosis ACE inhibitor yang lebih rendah mungkin perlu dicoba, atau, pada beberapa kasus ACE inhibitor mungkin perlu dihentikan pemberiannya. Pasien yang tidak dapat mentoleransi pemberian ACE inhibitor karena penurunan fungsi ginjal progresif atau keterbatasan ginjal dan sirkulasi lainnya pada saat mengkonsumsi ACE inhibitor mempunyai resiko mortalitas yang lebih tinggi.¹

Gender dan Ras

Sebagian besar pasien yang diikuti dalam uji klinis acak yang besar dan telah menunjukkan manfaat ACE inhibitor pada disfungsi ventrikel kiri adalah laki-laki kulit putih. Apakah efek yang serupa juga didapatkan oleh wanita dan orang kulit hitam masih kontroversial. Ada beberapa alasan untuk mempercayai bahwa subpopulasi tertentu mungkin tidak merasakan manfaat yang sama dengan yang dirasakan orang kulit putih. Terdapat bukti bahwa ACE inhibitor menyebabkan efek yang kurang pada tekanan darah pada orang kulit hitam dibandingkan dengan non-kulit hitam dengan hipertensi, dan analisis retrospektif menunjukkan ACE inhibitor mungkin tidak efektif pada pasien kulit hitam dengan gagal jantung. Serupa dengan itu, pria dan wanita mungkin memiliki respon terapi yang berbeda terhadap terapi penyakit jantung yang diberikan. Analisis awal pada satu studi ACE inhibitor menunjukkan kesan penurunan mortalitas

yang lebih rendah pada wanita dibandingkan dengan pria. Analisis terbaru tentang gender dan ras spesifik dari data yang terkumpulkan dari 7 uji klinis besar, menunjukkan bahwa ACE inhibitor mempunyai manfaat *survival* pada wanita dengan gagal jantung simptomatik dan disfungsi ventrikel kiri, sebagaimana pada pasien kulit hitam. Karena jumlah subgrup ini lebih kecil pada saat dilakukan uji klinis, kesimpulan pasti terkait besarnya manfaat dibandingkan pada pria kulit putih belum memungkinkan. Dengan menunggu data yang lebih pasti, pedoman terkini merekomendasikan penggunaan ACE inhibitor pada pasien wanita dan kulit hitam yang mempunyai gagal jantung. Walaupun uji klinis yang didesain untuk melihat manfaat ACE inhibitor pada ras minoritas ingin dilakukan, uji plasebo terkontrol sepertinya tidak etis pada kasus ini. Akhirnya, etnis minoritas seperti orang kulit hitam secara genetik tidak homogen dengan populasi umum, dan data dari analisis subgrup uji klinis besar tidak digunakan untuk menunda terapi yang menyelamatkan nyawa.¹

2.2.12 Efek Samping ACE Inhibitor

Pada kebanyakan pasien, ACE inhibitor dapat ditoleransi dengan baik, namun beberapa reaksi yang merugikan dapat terjadi, antara lain:²³

- Hipotensi simptomatik dapat terjadi sebagai akibat penekanan angiotensin-II yang me-mediasi tonus vasokonstriktor, terutama setelah dosis pertama ACE inhibitor dan sebagian terjadi pada pasien dengan aktivitas renin plasma tinggi (misalnya, pasien yang kekurangan sodium karena diuretik dosis tinggi atau dengan gagal jantung kongestif).
- Batuk kering muncul pada 5% sampai 10% pasien dan tidak selalu mudah untuk membedakannya dari akibat kongesti paru atau penyakit

penyerta, misalnya penyakit respiratori. Etiologi masih tidak diketahui, namun mungkin terkait dengan peningkatan kadar Bradikin dan/atau substansi P di Paru. Batuk tidak bergantung pada dosis, lebih sering terjadi pada wanita dan populasi Asia, biasanya berkembang antara 1 minggu dan beberapa bulan pengobatan dan terkadang memerlukan penghentian pengobatan, walaupun beberapa pasien dapat mentolerir kembali pemberian ulang ACE inhibitor setelah periode bebas obat. Setelah terapi dihentikan, batuk biasanya hilang dalam waktu 3-5 hari. Tidak ada perbedaan pada kecenderungan terjadinya batuk di antara golongan ACE inhibitor yang berbeda.

- Hiperkalemia terjadi sebagai akibat penurunan sekresi aldosteron, jarang ditemukan pada pasien dengan fungsi ginjal normal namun relatif sering terjadi pada orang dengan gagal jantung kongestif dan pada orang tua. Hiperkalemia lebih sering terjadi pada pasien dengan gangguan ginjal, diabetes, dalam terapi Kalium atau *Potassium K⁺-sparing* diuretik, heparin atau obat anti-inflamasi Non-Steroid (NSAID).

- Gagal ginjal akut

ACE inhibitor dapat meningkatkan kadar nitrogen urea darah atau kreatinin. Pada kebanyakan pasien tingkat kreatinin akan tetap stabil atau menurun terhadap nilai sebelum terapi selama perawatan lanjutan. Gagal ginjal akut lebih sering terjadi pada pasien dengan depleksi volume karena diuretik dosis tinggi, hiponatremia, stenosis arteri renalis bilateral, stenosis arteri renalis yang dominan atau *single kidney*, dan penerima transplantasi ginjal. Dalam keadaan ini, peningkatan pelepasan renin menyebabkan peningkatan kadar

angiotensin-II yang menghasilkan konstriksi arteriol yang selektif dan membantu mempertahankan laju filtrasi glomerulus. ACE inhibitor mengurangi kadar angiotensin-II, menghasilkan vasodilatasi arteriolar eferen dan mengurangi filtrasi glomerulus, yang menyebabkan peningkatan kadar kreatinin. Pada pasien usia tua dengan gagal jantung kongestif sangat rentan terhadap ACE inhibitor yang menyebabkan gagal ginjal akut. Namun, pada hampir semua pasien, pemulihan fungsi ginjal terjadi setelah penghentian ACE inhibitor.

- Proteinuria

ACE inhibitor dapat menyebabkan proteinuria. Namun, proteinuria yang sudah ada sebelumnya bukanlah kontraindikasi untuk ACE inhibitor, karena telah ditemukan efek nefroprotektif pada penyakit ginjal yang terkait dengan proteinuria (yaitu nefropati diabetes)

- Angioedema adalah efek samping yang jarang namun berpotensi mengancam jiwa. Gejala berkisar dari gangguan gastrointestinal ringan (mual, muntah, diare, kolik) hingga dispneu berat akibat edema laring, dan kematian. Hal ini lebih sering terjadi pada bulan pertama terapi, dan sering pada pasien kulit hitam. Angioedema dapat menghilang dalam beberapa jam setelah penghentian ACE inhibitor. Mekanisme ini tampaknya melibatkan akumulasi bradikinin dan metabolit *des-arginin-bradikinin* dan inhibisi *complement-1 esterase inactivator*.

- Efek teratogenik. ACE-I bila diberikan pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dapat menyebabkan kelainan janin (yaitu oligohidramnion, hipoplasia paru, retardasi pertumbuhan janin, disgenesis ginjal, anuria neonatal dan kematian neonatal).

- Efek samping lainnya, yang tidak terkait dengan penghambatan ACE meliputi ageusia dan gangguan perasa lainnya (terutama pada orang tua); neutropenia; dan ruam makulopapular. Neutropenia jarang terjadi dan lebih sering terjadi pada pasien dengan penyakit vaskular ginjal atau kolagen.

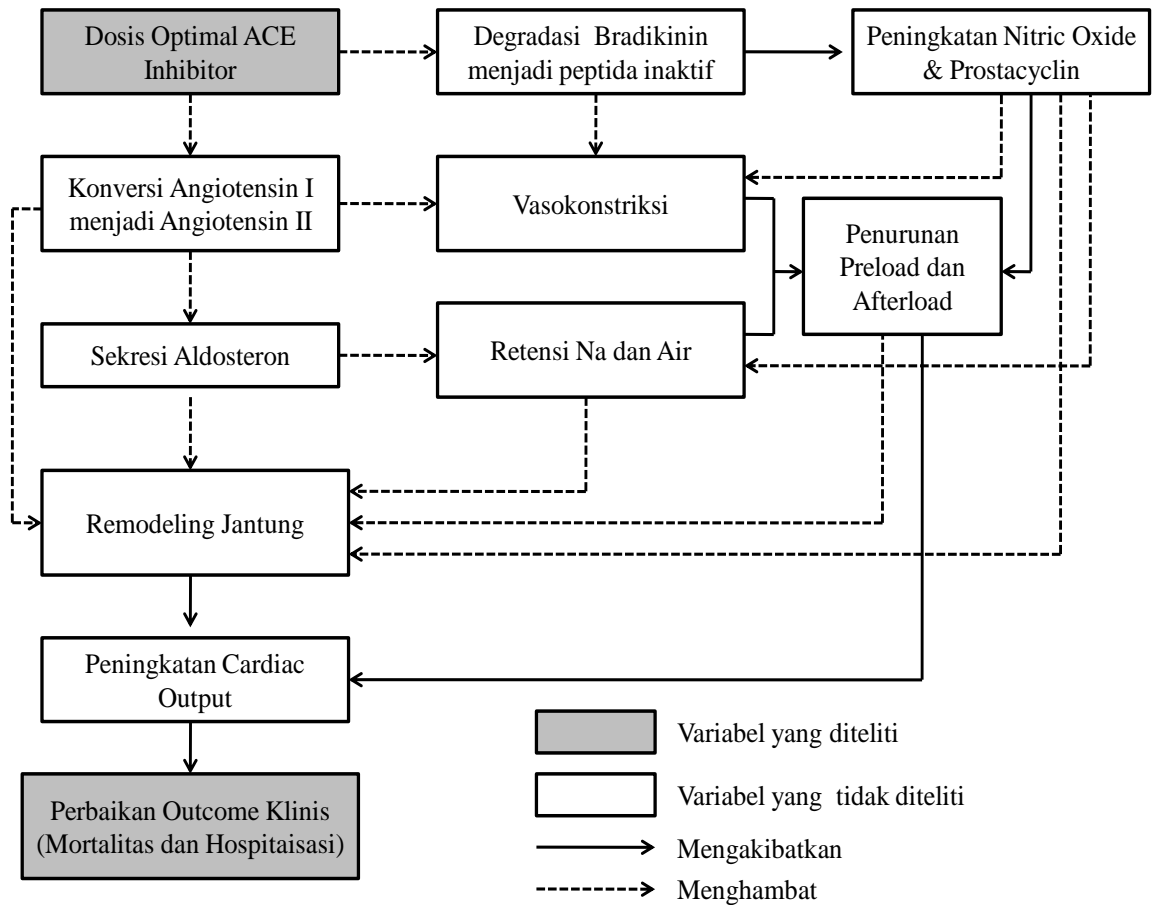
2.2.13 Kontra Indikasi ACE Inhibitor

Riwayat angioneurotik edema, alergi dan stenosis arteri renalis bilateral adalah kontraindikasi absolut untuk inisiasi pengobatan ACE inhibitor. Meski ACE inhibitor tidak kontraindikasi pada wanita usia subur, tetapi ACE inhibitor harus dihentikan segera setelah kehamilan dicurigai atau terdiagnosis. Tekanan darah rendah (tekanan darah sistolik <90 mmHg) selama pemberian ACE inhibitor dapat diterima hanya bila pasien tidak menunjukkan gejala. Jika potasium naik menjadi > 6,0 mmol/L atau kreatinin meningkat > 50% atau di atas 3 mg/dL (256 mmol/L), pemberian ACE inhibitor harus dihentikan. Insufisiensi ginjal *moderate* (kreatinin serum 3 mg/dL atau sampai 265 mmol/L), hiperkalemia ringan (\leq 6,0 mmol/L) dan tekanan darah yang relatif rendah (tekanan darah sistolik serendah 90 mmHg) bukan kontraindikasi terhadap ACE-I, namun fungsi ginjal harus dipantau secara hati-hati. Resiko hipotensi dan gangguan fungsi ginjal meningkat dengan dosis tinggi, pada pasien lanjut usia atau pada pasien dengan gagal jantung berat yang sedang dalam terapi dengan diuretik dosis tinggi, dengan gangguan fungsi ginjal atau hiponatremia. ACE inhibitor, seperti vasodilator lainnya, juga harus dihindari pada pasien dengan *Dynamic Left Ventricular Outflow Tract Obstruction*.²³

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 12. Kerangka Konsep Penelitian

ACE inhibitor menghalangi kerja ACE, enzim yang bertanggung jawab atas konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, sehingga mengurangi angiotensin II yang ada untuk merangsang reseptor angiotensin. Pemberian ACE inhibitor dosis optimal adalah untuk mencapai penghambatan yang adekuat dari sistem renin-angiotensin-aldosteron. Dengan berkurangnya angiotensin II akan menyebabkan menurunnya sekresi aldosterone yang akhirnya akan menurunkan

retensi air dan sodium oleh ginjal dan menghambat proses remodeling jantung. Angiotensin II yang berkurang juga akan menurunkan efek langsung vasokonstriksinya pada pembuluh darah dan remodeling pada jantung. Dengan demikian, inhibisi ACE mengurangi gejala hemodinamik, mekanis, dan gangguan fungsional yang ditimbulkan oleh angiotensin II pada patofisiologi gagal jantung. Selain efek penghambatan dari sistem renin angiotensin aldosterone, ACE inhibitor juga menghambat degradasi bradikinin. Bradikinin memiliki aktivitas vasodilator langsung dan tidak langsung yang dimediasi oleh pelepasan oksida nitrat dan prostasiklin, serta efek antimitosis dan antitrombotik yang dapat bermanfaat bagi gagal jantung. Bradikinin ini juga menyebabkan natriuresis dengan efek tubular langsung di ginjal sehingga dapat menurunkan retensi sodium dan air oleh ginjal. Selain itu bradikinin juga menghambat proses remodeling jantung baik secara langsung maupun tidak langsung.

3.2 Hipotesis

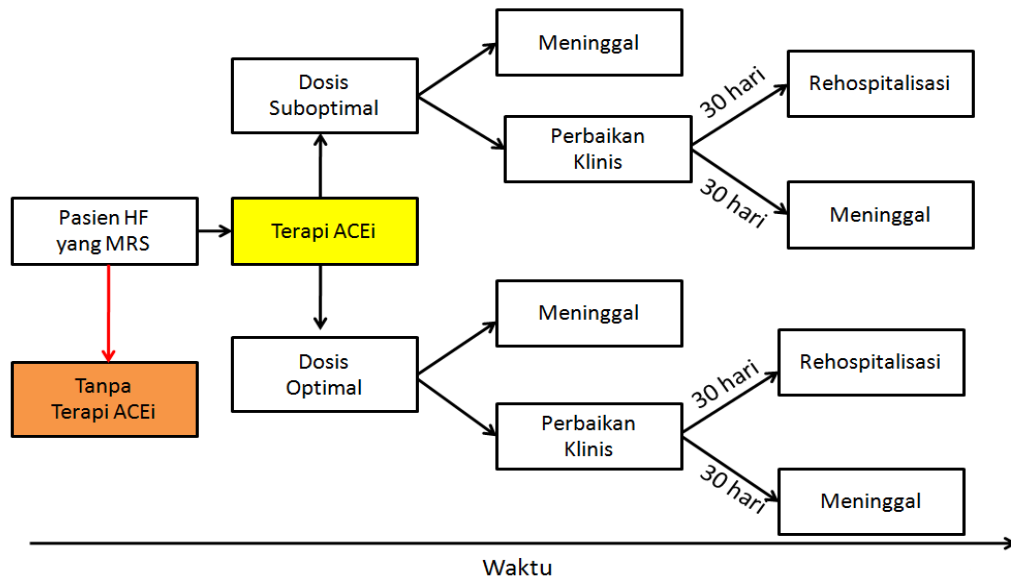
Pemberian ACE inhibitor dosis optimal mampu menurunkan angka mortalitas dan rehospitalisasi pada pasien gagal jantung yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain kohort prospektif.



Gambar 13. Desain Penelitian Kohort Prospektif

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat penelitian ini berlokasi di RS Saiful Anwar Malang dan pengambilan sampel dilakukan pada bulan Oktober 2016 sampai Agustus 2017.

4.3 Populasi dan Sampel

4.3.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien gagal jantung yang rawat inap di RS Saiful Anwar Malang, baik pada ruang biasa maupun ruang intensif jantung (*Cardio Vascular Care Unit / CVCU*). Cara pemilihan sampel penelitian yang digunakan adalah *consecutive sampling*.

4.3.2 Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan *total sampling* pada semua pasien gagal jantung yang rawat inap di RS Saiful Anwar Malang bulan Oktober 2016 sampai Agustus 2017, yaitu sebanyak 250 pasien.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah semua pasien gagal jantung berusia di atas 18 tahun dengan klasifikasi ACCF/AHA minimal stage C NYHA kelas I yang dirawat oleh dokter penanggung jawab pelayanan utama pasien adalah dokter spesialis jantung dan mendapat terapi ACE inhibitor. Selain itu juga pasien bersedia menandatangani *informed consent* penelitian. Diagnosis gagal jantung berdasarkan kriteria Framingham, dimana didapatkan 2 kriteria mayor atau 1 mayor dan 2 minor.

Kriteria eksklusi adalah responden yang tidak bersedia menandatangani *informed consent* penelitian, tidak mendapat terapi ACE inhibitor, atau terdapat kontraindikasi pemberian ACE inhibitor.

4.4 Variabel Penelitian

Variabel dependen pada penelitian ini adalah luaran klinis yang meliputi angka mortalitas saat dirawat dan 30 hari setelah pulang dari rumah sakit, serta angka rehospitalisasi dalam 30 hari setelah pulang dari rumah sakit.

Variabel independen yang diteliti pada penelitian ini adalah dosis optimal ACE inhibitor.

4.5 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional
1	Dosis Optimal ACE Inhibitor	Dosis maksimum yang masih dapat ditoleransi oleh pasien atau dosis target berdasarkan panduan klinis ACC/AHA dan European Society of Cardiology untuk manajemen gagal jantung. Dalam penelitian ini ACE inhibitor yang digunakan adalah captopril, lisinopril, dan ramipril. Adapun dosis optimal masing-masing adalah 3x50 mg, 1x20-40 mg, 1x10 mg per hari. Ketiga ACE inhibitor ini adalah yang tersedia di Rumah Sakit Saiful Anwar
2	Dosis Suboptimal ACE inhibitor	Dosis yang tidak memenuhi kriteria dosis optimal yang telah disebutkan di atas
3	Angka Mortalitas	Angka kematian saat dirawat dan dalam 30 hari setelah keluar dari rumah sakit karena penyebab kardiovaskular (<i>Cardiovascular Mortality</i>)
4	Angka Rehospitalisasi	Angka opname ulang akibat gagal jantung dalam 30 hari setelah keluar dari rumah sakit (<i>Follow up</i> melalui telpon)

4.6 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian ini adalah kuesioner yang berisikan daftar pertanyaan yang ditanyakan kepada responden dan diisi oleh peneliti. Kuesioner dalam penelitian ini telah mendapatkan kesepakatan peneliti dan dinyatakan memiliki validitas internal yang baik. Isi kuesioner terdiri dari 2 bagian :

1. Data demografi responden yang terdiri dari nama, jenis kelamin, tanggal lahir, umur, alamat, nomor telpon, suku, pendidikan, pekerjaan, status perkawinan, sumber pembiayaan.
2. Data dasar pasien yang terdiri dari tinggi badan, berat badan, dan lingkar pinggang
3. Informasi pasien yang terdiri dari riwayat gagal jantung, riwayat rawat inap sebelumnya, frekuensi nadi, tekanan darah sistoli tekanan darah diastlik, diagnosa masuk, faktor pencetus gagal jantung, dan penyebab utama gagal jantung.
4. Faktor risiko pasien yang terdiri dari merokok, fibrilasi atrium, diabetes, konsumsi alkoho, serta aktivitas fisik
5. Riwayat penyakit dan tindakan pasien yang terdiri dari infark miokar akut, intervensi koroner perkutan, stroke atau *Transient Ischemic Attacks*, operasi katub, tromboemboli vena, penyakit ginjal kronik, gangguan fungsi hati, depresi, rematik arthritis, operasi Bypass, rawat inap akibat gagal jantung, penyakit pembuluh darah perifer, terapi untuk hipertensi, penyakit paru obstruktif kronik, kanker, apneu saat tidur, disfungsi tiroid, dan hepatitis.
6. Gejala fisik pasien mengguakan klasifikasi berdasarkan *New York Heart Classification* (NYHA) dan tanda fisik pasien.
7. Hasil laboratorium pasien meliputi hemoglobin, sel darah putih, ureum,

kreatinin serum, gula darah sewaktu, SGOT, SGPT, albumin, APTT, INR, CKMB, Troponin I, Kalium, Natrium, Asam urat, Kolesterol total, LDL, HDL, Trigliserida, gula darah puasa, HbA1c, dan analisa gas darah

8. Pemeriksaan tambahan yang dilakukan meliputi elektrokardiografi, rontgen toraks, ekokardiografi, *exercise test*, dan monitoring holter
9. Riwayat pengobatan pasien serta pengobatan yang diterima selama di rumah sakit beserta dosis.

4.7 Pengolahan dan Analisa Data

4.7.1 Pengolahan Data

Data dari Kuisisioner yang telah diisi oleh responden dikumpulkan dan dilakukan langkah-langkah sebagai berikut :

- a. Editing adalah kegiatan untuk melakukan pengecekan isian formulir atau kuisisioner apakah jawaban yang ada di kuisisioner sudah lengkap, jelas, relevan dan konsisten.
- b. Coding adalah pemberian kode pada setiap jawaban yang terkumpul dalam kuisisioner untuk memudahkan proses pengolahan data.
- c. Entry adalah data tersebut dimasukkan ke dalam komputer dengan menggunakan piranti lunak komputer
- d. Cleaning adalah proses yang dilakukan setelah entry data ke computer. data akan diperiksa apakah ada kesalahan atau tidak.

4.7.2 Analisa Data

Data dilakukan coding dan dianalisis menggunakan cut off signifikansi sebesar $p \leq 0.05$. Uji analisis menggunakan chi-square untuk menganalisis asosiasi antara dua variabel kategorial. Analisis dilakukan dengan software

SPSS versi 22.

4.8. Etika Penelitian

Penelitian ini menggunakan manusia sebagai subyek penelitian sehingga tidak boleh bertentangan dengan etik. Dalam melakukan penelitian, peneliti mendapat pengantar dari Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dan Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah RS.Saiful Anwar Malang untuk mendapatkan izin penelitian dari institusi atau lembaga tempat penelitian yang dituju oleh peneliti. Setelah mendapat izin barulah peneliti dapat melakukan penelitian dengan menekankan masalah etika yang meliputi :

1. *Informed Consent*

Lembar persetujuan dijelaskan dan diberikan kepada responden yang memenuhi kriteria inklusi. Lembar *inform consent* harus dilengkapi dengan judul penelitian dan manfaat penelitian . Bila responden menolak maka peneliti tidak boleh memaksa dan peneliti tetap menghormati hak-hak subjek.

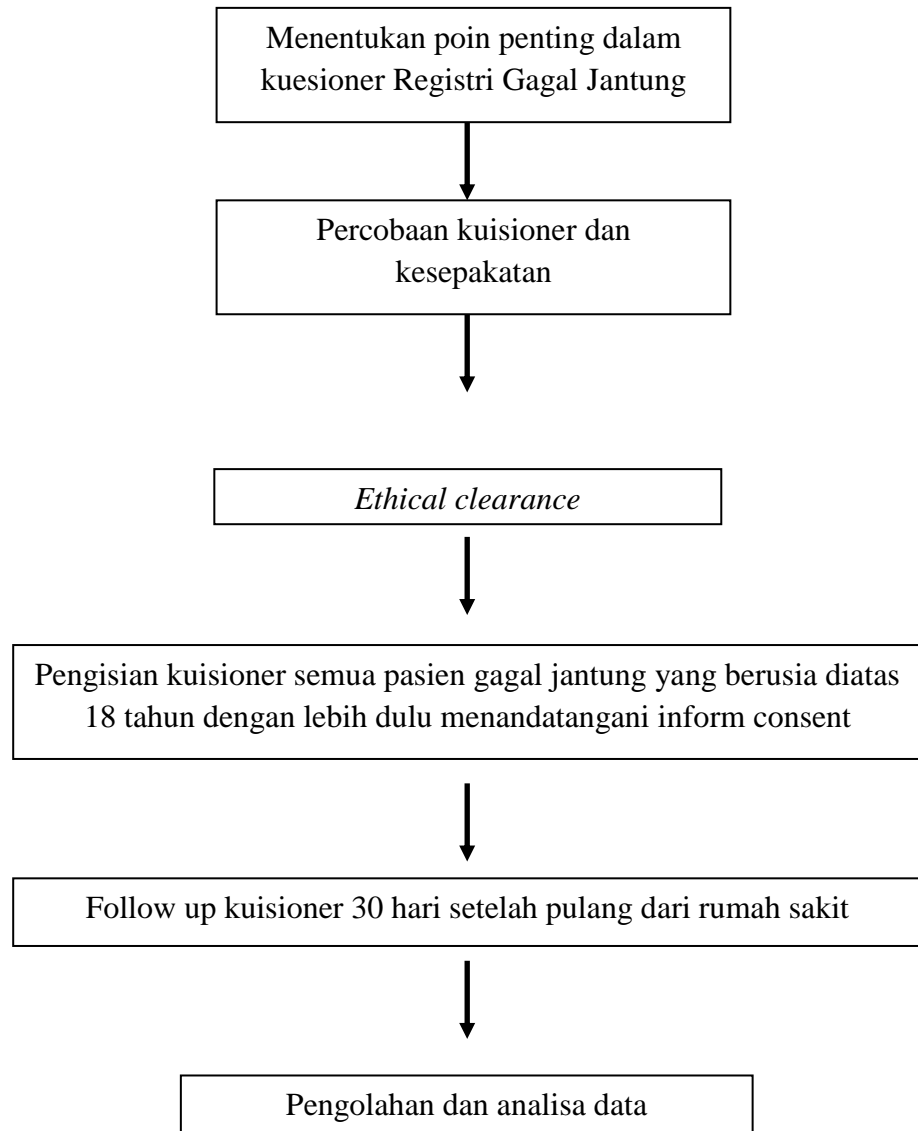
2. *Confidentiality*

Kerahasiaan informasi responden akan disimpan baik oleh peneliti

4.9 Pendanaan

Penelitian ini sebagian didukung oleh hibah penelitian DPP SPP FK Universtas Brawijaya periode tahun 2017.

4.10 Alur Kerja Penelitian



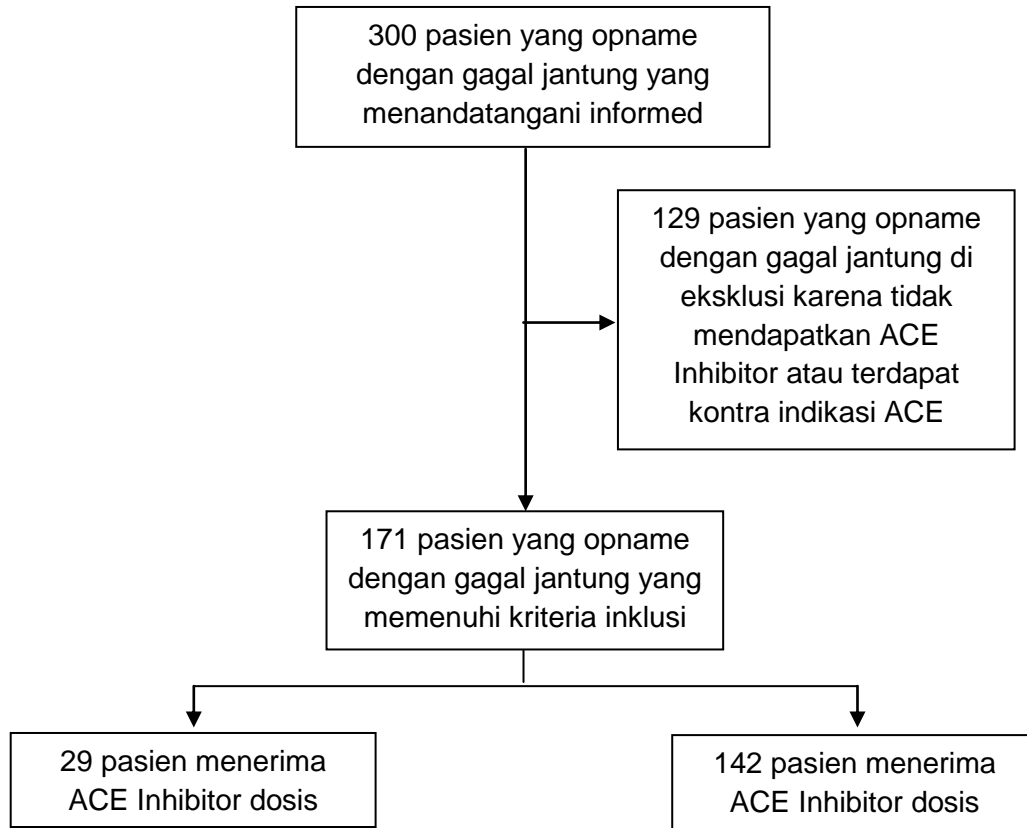
Gambar 14. Diagram Alur Penelitian

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Dasar Pasien

Data penelitian ini diambil dari register pasien gagal jantung yang rawat inap di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang dari awal Oktober 2016 sampai dengan akhir Agustus 2017. Dari 300 pasien gagal jantung yang terdaftar dalam register, sebanyak 171 pasien memenuhi kriteria inklusi penelitian, sedangkan 129 pasien dieksklusi karena tidak mendapat terapi ACE inhibitor atau terdapat kontraindikasi pemberian ACE inhibitor. Kemudian dari 171 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, 29 pasien mendapatkan terapi ACE inhibitor dosis optimal selama perawatan, sedangkan 142 pasien mendapatkan terapi ACE inhibitor dosis suboptimal (lihat Gambar 15).



Gambar 15. Populasi Penelitian

Karakteristik pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi ACE inhibitor dosis optimal dan suboptimal dapat dilihat pada tabel 18.

Tabel 18. Karakteristik Dasar Pasien Gagal Jantung yang Mendapatkan Terapi ACE inhibitor Dosis Optimal dan Suboptimal

Karakteristik demografi	Kategori	Dosis				Uji statistik p-value
		Optimal (n=29)		Suboptimal (n=142)		
		frekuensi	%	Frekuensi	%	
SEX	PEREMPUAN	9	13.6%	57	86.4%	0.359
	LAKI-LAKI	20	19%	85	81%	
INTERVAL UMUR (TAHUN)	<60	19	20.2%	75	79.8%	0.317
	60-69	8	16.7%	40	83.3%	
	70-79	1	4.2%	23	95.8%	

	>80	1	20%	4	80%	
SUKU	JAWA	28	16.6%	141	83.4%	0.077
	CINA	0	0%	1	100%	
	ARAB	1	100%	0	0%	
PENDIDIKAN TERAKHIR	TIDAK SEKOLAH	2	16.7%	10	83.3%	0.965
	TIDAK TAMAT SD	1	25%	3	75%	
	TAMAT SD	7	15.9%	37	84.1%	
	TAMAT SLTP	8	21.1%	30	78.9%	
	TAMAT SLTA	10	15.6%	54	84.4%	
	TAMAT S1	1	11.1%	8	88.9%	
PEKERJAAN	TIDAK BEKERJA	7	17.1%	34	82.9%	0.482
	PELAJAR	0	0%	2	100%	
	IBU RUMAH TANGGA	6	28.6%	15	71.4%	
	PNS/BUMN	0	0%	8	100%	
	PENSIUNAN	1	7.7%	12	92.3%	
	WIRASWASTA/DAGANG	12	19%	51	81%	
	PETANI/NELAYAN	3	18.8%	13	81.2%	
	BURUH/SUPIR	0	0%	7	100%	
STATUS PERKAWINAN	BELUM MENIKAH	0	0%	5	100%	0.479
	MENIKAH	28	17.9%	128	82.1%	
	CERAI MATI	1	10%	9	90%	
RIWAYAT GAGAL JANTUNG	TIDAK	8	17.8%	37	82.2%	0.865
	YA	21	16.7%	105	83.3%	
ETIOLOGI GAGAL JANTUNG	PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK TERDOKUMENTASI DENGAN ANGIOGRAFI KORONER	5	23.8%	16	76.2%	0.312
	PENYAKIT JANTUNG ISKEMIK TIDAK TERDOKUMENTASI DENGAN ANGIOGRAFI KORONER	15	16.1%	78	83.9%	

	KARDIOMIOPATI DILATASI	5	33.3%	10	66.7%	
	PENYAKIT KATUP	0	0%	12	100%	
	HIPERTENSI	3	13%	20	87%	
	HIPERTENSI PULMONAL	1	25%	3	75%	
	LAIN-LAIN	0	0%	3	100%	
MEROKOK	TIDAK PERNAH	14	16.5%	71	83.5%	0.748
	MEROKOK	4	13.3%	26	86.7%	
	MANTAN PEROKOK	11	19.6%	45	80.4%	
FIBRILASI ATRIUM	TIDAK PERNAH	26	18.4%	115	81.6%	0.463
	PERMANEN	2	14.3%	12	85.7%	
	PERSISTEN	1	20%	4	80%	
	PAROKSISMAL	0	0%	11	100%	
DIABETES MELITUS	YA	9	20%	36	80%	0.527
	TIDAK	20	15.9%	106	84.1%	
AKTIVITAS FISIK	RINGAN	8	14.8%	46	85.2%	0.194
	SEDANG	19	16.8%	94	83.2%	
	BERAT	2	50%	2	50%	
RIWAYAT INFARK MIOKARD/ ANGINA	TIDAK	18	14.9%	103	85.1%	0.259
	YA	11	22%	39	78%	
RIWAYAT PCI	TIDAK	25	16%	131	84%	0.294
	YA	4	26.7%	11	73.3%	
RIWAYAT TIA	TIDAK	29	18.4%	132	81.6%	0.141
	YA	0	0%	10	100%	
RIWAYAT CKD	TIDAK	29	17.4%	138	82.6%	0.360
	YA	0	0%	4	100%	
RIWAYAT GANGGUAN FUNGSI HATI	TIDAK	28	16.8%	139	83.2%	0.665
	YA	1	25%	3	75%	
RIWAYAT HOSPITALISASI AKIBAT GAGAL JANTUNG	TIDAK	20	20.6%	77	79.4%	0.144
	YA	9	12.2%	65	87.8%	
RIWAYAT PPOK	TIDAK	28	17%	137	83%	0.984

	YA	1	16.7%	5	83.3%	
RIWAYAT TERAPI HIPERTENSI	TIDAK	19	17.8%	88	82.2%	0.719
	YA	10	15.6%	54	84.4%	
KELAS NYHA	I	1	50%	1	50%	0.397
	II	9	20%	36	80%	
	III	8	12.3%	57	87.7%	
	IV	11	18.6%	48	81.4%	
RIWAYAT TERAPI ARB	Tidak diberikan	28	17.9%	128	82.1%	0.266
	Diberikan	1	6.7%	14	93.3%	
RIWAYAT TERAPI BETABLOKER	Tidak diberikan	22	17.1%	107	82.9%	0.954
	Diberikan	7	16.7%	35	83.3%	
RIWAYAT TERAPI ANTAGONIS ALDOSTERON	Tidak diberikan	25	17.4%	119	82.6%	0.746
	Diberikan	4	57.1%	3	42.9%	
RIWAYAT TERAPI DIURETIK ORAL	Tidak diberikan	23	18.3%	103	81.7%	0.450
	Diberikan	6	13.3%	39	86.7%	
TERAPI BETABLOKER SAAT INI	Tidak diberikan	8	11.4%	62	88.6%	0.109
	Diberikan	21	20.8%	80	79.2%	
TERAPI ANTAGONIS ALDOSTERON SAAT INI	Tidak diberikan	11	13.4%	71	86.6%	0.236
	Diberikan	18	20.2%	71	79.8%	
TERAPI DIURETIK SAAT INI	Tidak diberikan	13	13.7%	82	86.3%	0.202
	Diberikan	16	21.1%	60	78.9%	

Dari tabel karakteristik dasar populasi penelitian, sebagian besar populasi berusia < 60 tahun, dengan rata-rata usia 58 ± 12 tahun, dan 61,4% adalah laki-laki. Hampir keseluruhan dari populasi adalah suku jawa dengan berbagai macam pekerjaannya, dan sebagian besar tinggal di kota malang dan sekitarnya. Sebagian besar populasi (126 orang atau 73,6%) mempunyai riwayat gagal jantung sebelumnya dengan penyebab terbanyak gagal jantung adalah penyakit jantung iskemik yang tidak terdokumentasi dengan angiografi koroner (54,4%), dan sebanyak 43,3% populasi pernah menjalani rawat inap akibat gagal jantung

sebelumnya. Prevalensi fibrilasi atrium pada populasi penelitian ini adalah sebesar 17,5%, sedangkan prevalensi diabetes mellitus adalah 25,7%. 50% populasi adalah perokok dan mantan perokok, 29,2% memiliki riwayat angina dan infark miokard, hanya 8,7% yang telah dilakukan revaskularisasi (PCI). 62,5% pasien mempunyai riwayat terapi hipertensi. Sebagian besar populasi (66%) mempunyai tingkat aktivitas moderat. Adapun kapasitas fungsional (NYHA class) saat rawat inap dalam penelitian ini sebagian besar adalah NYHA kelas III (38%) dan kelas IV (35%) dengan FEVKi \geq 50% sebanyak 74 orang (43,3%), FEVKi $<$ 40% sebanyak 55 orang (32,1%), dan FEVKi 40-49% sebanyak 42 orang (24,6%). Rata-rata lama perawatan 8 hari, dengan faktor pencetus perburukan dari gagal jantung terbanyak adalah sindrom koroner akut (25,1%), kepatuhan yang buruk dan terapi yang tidak adekuat (20,4%), serta infeksi (14%).

5.2 Hubungan antara Pemberian ACE inhibitor Dosis Optimal terhadap Mortalitas Saat Dirawat dan 30 Hari setelah Keluar dari Rumah sakit

Pada kelompok pasien gagal jantung yang mendapat ACE inhibitor dosis optimal tidak ada yang meninggal saat perawatan di rumah sakit (mortalitas saat dirawat 0%). Pada kelompok pasien gagal jantung yang mendapat ACE inhibitor dosis suboptimal, sebanyak 28 pasien meninggal saat perawatan (mortalitas saat dirawat 19,7%). Hasil analisa data menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan ($p=0,009$) mortalitas saat dirawat antara pasien gagal jantung yang mendapat ACE inhibitor dosis optimal dan suboptimal. Hal ini juga didukung oleh hasil uji korelasi spearman yang menunjukkan nilai koefisien korelasi sebesar -0,200 dengan $p=0,009$ ($p<0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara optimalisasi dosis ACE inhibitor yang diberikan

dengan mortalitas saat dirawat, dimana pasien yang meninggal pada kelompok yang diberikan ramipril, lisinopril, dan captopril karena faktor dosis obat yang tidak optimal (lihat Tabel 19). Adapun penyebab kematian saat dirawat pada kelompok dosis suboptimal, antara lain henti jantung (10,7%), syok kardiogenik (32,1%), fibrilasi ventrikel (10,7%), dan sedangkan hampir separuh pasien yang meninggal (46,5%) diakibatkan penyebab non kardiak, seperti gagal nafas, pneumonia, sepsis dan ARDS.

Tabel 19. Analisis Hubungan antara Pemberian ACE inhibitor Dosis Optimal terhadap Mortalitas Saat Dirawat dan 30 Hari setelah Pasien Pulang dari Rumah Sakit

	Kategori	Suboptimal		Optimal		Chi square	p	Koefisien korelasi spearman	Nilai p korelasi spearman
		frekuensi	%	frekuensi	%				
Mortalitas saat dirawat	Perbaikan	114	80.3%	29	100.0%	6.838	0.009	-0.200	0.009
	Meninggal	28	19.7%	0	0.0%				
Mortalitas dalam 30 hari setelah pulang dari rumah sakit	Perbaikan	110	97.3%	29	100.0%	0.787	0.375	-0.074	0.379
	Meninggal	3	2.7%	0	0.0%				

Kematian saat dirawat terbanyak pada kelompok gagal jantung dengan FEVKi normal (HFpEF) yaitu 12 orang (42,8%), kemudian diikuti dengan FEVKi kisaran tengah (HFmrEF) dan FEVKi yang menurun (HFrEF) masing-masing sebanyak 8 orang (28,6%) (lihat Tabel 20A). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok HErEF, HFmrEF, dan HFpEF antara yang meninggal saat dirawat dan yang mengalami perbaikan. Hasil uji chi square menunjukkan nilai signifikansi 0.837 ($p > 0.05$) (lihat Tabel 20B).

Tabel 20. Analisis Perbedaan Angka Mortalitas Saat Dirawat di antara Kelompok HFrEF, HFmrEF, HFpEF

A

Crosstab

Count		Mortality in hospital		Total
		PERBAIKAN	MENINGGAL	
GOLONGAN EF	HFrEF	47	8	55
	HFmrEF	34	8	42
	HFpEF	62	12	74
Total		143	28	171

B

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.355 ^a	2	.837
Likelihood Ratio	.350	2	.839
Linear-by-Linear Association	.045	1	.832
N of Valid Cases	171		

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.88.

Selama periode *follow up* 30 hari setelah pasien pulang dari rumah sakit, ada 3 orang pasien meninggal pada kelompok dosis ACE inhibitor suboptimal, dimana 2 orang pasien meninggal karena syok kardiogenik, sedangkan 1 orang pasien meninggal karena kematian jantung mendadak. Dengan demikian angka mortalitas 30 hari setelah pulang dari rumah sakit lebih tinggi pada kelompok dosis suboptimal dibandingkan kelompok dosis optimal, namun dari analisis statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada mortalitas 30 hari setelah pulang dari rumah sakit pada optimalisasi dosis ACE inhibitor yang diberikan ($p = 0,375$) (lihat Tabel 18). Mortalitas 30 hari setelah pulang dari rumah sakit terjadi pada kelompok gagal jantung dengan FEVki kisaran tengah (HFmrEF) yaitu sebanyak 2 orang (66,7%), dan 1 (33,3%) orang pada kelompok gagal jantung dengan FEVki normal (HFpEF), sedangkan pada kelompok gagal jantung

dengan FEVKi menurun (HFrEF) tidak ada yang meninggal (0%) (lihat Tabel 21A). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok HErEF, HFmrEF, dan HFpEF antara yang meninggal 30 hari setelah pulang dari rumah sakit dan yang tidak meninggal. Hasil uji chi square menunjukkan nilai signifikansi 0.182 ($p>0.05$) (lihat Tabel 21B).

Tabel 21. Analisis Perbedaan Angka Mortalitas 30 Hari setelah Pulang dari Rumah Sakit di antara Kelompok HFrEF, HFmrEF, HFpEF

A

Crosstab

Count

		Mortality in 30 days		Total
		TIDAK	MENINGGAL	
GOLONGAN EF	HFrEF	46	0	46
	HFmrEF	32	2	34
	HFpEF	61	1	62
Total		139	3	142

B

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.404 ^a	2	.182
Likelihood Ratio	3.629	2	.163
Linear-by-Linear Association	.198	1	.656
N of Valid Cases	142		

a. 3 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .72.

5.3 Hubungan antara Pemberian ACE inhibitor Dosis Optimal terhadap Rehospitalisasi akibat Gagal Jantung

Pada kelompok pasien gagal jantung yang mendapat ACE inhibitor dosis optimal, rehospitalisasi terjadi pada 2 orang pasien (rehospitalisasi akibat gagal jantung sebesar 6,9%). Faktor pencetus rehospitalisasi tersebut adalah

kepatuhan minum obat yang kurang dan infeksi. Sedangkan pada kelompok pasien gagal jantung yang mendapat ACE inhibitor dosis suboptimal, sebanyak 19 pasien mengalami rehospitalisasi (rehospitalisasi akibat gagal jantung sebesar 16,7%). Faktor pencetus rehospitalisasi ini adalah terapi yang inadkuat pada 16 orang pasien (84%) dan kepatuhan minum obat yang kurang pada 3 orang pasien (16%). Dengan demikian angka rehospitalisasi akibat gagal jantung lebih tinggi pada kelompok yang mendapat ACE inhibitor dosis suboptimal, namun hasil analisa data menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan rehospitalisasi akibat gagal jantung pada optimalisasi dosis ACE inhibitor yang diberikan, dengan nilai $p = 0,184$ (lihat Tabel 22).

Tabel 22. Analisis Hubungan antara Pemberian ACE inhibitor Dosis Optimal terhadap Rehospitalisasi akibat Gagal Jantung

	Kategori	Tidak optimal		Optimal		Chi square	p	Koefisien korelasi spearman	Nilai p korelasi spearman
		frekuensi	%	frekuensi	%				
Rehospitalisasi	Tidak	95	83.3%	27	93.1%	1.761	0.184	-0.111	0.187
	Ya	19	16.7%	2	6.9%				

Rehospitalisasi terbanyak pada kelompok gagal jantung dengan FEVKi menurun (HF_rEF) yaitu 8 orang (38%), kemudian diikuti dengan FEVKi kisaran tengah (HF_mrEF) dan FEVKi yang normal (HF_pEF) masing-masing sebanyak 7 orang (33%) dan 6 orang (29%) (lihat Tabel 23A). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kelompok HE_rEF, HF_mrEF, dan HF_pEF antara yang rehospitalisasi dan yang tidak rehospitalisasi. Hasil uji chi square menunjukkan nilai signifikansi 0.302 ($p > 0.05$) (lihat Tabel 23B).

Tabel 23. Analisis Perbedaan Rehospitalisasi akibat Gagal jantung di antara Kelompok HFrEF, HFmrEF, HFpEF

A

Crosstab

Count		Rehospitalisasi		Total
		TIDAK	YA	
GOLONGAN EF	HFrEF	39	8	47
	HFmrEF	27	7	34
	HFpEF	56	6	62
Total		122	21	143

B

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.391 ^a	2	.302
Likelihood Ratio	2.439	2	.295
Linear-by-Linear Association	1.303	1	.254
N of Valid Cases	143		

a. 1 cells (16.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.99.

5.4 Perbandingan ACE inhibitor Grup Sulfhydryl (Captopril) dan Grup Carboxylat (Ramipril, Lisinopril) terhadap Mortalitas dan Rehospitalisasi akibat Gagal Jantung

Perbedaan yang signifikan didapatkan pada mortalitas saat dirawat antara kelompok yang diberikan ramipril (2 orang), lisinopril (4 orang), dan captopril (22 orang), dimana pasien yang diberi captopril jumlah yang meninggal lebih banyak dibandingkan dengan kelompok yang diberi ramipril dan lisinopril ($p = 0,032$). Hal ini juga didukung oleh hasil uji korelasi spearman yang menunjukkan nilai koefisien korelasi sebesar 0,198 dengan $p=0,010$ ($p<0.05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara pemberian ramipril, lisinopril, dan captopril dengan mortalitas saat dirawat, dimana pasien yang diberi

captopril jumlah yang meninggal lebih banyak dibandingkan dengan kelompok yang diberi ramipril dan lisinopril (lihat Tabel 24).

Untuk optimalisasi dosis ramipril, lisinopril dan captopril yang diberikan pada pasien menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0.000, sehingga dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan yang signifikan pada optimalisasi dosis dari ramipril, lisinopril dan captopril pada tiap pasien. Jumlah dosis ramipril yang optimal lebih banyak (37% dari 54 orang) dibandingkan dengan dosis optimal yang diberi lisinopril dan captopril (lihat Tabel 25).

Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada mortalitas 30 hari setelah pasien pulang dari Rumah Sakit antara kelompok yang diberikan ramipril, lisinopril, dan captopril ($p= 0,759$) (lihat Tabel 24). Untuk rehospitalisasi juga tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada rehospitalisasi antara kelompok yang diberi ramipril, lisinopril, dan captopril dengan p sebesar 0,919 (lihat Tabel 24).

Tabel 24. Analisis Hubungan antara Pemberian ACE Inhibitor Grup Sulfhydryl (Captopril) dan Carboxylat (Ramipril, Lisinopril) terhadap Mortalitas dan Rehospitalisasi

Karakteristik pasien	Kategori	CURRENT ACEI						Chi square	p	Koefisien korelasi spearman	Nilai p korelasi spearman
		RAMIPRIL		LISINOPRIL		CAPTOPRIL					
		frekuensi	%	frekuensi	%	frekuensi	%				
Mortality in hospital	PERBAIKAN	50	92.6%	19	90.5%	74	77.1%	6.891	0.032	0.198	0.010
	MENINGGAL	4	7.4%	2	9.5%	22	22.9%				
Rehospitalisasi	Tidak	42	84.0%	16	84.2%	64	86.5%	0.169	0.919	-0.033	0.692
	Ya	8	16.0%	3	15.8%	10	13.5%				
Mortality in 30 days	Tidak	49	98.0%	19	100.0%	71	95.9%	0.552	0.759	0.030	0.720
	Meninggal	1	2.0%	0	0.0%	2	2.7%				

Tabel 25. Analisis Perbedaan Optimalisasi Dosis ACE Inhibitor Grup Sulphydril (Captopril) dan Carboxylat (Ramipril, Lisinopril)

		CURRENT_ACEI						Chi square	p
		RAMIPRIL		LISINOPRIL		CAPTOPRIL			
Karakteristik pasien	Kategori	frekuensi	%	frekuensi	%	frekuensi	%		
Outcome	Meninggal	4	7.4%	2	9.5%	22	22.9%	6.891	0.032
	Hidup (Perbaikan)	50	92.6%	19	90.5%	74	77.1%		
Optimalisasi Dosis	Tidak optimal	34	63.0%	19	90.5%	89	92.7%	22.653	0.000
	Optimal	20	37.0%	2	9.5%	7	7.3%		

5.5 Alasan Dosis Optimal ACE Inhibitor tidak Tercapai

Registri gagal jantung juga mencatat alasan dosis optimal ACE inhibitor tidak dapat tercapai. Adapun beberapa alasan tidak tercapainya dosis optimal ACE inhibitor saat pasien dirawat, antara lain: syok/hipotensi pada 37 pasien (26%), azotemia renal pada 31 pasien (22%), hiperkalemia pada 4 pasien (2,8%), dan alasan yang tidak jelas mengapa ACE inhibitor tidak diupitirasi sampai dosis optimal pada 70 pasien (49,2%).

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan sebanyak 300 pasien dengan diagnosis gagal jantung. Namun yang mendapat terapi ACE inhibitor (captopril, lisinopril, ramipril) hanya 171 pasien atau sebesar 57% nya saja, sedangkan 129 pasien lainnya (43%) dieksklusi dari penelitian karena mendapat terapi ARB atau tidak mendapatkan terapi ARB maupun ACE inhibitor. Prevalensi penyakit jantung koroner tergolong tinggi pada penelitian ini (66,7%), begitu pula dengan faktor pencetus gagal jantung akut terbanyak adalah sindrom koroner akut (25,1%). Kondisi tersebut serupa dengan di negara barat, tetapi bertolak belakang dengan negara-negara di Asia Selatan dimana prevalensi penyakit jantung koroner relatif rendah.³³ Revaskularisasi (PCI) yang dikerjakan pada pasien-pasien dengan penyakit jantung iskemik pada penelitian ini masih sedikit (8,7%). Rata-rata lama perawatan pasien pada penelitian ini adalah 8 hari dan tidak berbeda signifikan antara kelompok dosis optimal dan suboptimal ACE inhibitor. Lama perawatan ini lebih pendek dibandingkan dengan Eropa dan Amerika Latin, dimana masing-masing selama 9 dan 9,9 hari. Penelitian ini menunjukkan angka mortalitas saat dirawat yang lebih tinggi (16,4%) dibandingkan mortalitas di Asia Pasifik (4,8%), Amerika (3%), Eropa (6,7%) dan Amerika Latin (8%).³³ Adapun penyebab kematian terbanyak pada penelitian ini adalah penyebab non kardiak (46,5%) dan syok kardiogenik (32,1%). FEVKi pasien penelitian ini kebanyakan masih normal (43,3%), diikuti dengan FEVKi yang menurun (32,1%), dan FEVKi kisaran tengah (24,6%) dengan kapasitas fungsional pasien saat masuk tergolong dalam NYHA kelas III dan IV. FEVKi pasien pada penelitian ini (menurun, kisaran

tengah dan normal) berbeda dengan studi-studi ACE inhibitor pada gagal jantung yang telah ada, seperti CONCENSUS I, V-HeFT II, SOLVD treatment, SAVE, TRACE yang fokus pada populasi gagal jantung dengan FEVki yang menurun ($\leq 35\%$), akan tetapi populasi penelitian ini memiliki kesamaan dalam hal kapasitas fungsional (kelas NYHA) dengan studi-studi tersebut.

Tujuan dari penelitian adalah menilai luaran klinis (mortalitas saat dirawat dan dalam 30 hari setelah pulang, serta rehospitalisasi dalam 30 hari setelah pulang) pemberian ACE inhibitor dosis optimal pada pasien gagal jantung yang dirawat di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang. Dalam penelitian ini dari 171 pasien diterapi dengan ACE inhibitor, hanya 29 pasien atau sebesar 17% yang mendapat ACE inhibitor dosis optimal saat perawatan. Angka ini lebih rendah dari yang dinyatakan oleh Sargento, et al. bahwa hanya 33% dari pasien dengan gagal jantung yang menerima dosis optimal, meskipun tolerabilitas yang baik dari dosis optimal mencapai 80% dari uji klinis.⁴ Panduan gagal jantung dari ESC tahun 2016 juga menyatakan bahwa dalam praktik klinis mayoritas pasien menerima dosis suboptimal dari ACE inhibitor sehingga akan meningkatkan mortalitas dan rehospitalisasi dari pasien gagal jantung.² Tidak tercapainya dosis optimal ACE inhibitor pada penelitian ini dikarenakan beberapa alasan, antara lain syok/hipotensi pada 37 pasien (26%), azotemia renal pada 31 pasien (22%), hiperkalemia pada 4 pasien (2,8%), dan alasan yang tidak jelas mengapa ACE inhibitor tidak diupitirasi sampai dosis optimal pada 70 pasien (49,2%). Dari literatur disebutkan bahwa gagal ginjal adalah keterbatasan utama untuk upitirasi ACE inhibitor, selain itu juga adanya hipotensi, gangguan elektrolit, dan tingkat kepatuhan yang rendah.^{3,4}

Pada kelompok pasien gagal jantung yang mendapat ACE inhibitor dosis optimal angka mortalitas saat dirawat sebesar 0%, sedangkan pada kelompok

pasien gagal jantung yang mendapat ACE inhibitor dosis suboptimal, angka mortalitas saat dirawat 19,7%. Hasil analisa data menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan ($p=0,009$) mortalitas saat dirawat antara pasien gagal jantung yang mendapat ACE inhibitor dosis optimal dan suboptimal. Hal ini juga didukung oleh hasil uji korelasi spearman yang menunjukkan nilai koefisien korelasi sebesar $-0,200$ dengan $p=0,009$ ($p<0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara optimalisasi dosis ACE inhibitor yang diberikan dengan mortalitas saat dirawat, dimana pasien yang meninggal pada kelompok yang diberikan ramipril, lisinopril, dan captopril karena faktor dosis obat yang tidak optimal. Kematian saat dirawat terbanyak pada kelompok gagal jantung dengan FEVKi normal (HFpEF) (42,8%) kemungkinan disebabkan oleh karena faktor perancu kondisi non kardiak. Pada penelitian ini didapatkan penurunan mortalitas saat dirawat sebesar 19,7% pada kelompok yang mendapat ACE inhibitor dosis optimal (ramipril 1x10 mg, lisinopril 1x20 mg, dan captopril 3x50 mg). Hasil ini serupa dengan hasil studi ATLAS, dimana didapatkan penurunan mortalitas saat dirawat sebesar 16% pada pemberian lisinopril dosis optimal (1x32,5-35 mg).¹ Penurunan mortalitas saat dirawat pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan studi ATLAS. Pada penelitian ini juga tidak didapatkan efek samping pusing, hipotensi, penurunan fungsi ginjal, dan hiperkalemia pada kelompok dosis optimal sebagaimana terdapat pada studi ATLAS.

Angka mortalitas 30 hari setelah pasien pulang dari rumah sakit tidak berbeda signifikan pada kelompok dosis optimal dibandingkan kelompok dosis suboptimal ($p = 0,375$). Pada kelompok dosis optimal, angka mortalitas 30 hari setelah pasien pulang dari rumah sakit 0%, sedangkan pada kelompok dosis suboptimal sebesar 2%, dimana 2 orang pasien HFmrEF meninggal karena syok

kardiogenik, sedangkan 1 orang pasien HFpEF meninggal karena kematian jantung mendadak. Dengan demikian secara kuantitatif angka mortalitas 30 hari setelah pulang dari rumah sakit lebih tinggi pada kelompok dosis suboptimal dibandingkan kelompok dosis optimal. Penurunan angka mortalitas yang tidak signifikan ini dapat disebabkan karena jumlah sampel yang terbatas dan periode *follow up* yang kurang panjang.

Pada kelompok pasien gagal jantung yang mendapat ACE inhibitor dosis optimal, secara kuantitatif angka rehospitalisasi akibat gagal jantung lebih rendah, yaitu sebesar 6,9% dibandingkan kelompok pasien gagal jantung yang mendapat ACE inhibitor dosis suboptimal (sebesar 16,7%), namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan rehospitalisasi akibat gagal jantung pada optimalisasi dosis ACE inhibitor yang diberikan, dengan nilai $p = 0,184$. Faktor pencetus rehospitalisasi pada kelompok dosis optimal adalah kepatuhan minum obat yang kurang dan infeksi. Sedangkan pada kelompok dosis suboptimal, faktor pencetus rehospitalisasinya adalah terapi yang inadkuat (84%) dan kepatuhan minum obat yang kurang (16%). Rehospitalisasi terbanyak pada kelompok gagal jantung dengan FEVKi menurun (HF_rEF) sebesar 38%, kemudian diikuti dengan FEVKi kisaran tengah (HF_mrEF) dan FEVKi yang normal (HF_pEF) masing-masing sebesar 33% dan 29%. Hasil ini sesuai dengan yang dinyatakan oleh Ponikowsky, et al. dalam panduan gagal jantung dari ESC tahun 2016 bahwa insiden hospitalisasi gagal jantung mungkin menurun, lebih banyak pada HF_rEF daripada HF_pEF.²

Secara garis besar luaran klinis pada penelitian ini menyerupai luaran pada studi ATLAS, yaitu terjadi penurunan yang signifikan dari angka kematian saat dirawat pada kelompok pasien gagal jantung yang mendapat ACE inhibitor dosis optimal. Pada penelitian ini juga terdapat penurunan angka mortalitas 30

hari setelah pulang dari rumah sakit dan rehospitalisasi akibat gagal jantung pada kelompok dosis optimal meskipun tidak signifikan. Pada studi ATLAS hanya menggunakan lisinopril, jumlah sampel yang dilibatkan sebesar 3164 pasien dengan FEVKi \leq 30% dengan median *follow up* selama 46 bulan.¹ Penelitian ini mempunyai besar sampel yang lebih kecil, durasi *follow up* yang lebih singkat, ACE inhibitor yang dipakai lebih bervariasi (ramipril, lisinopril, captopril), serta FEVKi yang juga bervariasi mulai $<$ 40%, 40-49%, dan \geq 50%.

Pada penelitian ini juga didapatkan hubungan yang signifikan antara pemberian ramipril, lisinopril, dan captopril dengan mortalitas saat dirawat, dimana pasien yang diberi captopril jumlah yang meninggal lebih banyak dibandingkan dengan kelompok yang diberi ramipril dan lisinopril ($p = 0,032$). Hal ini juga didukung oleh hasil uji korelasi spearman yang menunjukkan nilai koefisien korelasi sebesar 0,198 dengan $p=0,010$ ($p<0.05$). Hasil penelitian ini juga menunjukkan perbedaan yang signifikan pada optimalisasi dosis dari ramipril, lisinopril dan captopril pada tiap pasien. Jumlah dosis ramipril yang optimal lebih banyak dibandingkan dengan dosis optimal yang diberi lisinopril dan captopril. Dengan demikian ramipril dosis optimal (grup carboxylat) lebih superior dibandingkan dengan lisinopril dan captopril dalam penurunan angka mortalitas saat dirawat. Hasil ini tampaknya relevan dengan populasi penelitian, dimana sebagian besar gagal jantung disebabkan oleh penyakit jantung iskemik. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan hasil studi ramipril yang telah ada seperti HOPE dan AIRE pada pasien pasca infark miokard dan mempunyai riwayat penyakit jantung koroner, ramipril terbukti secara signifikan menurunkan angka mortalitas pasien-pasien tersebut.³⁴

Angka kematian 30 hari setelah pulang dari rumah sakit secara kuantitatif lebih rendah pada kelompok lisinopril dibandingkan captopril dan ramipril.

Captopril lebih unggul dalam menurunkan angka rehospitalisasi dibandingkan ramipril dan lisinopril, namun dari hasil analisis statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada mortalitas 30 hari setelah pasien pulang dari rumah sakit dan angka rehospitalisasi akibat gagal jantung antara kelompok yang diberikan ramipril, lisinopril, dan captopril, masing-masing $p= 0,759$ dan $p= 0,919$. Mungkin diperlukan penelitian dalam jumlah sampel yang lebih besar dan periode *follow up* yang lebih panjang

Terdapat beberapa kekurangan pada penelitian ini yaitu jumlah sampel pasien yang terbatas dan periode *follow up* yang singkat sehingga bisa memberikan hasil penelitian yang bias. Kemudian penelitian ini juga dilakukan pada *single center* sehingga hal ini juga akan memberikan hasil bias. Selain itu terdapat beberapa faktor lain yang kemungkinan menjadi perancu yang dapat mempengaruhi hasil antara lain tinggi badan, berat badan, lama perawatan, ureum dan kreatinin. Kelebihan dari penelitian ini yaitu beberapa faktor perancu lain terdistribusi normal diantara kelompok dosis optimal dan suboptimal, antara lain jenis kelamin, umur, suku, tingkat pendidikan, penyebab utama gagal jantung, diabetes mellitus, fibrilasi atrium, riwayat gagal jantung, riwayat infark miokard, riwayat PCI, riwayat CKD, riwayat PPOK (penyakit paru obstruktif kronik), kelas NYHA dan penggunaan betabloker, diuretik, dan antagonis aldosterone. Selain itu kuisisioner juga telah dilihat keseragaman jawabannya pada beberapa pasien sebelum penelitian dimulai, sehingga validitas internanya tinggi.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Proporsi pasien gagal jantung yang mendapatkan terapi ACE inhibitor dosis optimal saat perawatan masih rendah.
2. Pasien gagal jantung yang diterapi dengan ACE inhibitor dosis suboptimal memiliki resiko mortalitas dan rehospitalisasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang diterapi dengan ACE inhibitor dosis optimal.
3. ACE inhibitor ramipril dosis optimal (grup carboxylat) lebih superior dibandingkan captopril dosis optimal (grup sulfhydryl) dalam penurunan angka mortalitas saat dirawat.

7.2. Saran

Beberapa hal yang perlu dilakukan sebagai tindak lanjut dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Diperlukan penelitian multicenter dengan sampel yang lebih besar dan durasi follow up yang lebih lama untuk lebih meminimalisir bias dalam penelitian ini.
2. Diperlukan penelitian di masa mendatang yang mengeksplor mengenai tingkat *compliance* pasien terhadap pengobatan gagal jantung yang dapat mempengaruhi optimalisasi dosis ACE inhibitor

BAB VIII

DAFTAR PUSTAKA

1. Kazi D, Deswal A. Role and Optimal Dosing of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Heart Failure. *Cardiol Clin Journal*. 2008; 26: 1-14.
2. Ponikowski P, Voors AA, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. 2016; 37: 2129-2200.
3. Ouwerkerk W, Voors AA, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *European heart journal*. 2017; 1-10
4. Sargento L, Simoes AV, et al. Treatment with Optimal Dose Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Has a Positive Effect on Long-Term Survival in Older Individuals (Aged >70 Years) and Octogenarians with Systolic Heart Failure. *Drugs Aging Journal*. Springer International Publishing. 2016.
5. McMurray JJ V, Adamopoulos S, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the european society of cardiology. developed in collaboration with the heart. *Eur Heart J*. 2013; 32:641-61.
6. Butler J, Fonarow GC, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*. 2014;2:97–112.

7. McMurray JJ V. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010;3623: 228–238.
8. Chen J, Normand SLT, et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries 1998–2008. *JAMA*. 2011;306:1669–1678.
9. Dunlay SM, Redfield MM, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1695–1702.
10. Yancy CW, Jessup M, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–1852.
11. Lilly LS. *Patophysiology of heart disease*. 5ed. Philadelphia: Lippincott William&Wilkins; 2011.
12. Acton, A, et al. *Congestive Heart Failure: New Insights for the Healthcare Professional*. 2013. Scholarly Editions.
13. Van Riet EES, Hoes AW, et al. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:772–777.
14. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with midrange ejection fraction (40–50%). *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1049–1055.13.
15. Tubaro Marco, Vranckx P. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care*. 2 ed. Oxford: Oxford University Presscott; 2015.
16. Wong CM, Hawkins NM, et al. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J*. 2014;35:2714–2721.

17. Roberts E, Ludman AJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015;350:h910.
18. Garbi M, McDonagh T, et al. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16: 147–153.
19. King M, Kingery J, et al. Diagnosis and Evaluation of Heart Failure. *Am Fam Physician J*. 2012; 85(12): 1161-1168.
20. Lang RM, Badano LP, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16: 233–270.
21. Lang RM, Badano LP, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiography*. 2012;25:3–46.
22. Katritsis DG., Gersh BJ., Camm AJ. *Clinical Cardiology: Current Practice Guidelines*. Oxford University press. 2013.361-363.
23. Sendon JL, Swedberg K, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE inhibitor of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2004; 25: 1454-1470.
24. Bernstein KE, Ong FS, et al. A Modern Understanding of the Traditional and Nontraditional Biological Functions of Angiotensin-Converting Enzyme. *Pharmacol Rev Journal*. 2013; 65: 1-46.

25. Banerjee A, Talreja A, Sonnenblick EH, et al. Evolving rationale for angiotensin-converting enzyme inhibition in chronic heart failure. *Mt Sinai J Med.* 2003;70(4):225–31.
26. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27(19): 2338–45.
27. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation.* 2003; 108(8):977–82.
28. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, et al. Meta analysis of effectiveness or lack there of angiotensin converting enzyme inhibitors for prevention of heart failure in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2004;93(2):240–3.
29. Mills E, Montori VM, Thabane L. Angiotensin converting enzyme inhibitor meta analysis provides misleading conclusion. *Am J Cardiol.* 2004;94(1): 149
30. Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation.* 2003;107(9):1284–90.
31. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet.* 2006;368(9535):581–8.
32. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6): e1–e82.

33. S.P., Carolyne. Heart Failure in Southeast Asia: Facts and Number.ASC
Heart Failure Journal. 2015; 2: 46-49
34. Opie LH. Drus for The Heart. 8th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders;
2013.