

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

2.1.2 Definisi Hipertensi

Hipertensi merupakan penyakit tidak menular yang menjadi salah satu penyebab utama penyakit jantung dan stroke, ditandai dengan peningkatan tekanan darah di atas normal yang berkontribusi pada tingginya angka morbiditas dan mortalitas. Seseorang dinyatakan hipertensi apabila tekanan darah sistolik melebihi 120 mmHg dan diastolik melebihi 80 mmHg, serta secara klinis dikategorikan hipertensi apabila hasil pemeriksaan menunjukkan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg dalam keadaan istirahat, dengan pengukuran dilakukan setidaknya dua kali dengan selang waktu lima menit (Wulandari *et al.*, 2023). Tekanan darah sistolik menggambarkan fase ketika jantung memompa darah ke seluruh tubuh, sedangkan tekanan diastolik menggambarkan fase ketika jantung terisi kembali oleh darah. Hipertensi dibagi menjadi dua jenis, yaitu hipertensi primer yang terjadi secara persisten tanpa penyebab spesifik dan hipertensi sekunder yang disebabkan oleh kondisi medis lain seperti penyakit ginjal atau gangguan tiroid (Wati *et al.*, 2023). Kondisi kronis yang ditandai oleh peningkatan tekanan pada dinding pembuluh arteri, sehingga membuat jantung bekerja lebih keras untuk memompa darah ke seluruh tubuh. Kondisi ini dapat merusak pembuluh darah dan memicu berbagai penyakit degeneratif hingga menyebabkan kematian (Azizah *et al.*, 2022).

2.1.3 Klasifikasi Hipertensi

Menurut *European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH)*, tekanan darah diklasifikasikan dan tingkat hipertensi ditentukan sebagai berikut:

Tabel 2. 1 Klasifikasi tekanan darah

Kategori	Tekanan Darah Sistolik		Tekanan Darah Diastolik
Optimal	<120 mmHg	dan/atau	<80 mmHg
Normal	120-129 mmHg	dan/atau	80-84 mmHg
Normal tinggi	130-139 mmHg	dan/atau	85-89 mmHg
Derajat 1	140-159 mmHg	dan/atau	90-99 mmHg
Derajat 2	160-179 mmHg	dan/atau	100-109 mmHg
Derajat 3	≥180 mmHg	dan/atau	≥110 mmHg
Hipertensi sistemik isolasi	≥140 mmHg	dan/atau	<90 mmHg

2.1.4 Epidemiologi Hipertensi

Hipertensi menjadi salah satu isu kesehatan masyarakat global dengan prevalensi yang terus meningkat baik di tingkat dunia maupun nasional. *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure VII* (JNC VII) menyebutkan bahwa hampir satu miliar individu mengalami hipertensi di seluruh dunia. Menurut *World Health Organization*, lebih dari 1,4 miliar orang dewasa berusia 30–79 tahun hidup dengan hipertensi, dan dua pertiga kasus di antaranya berada di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Kondisi ini menempatkan hipertensi sebagai salah satu penyebab utama beban penyakit tidak menular global. *American Heart Association* (AHA) mencatat terdapat sekitar 74,5 juta penderita hipertensi pada usia di atas 20 tahun, di mana sekitar 95% termasuk hipertensi primer dengan penyebab yang tidak diketahui secara pasti.

Indonesia merupakan negara yang sedang menghadapi banyak penyakit hipertensi. Prevalensi data Riskesdas 2018 yaitu 34,1% atau jumlah kasus hipertensi sebesar 63.309.620 penduduk di Indonesia dan mengalami peningkatan sebesar 8,3% dari data Riskesdas 2013 sebesar

26,5%. Data kasus kematian akibat hipertensi dikumpulkan dari 427.218 orang yang berusia 55 sampai 64 tahun (55,2%), 45 sampai 54 tahun (45,3%), 18 tahun (34,1%), dan 31 sampai 44 tahun (31,6%) (Kemenkes RI, 2018). Menurut data Kementerian Kesehatan RI, prevalensi hipertensi di Jawa Timur meningkat secara signifikan sejak tahun 2013. Prevalensi sebelumnya ditahun 2013 (26,4%) menjadi sebesar (36,3%) di tahun 2018, dan akan semakin meningkat seiring dengan bertambahnya umur pasien. Penderita dengan usia diatas 15 tahun sekitar 11.008.334 yang mendapatkan pelayanan kesehatan hanya sebesar 3.919.489 atau (35,60%) jumlah penduduk (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur, 2019).

2.1.5 Patofisiologi Hipertensi

Hipertensi merupakan kondisi kompleks dan multifaktorial yang melibatkan interaksi berbagai faktor, termasuk sistem saraf otonom, fungsi ginjal, sistem vaskular, hormon, serta komponen genetik dan imunologi. Ginjal berperan penting dalam mengatur volume cairan tubuh dan tekanan darah melalui produksi renin dan mekanisme natriuresis, sehingga gangguan pada fungsi ginjal seperti peningkatan reabsorpsi natrium dan air dapat meningkatkan volume darah dan tekanan darah. Sistem vaskular mengalami perubahan berupa peningkatan vasokonstriksi, penurunan vasodilatasi, serta pengerasan arteri (*arterial stiffness*) yang menyebabkan peningkatan tahanan perifer. Tonus simpatik yang berlebihan yang diatur oleh sistem saraf pusat dan perifer memperparah hipertensi melalui peningkatan curah jantung dan tonus vaskular. Selain itu, peradangan dan stres oksidatif juga memperburuk kondisi dengan meningkatkan aktivasi sel imun serta produksi radikal bebas yang merusak fungsi vaskular dan ginjal (Harrison *et al.*, 2021)

Sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) memainkan peran sentral dalam patofisiologi hipertensi. Angiotensinogen yang diproduksi oleh hati diubah menjadi angiotensin I oleh renin, kemudian dikonversi oleh ACE menjadi angiotensin II vasokonstriktor kuat yang merangsang

pelepasan aldosteron dan hormon antidiuretik (ADH). Aldosteron mengurangi ekskresi natrium dan klorida sehingga meningkatkan volume cairan ekstraseluler, sementara ADH meningkatkan retensi air sehingga menambah volume darah kombinasi retensi cairan dan vasokonstriksi perifer ini memperburuk tekanan darah tinggi. Faktor genetik, stres oksidatif, peradangan kronis, serta keterlibatan mikrobioma usus turut mempengaruhi kerentanan individu terhadap hipertensi (Salshabilla *et al.*, 2024). Hipertensi esensial terjadi akibat ketidakseimbangan antara kapasitas vasodilatasi pembuluh darah dan volume intravaskular yang berdampak pada peningkatan kekakuan arteri sehingga menurunkan elastisitas dan kemampuan pelebaran pembuluh darah, meningkatkan tahanan perifer, dan tekanan darah. Retensi natrium dan air oleh ginjal, serta aktivasi berlebihan RAAS dan sistem saraf simpatik, semakin memperparah peningkatan tekanan darah. Secara keseluruhan, patofisiologi hipertensi merupakan hasil interaksi kompleks antara faktor ginjal, vaskular, neurohormonal, genetik, imunologi, dan lingkungan, membentuk mosaik patogenetik dalam regulasi tekanan darah dan berpotensi menimbulkan kerusakan organ target (Ma & Chen, 2022).

2.1.6 Faktor Resiko Hipertensi

Hipertensi dipengaruhi oleh beberapa faktor utama yang terbagi dalam dua kelompok, yaitu faktor yang tidak dapat diubah dan faktor yang dapat diubah. Faktor tidak dapat diubah meliputi jenis kelamin, usia, keturunan, riwayat keluarga hipertensi, serta adanya penyakit penyerta seperti diabetes dan penyakit ginjal kronis. Pria memiliki risiko hipertensi yang lebih tinggi dibandingkan wanita karena perbedaan hormonal dan kebiasaan hidup, serta bertambahnya usia merupakan salah satu faktor yang meningkatkan risiko terjadinya hipertensi, terutama pada individu berusia 40 tahun ke atas. Ke atas akibat penurunan fungsi organ dan pengerasan pembuluh darah (Khasanah, 2022). Selain itu, riwayat keluarga hipertensi secara genetik dan pola hidup turun-temurun meningkatkan

risiko. Faktor risiko lain yang signifikan adalah riwayat penyakit kardiovaskular seperti stroke dan infark miokard, hipertrofi ventrikel kiri, diabetes (A *et al.*, 2022).

Faktor yang dapat diubah mencakup tingkat aktivitas fisik, obesitas, konsumsi natrium tinggi, pola makan, dan keteraturan makan. Aktivitas fisik yang rendah meningkatkan risiko hipertensi karena jantung harus bekerja lebih keras, dan olahraga teratur dapat menurunkan tekanan darah dengan mengurangi resistensi perifer serta membantu pembakaran kalori (Juliansyah *et al.*, 2024). Obesitas juga meningkatkan risiko hipertensi melalui peningkatan volume darah dan pengaruh sistem hormonal yang mengatur tekanan darah. Konsumsi natrium tinggi menjadi faktor dominan karena menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dan peningkatan volume darah (Lumbangaol *et al.*, 2023). Pola makan yang tidak teratur dan konsumsi makanan tinggi lemak dan protein tanpa serat turut meningkatkan risiko tekanan darah tinggi. Minuman berkafein juga berkaitan dengan peningkatan risiko hipertensi. Semua temuan ini menegaskan pentingnya menerapkan gaya hidup sehat dengan membatasi natrium, menjaga berat badan ideal, dan rutin beraktivitas fisik untuk mengendalikan hipertensi dan mengurangi risiko komplikasi kardiovaskular.

2.1.7 Komplikasi Hipertensi

Hipertensi sering disebut sebagai "silent killer" karena biasanya tidak menimbulkan gejala sampai komplikasi serius berkembang. Komplikasi hipertensi meliputi penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal kronis (Chronic Kidney Disease/CKD), dan gangguan kognitif. Komplikasi kardiovaskular yang umum terjadi akibat hipertensi antara lain hipertrofi ventrikel kiri, fibrilasi atrium, gagal jantung, dan penyakit arteri koroner. Hipertrofi ventrikel kiri merupakan manifestasi paling awal dari penyakit jantung hipertensi dan merupakan mekanisme kompensasi terhadap peningkatan tekanan di dinding ventrikel yang jika tidak ditangani dapat

berkembang menjadi gagal jantung. Selain itu, hipertensi juga meningkatkan risiko stroke iskemik dan hemoragik, penyakit pembuluh darah perifer, serta infark miokard akut. Pada ginjal, hipertensi berhubungan dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (eGFR) dan risiko gagal ginjal kronis, serta terkait dengan variabilitas tekanan darah yang lebih tinggi pada pasien CKD. Gangguan kognitif juga merupakan komplikasi penting, terutama pada orang dewasa lanjut usia, karena hipertensi mempercepat penuaan vaskular dan pembentukan plak aterosklerotik pada arteri serebral yang berkontribusi pada disfungsi kognitif dan peningkatan risiko penyakit Alzheimer serta stroke iskemik (Husain & Rahayu, 2024). Tekanan darah tinggi yang tidak terkontrol dalam jangka panjang menyebabkan kerusakan organ dan komplikasi yang menjadi penyebab sekitar 45% kematian akibat masalah kardiovaskular dan 51% kematian akibat stroke (Novitasari *et al.*, 2025).

Komplikasi hipertensi melibatkan berbagai sistem tubuh, terutama jantung, otak, ginjal, dan metabolisme, sehingga penanganan hipertensi secara optimal sangat penting untuk mencegah komplikasi ini (Kifle *et al.*, 2022). Komplikasi hipertensi yang cukup tinggi, dengan diabetes melitus sebagai komplikasi paling sering ditemukan, diikuti dislipidemia, penyakit ginjal, stroke, gangguan mata, dan penyakit jantung. Pasien dengan riwayat keluarga hipertensi, obesitas, dan gaya hidup tidak aktif memiliki risiko lebih besar mengalami komplikasi. Kontrol tekanan darah yang baik dapat menurunkan risiko komplikasi tersebut, karena hipertensi yang tidak terkontrol berkontribusi pada peningkatan angka kematian dan kecacatan akibat penyakit kardiovaskular serta stroke (Novitasari *et al.*, 2025).

2.2 Hypertensive Heart Disease

2.2.1 Definisi Hypertensive Heart Disease

Hypertensive Heart Disease (HHD) adalah kondisi yang disebabkan oleh hipertensi yang meningkatkan beban kerja jantung dan menyebabkan

berbagai perubahan struktural dan fungsional, mulai dari masalah fungsi jantung yang ringan hingga gagal jantung yang serius. *Hypertensive Heart Disease* (HHD) ditandai dengan hipertrofi ventrikel kiri, yang merupakan respons adaptif terhadap peningkatan tekanan darah arteri, menyebabkan penebalan dinding ventrikel untuk mengurangi stres dan mempertahankan efisiensi kontraksi (Huang *et al.*, 2024). Selain itu, *Hypertensive Heart Disease* (HHD) melibatkan proses kompleks seperti aktivasi neurohormon, peradangan, remodeling metabolik, dan fibrosis interstisial miokardium yang memperparah risiko komplikasi kardiovaskular seperti gagal jantung, infark miokard, stroke, dan kematian mendadak (Díez & Butler, 2023).

2.2.2 Epidemiologi Hypertensive Heart Disease

Hypertensive Heart Disease merupakan komplikasi jantung yang berkaitan dengan perubahan struktur dan fungsi jantung akibat hipertensi kronik, seperti hipertrofi ventrikel kiri, gagal jantung, aritmia, dan penyakit jantung koroner. Di berbagai negara, penyakit kardiovaskular, termasuk *Hypertensive Heart Disease* merupakan penyebab kematian utama (Sulastri *et al.*, 2021).

Berdasarkan data Global Burden of Disease, prevalensi *Hypertensive Heart Disease* (HHD) meningkat dari 146 menjadi 240 tahun hidup dengan disabilitas per 100.000 individu antara tahun 1990 hingga 2019, dengan angka kematian akibat *Hypertensive Heart Disease* yang juga naik, yaitu pada pria dari 10,3 menjadi 12,8 dan pada wanita dari 14,2 menjadi 17,1 per 100.000. Pada tahun 2019, *Hypertensive Heart Disease* bertanggung jawab atas 1,16 juta kematian dan 21,5 juta tahun hidup yang disesuaikan dengan disabilitas, sementara prevalensi global mencapai 18,6 juta kasus, dengan Afrika melaporkan angka tahun hidup yang disesuaikan dengan usia tertinggi akibat *Hypertensive Heart Disease* (Roth *et al.*, 2020). *World Health Organization* mencatat sekitar 9,8 juta kasus penyakit jantung pada tahun 2013 yang disebabkan oleh hipertensi, dan di Indonesia data Kementerian Kesehatan pada tahun yang sama menunjukkan hipertensi

menyumbang 6,8% kematian akibat penyakit kardiovaskular (Sulastri *et al.*, 2021).

2.2.3 Patofisiologi Hypertensive Heart Disease

Hypertensive heart disease (HHD) ditandai dengan perubahan pada struktur, fungsional, dan neurohumoral pada jantung akibat hipertensi yang berkelanjutan, dimana tekanan darah tinggi kronis menyebabkan beban tekan (*pressure overload*) yang memicu remodeling miokardium. Remodeling ini meliputi perubahan ukuran, bentuk, dan struktur ruang-ruang jantung, terutama ventrikel kiri dan atrium kiri, serta ventrikel kanan dan arteri, termasuk peningkatan kekakuan dan penebalan dinding pembuluh darah besar dan kecil. Remodeling dipicu oleh berbagai faktor hemodinamik dan non-hemodinamik, seperti peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik, sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), dan pelepasan sitokin pro-inflamasi yang merangsang hipertrofi kardiomyosit dan fibrosis jantung. Fibrosis miokard, sebagai ciri khas utama *Hypertensive heart disease* (HHD), terjadi akibat aktivasi fibroblas jantung menjadi myofibroblas yang memperbanyak deposito protein matriks ekstraseluler seperti kolagen tipe I dan III. Akumulasi kolagen tipe I yang lebih kaku dibanding tipe III menghasilkan kekakuan jaringan, gangguan relaksasi, disfungsi diastolik, dan pada tahap lanjut dapat memicu disfungsi sistolik, yang mengganggu kontraktilitas, konduktivitas, dan suplai oksigen miokardium sehingga berpotensi menyebabkan gagal jantung dan aritmia (Nwabuo & Vasan, 2020).

Perubahan pada kardiomyosit berupa pembesaran dan reorganisasi struktur sarkomer berupaya mempertahankan kontraktilitas menghadapi tekanan tinggi, namun peningkatan fibrosis menurunkan kepadatan myofibril sehingga menurunkan kemampuan kontraksi maksimal dan menyebabkan ketidakseimbangan antara kebutuhan oksigen dan suplai darah miokardium. Remodeling juga terjadi pada atrium kiri dengan perubahan ukuran dan fungsi terkait peningkatan tekanan dan volume

pengisian ventrikel kiri, serta pada ventrikel kanan yang mengalami perubahan struktural dan penurunan fungsi, meningkatkan risiko gagal jantung dan kematian kardiovaskular. Remodeling vaskular berupa penebalan intima-media dan kekakuan pembuluh darah kecil dan besar memperberat beban kerja jantung dan berkontribusi pada kerusakan organ target lain seperti ginjal dan otak. Meskipun fibrosis awalnya adaptif, jika berlanjut dapat menjadi maladaptif dan mempercepat progresi penyakit. Interaksi kompleks antara stres biomekanik, regulasi neurohumoral, respon inflamasi, dan remodeling jaringan menjadi dasar patofisiologi *Hypertensive heart disease* (HHD) yang didukung biomarker dan teknik pencitraan modern. Pengobatan antihipertensi yang menargetkan fibrosis, seperti ACE inhibitor, AT1 receptor blocker, dan mineralokortikoid receptor inhibitor, dapat mengurangi fibrosis dan kekakuan jantung, meskipun mekanisme tepatnya masih terus diteliti (Nemtsova *et al.*, 2023).

2.2.4 Faktor Resiko Hypertensive Heart Disease

Tekanan darah tinggi jangka panjang membebani dinding ventrikel kiri karena beban hemodinamik yang lebih besar. Ini mengakibatkan penebalan dan massa ventrikel kiri yang lebih besar secara kompensasi, dan otot jantung menjadi lebih besar sebagai respons terhadap beban tersebut. Berbagai faktor, termasuk ras, jenis kelamin, neurohormon, sitokin, dan faktor pertumbuhan, mempengaruhi proses hipertrofi ini. Faktor-faktor ini kemudian menyebabkan fibrosis, kekakuan miokard, disfungsi mekanik, dan akhirnya gagal jantung (Munirwan & Januaresty, 2020). Selain itu, kerusakan jantung dan perkembangan gagal jantung dipercepat oleh faktor komorbid seperti diabetes mellitus, obesitas, penyakit arteri koroner, dan genetika. Hipertensi merupakan faktor risiko utama untuk gagal jantung, hipertrofi ventrikel kiri, dan penyakit jantung koroner, dengan risiko meningkat dengan kondisi medis lain (Fuchs & Whelton, 2020). Selain itu, aktivasi sistem neurohormonal dan proses

inflamasi adalah faktor lain yang berkontribusi pada perkembangan penyakit jantung hipertensi (Munirwan & Januaresty, 2020).

2.3 Gagal Jantung

2.3.1 Definisi Gagal Jantung

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan masyarakat utama di banyak negara dengan angka kematian yang tinggi (Febby *et al.*, 2023). Menurut definisi yang diberikan oleh American College of Cardiology (ACC) dan American Heart Association (AHA), gagal jantung adalah sindrom klinis kompleks yang disebabkan oleh masalah struktural atau fungsional yang menghambat pengisian atau pengeluaran darah dari ventrikel. Dengan perkiraan 26 juta kasus di seluruh dunia, gagal jantung merupakan gangguan yang umum di seluruh dunia dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Kondisi ini mengurangi kapasitas fungsional, meningkatkan biaya perawatan kesehatan, dan secara signifikan memengaruhi kualitas hidup (Heidenreich *et al.*, 2022).

Forward failure dan *backward failure* adalah istilah yang menggambarkan kondisi gagal jantung ketika jantung tidak mampu memompa darah secara adekuat untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. *Forward failure* ditandai dengan kemampuan pompa jantung yang tidak memadai sehingga curah jantung menurun, sedangkan *backward failure* ditandai dengan tekanan pengisian jantung yang tinggi akibat penumpukan darah di sisi jantung yang gagal memompa. Proses ini biasanya dimulai dengan kerusakan pada jantung atau miokardium yang menyebabkan penurunan fungsi pompa jantung. Gagal jantung terjadi ketika mekanisme kompensasi jantung tidak mampu lagi memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh (Nurkhalis & Adista R, 2020). Penyebab utama gagal jantung meliputi kardiomiopati dilatasi dan penyakit iskemik (Febby *et al.*, 2023).

2.3.2 Epidemiologi Gagal Jantung

Gagal jantung merupakan salah satu tantangan kesehatan masyarakat yang signifikan dengan tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi di berbagai kondisi sosioekonomi, baik di negara maju maupun berkembang, termasuk Indonesia.. Dibandingkan dengan Eropa dan Amerika Serikat, insidensi gagal jantung di Asia umumnya sebanding dengan Eropa (1–3%), tetapi di Indonesia melebihi 5%. Peningkatan prevalensi ini dikaitkan dengan perkembangan gagal jantung dari tahap akut ke tahap kronis. Menurut *World Health Organization* (WHO), merokok, obesitas, dislipidemia, dan diabetes adalah penyebab utama peningkatan kasus gagal jantung di seluruh dunia. Gagal jantung juga dapat disebabkan oleh comorbiditas, seperti penyakit jantung iskemik yang tidak dikelola dengan baik (Hasanah *et al.*, 2024).

Seiring bertambahnya usia, insiden gagal jantung meningkat. Studi Framingham menunjukkan bahwa insiden tahunan pada laki-laki meningkat dari 3 per 1.000 pada kelompok usia 50–59 tahun menjadi 27 per 1.000 pada kelompok usia 80–89 tahun. Namun, insiden pada wanita sedikit lebih rendah daripada laki-laki (PERKI, 2023). Data *World Health Organization* (WHO, 2018) menunjukkan bahwa gangguan kardiovaskular menyebabkan 15,4 juta kematian di seluruh dunia. Menurut data Riset Kesehatan Dasar Nasional (RISKESDAS) 2018 prevalensi gagal jantung meningkat seiring bertambahnya usia, dengan prevalensi perempuan sebesar 0,8% dibandingkan dengan laki-laki 0,7%, sehingga mencapai 1,5% di Indonesia, 1,2%.

2.3.3 Patofisiologi Gagal Jantung

Gagal jantung adalah gangguan progresif yang disebabkan oleh peristiwa yang menghambat kontraksi dan relaksasi jantung. Peristiwa pemicu dapat muncul dengan cepat, seperti infark miokard (MI), atau lambat, seperti hipertensi kronis. Dengan penurunan kapasitas pompa jantung, jantung harus bergantung pada respons kompensasi untuk

mempertahankan output jantung yang cukup. Respon kompensasi ini termasuk takikardia dan peningkatan kontraktilitas melalui aktivasi sistem saraf simpatik (SNS). Ini terjadi melalui mekanisme Frank-Starling, di mana preload yang lebih besar menyebabkan volume stroke yang lebih besar, vasokonstriksi, hipertrofi, dan remodeling ventrikel. Secara teleologis, respons kompensasi ini berfungsi untuk mempertahankan homeostasis sirkulasi setelah penurunan tekanan darah atau perfusi ginjal yang akut. Namun, dalam jangka panjang, respons kompensasi ini diaktifkan karena penurunan output jantung yang berkelanjutan pada gagal jantung. Ini menyebabkan perubahan fungsional, struktural, biokimia, dan molekuler yang kompleks, yang berkontribusi pada awal dan perkembangan sindrom gagal jantung (DIPIRO, 2005).

Perubahan struktural dan seluler seperti peradangan, fibrosis, hipertrofi miosit kardiak, dan gangguan relaksasi menjadi tanda HFpEF, yang sering dikaitkan dengan komorbiditas kronis seperti hipertensi arteri, diabetes tipe 2, obesitas, dan penyakit lainnya yang memicu inflamasi. Disfungsi endotel, yang mewakili 60% sel non-kardiomiosit, lebih sering terjadi pada HFpEF karena berbagai mekanisme adaptif akibat penurunan output jantung dan dapat memperburuk disfungsi kardiak. HFpEF umumnya terjadi pada pasien lebih tua dan perempuan, sedangkan HFrEF lebih sering pada laki-laki dengan risiko infark miokard lebih tinggi. HFrEF ditandai oleh kehilangan miosit yang signifikan dan disfungsi sistolik, sering akibat infark miokard, mutasi genetik, atau penyakit katup, menyebabkan remodeling eksentrik dengan jaringan fibrotik, sedangkan HFpEF menunjukkan hipertrofi miosit konsentrik. Miosit pada HFrEF lebih kecil, lebih panjang, dan memiliki densitas miofibril lebih rendah. Kadar titin jantung dan kalsium berbeda antara HFrEF dan HFpEF. HFmrEF dapat berkembang menjadi salah satu fenotip tersebut, biasanya dengan dominasi penyakit arteri koroner (Simmonds *et al.*, 2020).

2.3.4 Klasifikasi Gagal Jantung

Gagal jantung dapat diklasifikasikan dalam dua kategori yaitu adanya kelainan struktural pada jantung dan derajat gejala yang mencerminkan kemampuan fungsional jantung menurut klasifikasi New York Heart Association (NYHA).

Tabel 2. 2 Klasifikasi gagal jantung (PNPK, 2021)

Berdasarkan kelainan struktural jantung	Berdasarkan kapasitas fungsional (NYHA)
Stadium A Individu berada pada risiko tinggi mengalami gagal jantung, tetapi belum menunjukkan perubahan struktur maupun fungsi jantung, serta belum terdapat tanda atau gejala klinis.	Kelas I Tidak mengalami keterbatasan dalam melakukan aktivitas fisik. Aktivitas sehari-hari dapat dilakukan tanpa menimbulkan gejala.
Stadium B Telah terjadi perubahan struktural pada jantung yang berkaitan dengan perkembangan gagal jantung, namun pasien masih belum mengalami tanda atau gejala klinis.	Kelas II Sedikit keterbatasan aktivitas fisik. Saat istirahat tidak terdapat keluhan, namun aktivitas fisik sehari-hari dapat memicu kelelahan, berdebar, atau sesak napas.
Stadium C Telah mengalami gagal jantung dengan munculnya tanda dan gejala klinis yang disebabkan oleh kelainan struktural jantung yang telah ada.	Kelas III Keterbatasan aktivitas fisik yang nyata. Meskipun tidak bergejala saat istirahat, aktivitas fisik ringan sudah dapat menyebabkan kelelahan, berdebar, atau sesak.
Stadium D Penyakit jantung struktural stadium lanjut yang disertai gejala gagal jantung berat, termasuk saat istirahat, meskipun telah mendapatkan terapi medis yang optimal.	Kelas IV Tidak mampu melakukan aktivitas fisik tanpa menimbulkan gejala. Keluhan seperti sesak napas, kelelahan, atau berdebar dapat muncul bahkan saat istirahat dan cenderung memburuk ketika melakukan aktivitas fisik.

2.3.5 Faktor Resiko Gagal Jantung

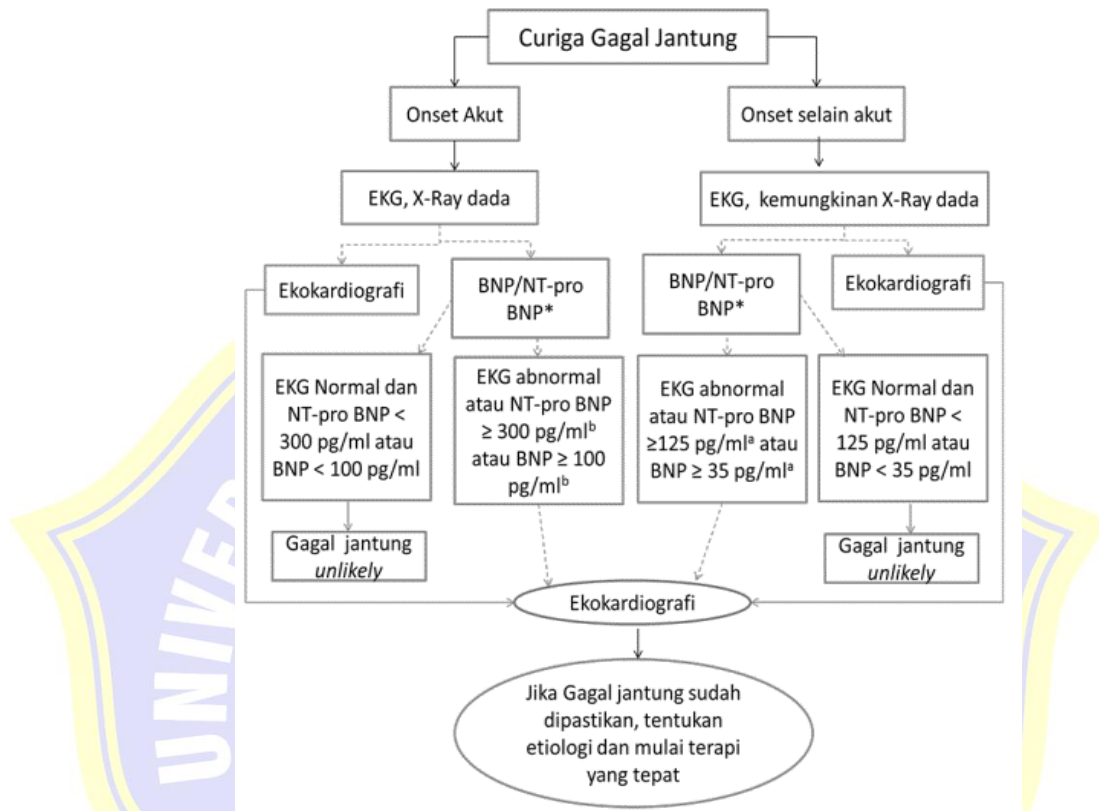
Faktor risiko gagal jantung sangat beragam dan menunjukkan variasi antar wilayah di dunia, meliputi faktor klinis, sosial, dan etnis yang memengaruhi kejadian serta progresi penyakit gagal jantung. Penyebab utama meliputi penyakit jantung iskemik, hipertensi, penyakit katup jantung rematik dan non-rematik, penyakit kardiopulmoner, kardiomiopati, serta faktor lain seperti penyakit jantung bawaan. Seringkali pasien memiliki lebih dari satu faktor risiko, menandakan interaksi kompleks dalam patogenesis gagal jantung (Khatibzadeh *et al.*, 2020). Faktor social seperti rendahnya tingkat kesejahteraan ekonomi, dapat meningkatkan risiko terjadinya gagal jantung pada usia muda dan dengan komorbiditas tinggi, sedangkan faktor etnis menunjukkan variasi prevalensi hipertensi dan diabetes yang memengaruhi profil risiko dan keberhasilan pengelolaan (Lawson *et al.*, 2020).

Dengan peningkatan beban jantung, perubahan struktur dan fungsi miokard, hipertensi merupakan faktor risiko utama yang berdampak besar. Hal ini menyebabkan gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah atau normal. Dengan mekanisme kerusakan pembuluh darah dan gangguan metabolisme, yang memperburuk fungsi jantung, diabetes mellitus juga meningkatkan risiko. Peningkatan tekanan darah, resistensi insulin, dan inflamasi sistemik, yang mempercepat kerusakan miokard, adalah semua efek obesitas. Risiko gagal jantung secara keseluruhan meningkat karena gaya hidup yang tidak sehat, seperti merokok, minum alkohol, dan tidak banyak berolahraga (Lawson *et al.*, 2020b). Akibatnya, untuk secara efektif menurunkan angka kejadian gagal jantung, pendekatan pencegahan dan penanganan yang spesifik dan komprehensif didasarkan pada faktor risiko regional.

2.3.6 Diagnosis Gagal Jantung

Diagnosis gagal jantung atau gangguan fungsi ventrikel kiri membutuhkan evaluasi klinis yang cermat untuk menentukan penyebab dasarnya. Meskipun sebagian besar pasien mendapatkan terapi gagal jantung

yang serupa, pada kondisi tertentu diperlukan penanganan khusus sesuai penyebabnya, dan bila faktor penyebab tersebut dapat diperbaiki, maka perburukan penyakit dapat dicegah (PNPK, 2021).



Gambar 2. 1 Skema diagnosa gagal jantung (PNPK,2021)

Menurut (PERKI, 2023) menegakkan diagnosis gagal jantung sering kali tidak mudah, terutama pada tahap awal. Meskipun pasien datang karena adanya keluhan, banyak gejala gagal jantung bersifat tidak spesifik sehingga sulit membedakannya dari penyakit lain. Manifestasi klinis yang spesifik relatif jarang dijumpai, terutama pada pasien dengan derajat gejala ringan, sehingga nilai sensitivitas gejala untuk menegakkan diagnosis menjadi terbatas. Akurasi pemeriksaan diagnostik umumnya lebih tinggi pada pasien dengan fraksi ejeksi yang menurun, namun lebih terbatas pada pasien dengan

fraksi ejeksi yang masih normal., sensitivitasnya menurun. Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan penunjang tambahan, meliputi:

1. Elektrokardiogram (EKG)

Elektrokardiogram menjadi modalitas paling penting untuk mengonfirmasi gagal jantung dengan menilai struktur dan fungsi jantung. Pemeriksaan elektrokardiogram perlu dilakukan pada setiap pasien yang dicurigai mengalami gagal jantung. Kelainan pada pemeriksaan EKG cukup sering ditemukan pada kondisi ini namun kontribusinya dalam memastikan diagnosis gagal jantung masih terbatas. Pemeriksaan ini menentukan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKi untuk membedakan HFrEF, HFmrEF, dan HFpEF, serta menilai fungsi sistolik, diastolik, tekanan pulmonal, ukuran ruang jantung, dan kelainan katup.

Tabel 2. 3 Kelainan ekg pada gagal jantung (PERKI, 2023)

Parameter	Faktor	Rekomendasi
Takikardia sinus	Gagal jantung yang tidak terkontrol, anemia, febris, hipertiroidisme	Evaluasi klinis dan pemeriksaan penunjang laboratorium
Bradikardia sinus	Penggunaan obat penghambat beta, obat antiaritmia, hipotiroidisme, sindrom sinus sakit	Tinjau ulang terapi obat dan lakukan pemeriksaan laboratorium
Takikardia/flutter/fibrilasi atrium	Hipertiroidisme, infeksi, gagal jantung dekompensata, infark miokard	Perlambatan konduksi AV, konversi farmakologis, kardioversi listrik, ablasi, dan antikoagulasi
Iskemia/Infark	Iskemias miokard, infark miokard, kardiomiopati, miokarditis, hipokalemia,	Ekokardiografi, pemeriksaan troponin, angiografi koroner, dan revaskularisasi

	hipomagnesemia, overdosis digitalis	
Aritmia ventrikel	Penyakit jantung koroner	Pemeriksaan laboratorium, uji latih beban, angiografi koroner, ICD
Gelombang Q	Infark, kardiomiopati hipertrofi, LBBB, pre-eksitasi	Ekokardiografi, angiografi koroner
Hipertrofi ventrikel kiri	Hipertensi, penyakit katup aorta, kardiomiopati hipertrofi	Ekokardiografi
Blok Atrioventrikular	Infark miokard, intoksikasi obat, miokarditis, sarkoidosis, penyakit Lyme	Evaluasi penggunaan obat, pacu jantung, penyakit sistemik
Mikrovolatse	Obesitas, emfisema, efusi perikard, miolidosis	Ekokardiografi, foto toraks
Durasi QRS >0,12 detik dengan morfologi LBBB	Dissinkroni elektrik dan mekanik	Ekokardiografi, CRT-P, CRT-D

2. Foto Toraks

Foto toraks merupakan pemeriksaan penting dalam menilai pasien dengan dugaan gagal jantung. Foto toraks dapat digunakan dokter untuk menilai kardiomegali, tanda kongesti paru, efusi pleura, serta beragam penyakit atau infeksi paru yang mungkin menjadi pemicu atau memperburuk keluhan sesak napas. Namun, kardiomegali tidak selalu tampak pada kasus gagal jantung akut maupun kronik (PERKI, 2023).

Tabel 2. 4 Kelainan foto toraks pada gagal jantung (PERKI, 2023)

Kategori	Penyebab	Rekomendasi
Kardiomegali	Dilatasi ventrikel kiri, ventrikel kanan, atria atau efusi perikardium	Ekokardiografi
Hipertrofi ventrikel	Hipertensi, stenosis aorta, kardiomiopati hipertrofi	Ekokardiografi
Kongesti vena paru	Tekanan pengisian ventrikel kiri meningkat	Mendukung diagnosis gagal jantung kiri
Edema interstisial	Tekanan pengisian ventrikel kiri meningkat	Mendukung diagnosis gagal jantung kiri
Efusi pleura	Gagal jantung dengan peningkatan tekanan pengisian; bila bilateral pertimbangkan infeksi paru, pascabedah, atau keganasan	Pikirkan penyebab nonkardiak bila efusi banyak
Garis Kerley B	Peningkatan tekanan limfatik	Mengarah ke stenosis mitral atau gagal jantung kronik
Area paru hiperluens	Emboli paru atau emfisema	Pemeriksaan CT, spirometri, ekokardiografi
Infeksi paru	Pneumonia sekunder akibat kongesti paru	Tata laksana gagal jantung dan infeksi paru
Infiltrat paru	Penyakit sistemik	Pemeriksaan diagnostik lanjutan

3. Pemeriksaan Laboratorium

Pada pasien yang dicurigai mengalami gagal jantung, pemeriksaan laboratorium dasar yang dianjurkan mencakup darah perifer lengkap dengan komponen hemoglobin, leukosit, trombosit, dan

hitung jenis, serta pemeriksaan elektrolit, kreatinin, glukosa, fungsi hati, dan urinalisis. Sesuai temuan klinis, penilaian lanjutan dengan biomarker kardiak juga dapat dilakukan. Pasien yang belum mendapatkan terapi dengan gejala ringan sampai sedang jarang mengalami gangguan hematologis atau elektrolit yang signifikan. Akan tetapi, anemia ringan, hiponatremia, hiperkalemia, serta penurunan fungsi ginjal kerap ditemukan pada pasien yang menjalani terapi diuretik, ACE-I, ARB, atau antagonis mineralokortikoid. (PNPK, 2021).

Tabel 2. 5 Kelainan pemeriksaan gagal jantung (PNPK, 2021)

Parameter	Faktor	Evaluasi
Peningkatan kreatinin serum ($\geq 150 \mu\text{mol/L}$ atau $\geq 1,6 \text{ mg/dL}$)	Gagal jantung, penyakit ginjal, ACE-I, ARB, diuretik	Hitung eGFR, sesuaikan dosis ACE-I/ARB/antagonis mineralokortikoid/diuretik, periksa kalium dan BUN
Anemia (Hb < 13 gr/dL pada laki-laki, < 12 gr/dL pada perempuan)	Gagal jantung kronik, gagal ginjal, hemodialisis, defisiensi besi, penyakit kronik	Telusuri penyebab, pertimbangkan terapi
Hiponatremia (<135 mmol/L)	Gagal jantung kronik, hemodialisis, pelepasan AVP, diuretik	Pertimbangkan restriksi cairan, menaikkan dosis diuretik, ultrafiltrasi, antagonis vasopresin
Hipernatremia ($\geq 150 \text{ mmol/L}$)	Hiperglikemia, dehidrasi	Nilai asupan cairan dan cari penyebab
Hipokalemia (<3,5 mmol/L)	Diuretik, hiperaldosteronisme sekunder	Risiko aritmia, sesuaikan dosis ACE-I/ARB/antagonis mineralokortikoid, pertimbangkan suplemen kalium

Hiperkalemia ($\geq 5,5$ mmol/L)	Gagal ginjal, suplemen kalium, gangguan sistem renin-angiotensin-aldosteron	Hentikan obat pemicu, nilai fungsi ginjal dan pH, waspadai bradikardia
Hiperglikemia (≥ 200 mg/dL)	Diabetes, resistensi insulin	Evaluasi hidrasi dan terapi gangguan toleransi glukosa
Hiperurisemia (≥ 8 mg/dL)	Diuretik, gout, keganasan	Allopurinol, kurangi dosis diuretik
BNP < 100 pg/mL, NT proBNP < 400 pg/mL	Tekanan dinding ventrikel normal	Evaluasi ulang diagnosis
BNP ≥ 400 pg/mL, NT proBNP ≥ 2000 pg/mL	Tekanan dinding ventrikel meningkat	Sangat mungkin gagal jantung
Albumin tinggi (≥ 45 g/L)	Dehidrasi, myeloma	Rehidrasi
Albumin rendah (< 30 g/L)	Kakeksia, kehilangan albumin melalui ginjal	Cari penyebab
Urinalisis	Penyakit ginjal	Evaluasi penyakit ginjal

4. Ekokardiografi

Pemeriksaan ekokardiografi harus dilakukan sesegera mungkin pada pasien yang dicurigai mengalami gagal jantung atau gangguan fungsi jantung. Ekokardiografi transthorakal (TTE) berperan dalam menilai struktur serta fungsi jantung, sekaligus mendeteksi kelainan pada miokardium, katup, dan perikardium. Pemeriksaan ini meliputi penilaian FEVKi, ukuran serta volume ventrikel, geometri ruang jantung, pergerakan dinding jantung (regional wall motion), fungsi

diastolik, serta perkiraan tekanan pengisian ventrikel kiri dan atrium kiri.

Tabel 2. 6 Kelainan ekokardiografi gagal jantung (PERKI, 2023)

Parameter	Hasil	Tanda Klinis
Fraksi ejeksi ventrikel kiri	Menurun (<40%)	Disfungsi sistolik
Fungsi ventrikel kiri, global/fokal	Akinesis, hipokinesis, diskinesis	Infark atau iskemia miokard, kardiomiopati, miokarditis
Diameter akhir diastolik (EDD)	Meningkat (>55 mm)	Volume berlebih, sangat mungkin gagal jantung
Diameter akhir sistolik (ESD)	Meningkat (>45 mm)	Volume berlebih, sangat mungkin disfungsi sistolik
Fractional shortening	Menurun (<25%)	Disfungsi sistolik
Ukuran atrium kiri	Meningkat (>40 mm)	Tekanan pengisian meningkat, disfungsi katup mitral, fibrilasi atrium
Ketebalan ventrikel kiri	Hipertrofi (>11–12 mm)	Hipertensi, stenosis aorta, kardiomiopati hipertrofi
Struktur dan fungsi katup	Stenosis atau regurgitasi katup (terutama stenosis aorta dan regurgitasi mitral)	Dapat menjadi penyebab utama atau komplikasi gagal jantung; nilai gradien, fraksi regurgitasi, dan konsekuensi hemodinamik, pertimbangkan operasi

Profil aliran diastolik mitral	Pola pengisian diastolik abnormal sampai lanjut	Menunjukkan disfungsi diastolik dan mekanisme yang mungkin
Kecepatan puncak regurgitasi trikuspid	Meningkat (>3 m/detik)	Tekanan sistolik ventrikel kanan meningkat, curiga hipertensi pulmonal
Perikardium	Efusi, hemoperikardium, penebalan perikardium	Pertimbangkan tamponade jantung, uremia, keganasan, penyakit sistemik, perikarditis akut/kronik/konstriktif
Vena cava inferior	Menurun (<15 cm)	Isi sekuncup rendah atau tekanan atrium kanan berkurang
Aortic outflow velocity time integral	Dilatasi, retrograde flow	Tekanan atrium kiri meningkat, disfungsi ventrikel kanan, kongesti berat

2.4 Tatalaksana Terapi Hypertensive Heart Disease Dengan Gagal jantung

2.4.1 Terapi Non Farmakologi

Strategi pola hidup sehat merupakan tatalaksana tahap awal. Rekomendasi *American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC)* terapi nonfarmakologis dilakukan dengan menerapkan pola makan *Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)*. Beberapa pola hidup sehat yang dianjurkan oleh banyak guidelines adalah :

1. Pengaturan Berat Badan dan Nutrisi
 - a. Penurunan berat badan pada pasien obesitas ($IMT >25$ kg/m²) dianjurkan untuk mencegah perburukan gejala, meningkatkan kualitas hidup, serta menurunkan risiko komorbid seperti diabetes dan dislipidemia. Upaya ini dapat dilakukan dengan mengganti

makanan tidak sehat dan memperbanyak konsumsi buah serta sayuran.

- b. Kehilangan berat badan tanpa rencana harus diwaspadai. Malnutrisi atau kaheksia jantung merupakan prediktor buruk kelangsungan hidup. Penurunan berat badan $>6\%$ dalam 6 bulan tanpa retensi cairan menandakan kaheksia, sehingga status nutrisi harus dinilai secara cermat

2. Pengaturan Asupan Garam

Diet rendah garam membantu mengurangi tekanan darah dan menurunkan kebutuhan obat antihipertensi, terutama pada hipertensi derajat ≥ 2 . Batas konsumsi garam yang disarankan adalah ≤ 2 gram per hari.

3. Aktivitas Fisik

Olahraga teratur 30–60 menit per hari, minimal tiga kali seminggu, dianjurkan untuk membantu menurunkan tekanan darah dan meningkatkan kebugaran. Bila waktu terbatas, aktivitas ringan seperti berjalan kaki, bersepeda, atau naik tangga tetap bermanfaat.

4. Menjaga pola hidup sehat

Pembatasan alkohol diperlukan karena konsumsi berlebih (lebih dari dua gelas per hari pada pria dan satu gelas per hari pada wanita) dapat meningkatkan tekanan darah. Mengurangi atau menghentikan konsumsi alkohol sangat dianjurkan, dan berhenti merokok, walaupun tidak secara langsung menurunkan tekanan darah, merokok merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. Pasien sangat disarankan untuk berhenti merokok untuk menjaga kesehatan jantung dan sistem vaskular.

5. Pengelolaan Perawatan Mandiri

Pengelolaan perawatan mandiri meliputi berbagai upaya yang dilakukan untuk mempertahankan stabilitas kondisi fisik, mencegah perilaku yang dapat memperburuk penyakit, serta mengenali tanda dan

gejala awal perburukan gagal jantung. Penerapan perawatan mandiri tersebut terbukti memberikan manfaat dalam mengurangi gejala, meningkatkan kapasitas fungsional dan kualitas hidup pasien, serta memperbaiki prognosis penyakit.

6. Ketaatan Pasien Berobat

Kepatuhan pasien terhadap terapi, baik farmakologi maupun non-farmakologi, sangat memengaruhi hasil klinis. Literatur menunjukkan bahwa hanya 20–60% pasien yang benar-benar patuh. Oleh karena itu, edukasi mengenai pentingnya mengikuti pengobatan secara teratur menjadi bagian esensial dalam perawatan gagal jantung.

2.4.2 Terapi Farmakologi

Lima kelas obat utama digunakan dalam terapi gagal jantung, terutama pada gagal jantung sistolik yang ditandai oleh penurunan kontraktilitas jantung. Inhibitor ACE direkomendasikan sebagai terapi lini pertama karena mampu menurunkan morbiditas dan mortalitas serta membantu mengendalikan tekanan darah pada pasien hipertensi. Diuretik juga menjadi bagian penting terapi lini pertama untuk mengurangi gejala edema melalui induksi diuresis, terutama diuretik loop pada kasus yang lebih parah. Pemberian inhibitor ACE harus dimulai dengan dosis rendah karena risiko hipotensi ortostatik akibat kondisi renin tinggi pada pasien gagal jantung (DIPIRO, 2005).

Beta blocker berperan dalam memodifikasi progresivitas gagal jantung sistolik setelah terapi dengan diuretik dan inhibitor ACE. Obat ini terbukti menurunkan morbiditas dan mortalitas bila diberikan bersamaan dengan regimen standar. Namun, dosis beta blocker harus diberikan secara hati-hati, dimulai dari dosis sangat rendah dan ditingkatkan secara bertahap untuk mencegah eksaserbasi akut gagal jantung (DIPIRO, 2005).

Setelah terapi standar yang mencakup diuretik, inhibitor ACE, dan beta blocker, agen tambahan seperti ARB dan antagonis aldosteron dapat diberikan untuk meningkatkan hasil klinis. ARB dapat menjadi alternatif

bagi pasien yang tidak toleran terhadap inhibitor ACE, meskipun efektivitas ACE inhibitor terbukti lebih tinggi dalam uji klinis. Sementara itu, antagonis aldosteron seperti spironolakton dan eplerenon dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas lebih lanjut, khususnya pada pasien gagal jantung sistolik berat atau pasca-infark miokard sebagai terapi tambahan terhadap regimen tiga obat standar (DIPRO, 2005).

Terapi antihipertensi terbukti dapat menurunkan risiko terjadinya gagal jantung. Penghambat adreno reseptor alfa kurang efektif dibandingkan obat antihipertensi lainnya dalam mencegah terjadinya gagal jantung. Selain itu, pada pedoman klinis tidak menganjurkan penggunaan sebagian besar calcium channel blocker (CCB) yang memiliki efek inotropik negatif, seperti verapamil dan diltiazem, pada pasien HFrEF. karena dapat memperburuk gagal jantung. Hanya beberapa CCB seperti amlodipin dan felodipin yang dianggap lebih aman, sementara penggunaan CCB inotropik negatif masih dapat dipertimbangkan pada pasien HFpEF.

Pada pasien gagal jantung dengan fibrilasi atrium, digoksin dapat digunakan untuk mengendalikan laju ventrikel yang cepat, meskipun penyekat beta tetap menjadi pilihan utama. Gejala sert penurunan angka rawat inap pada pasien gagal jantung simptomatik dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri $< 40\%$ dan irama sinus dapat diredakan dengan bantuan digoksin, namun angka kelangsungan hidup tidak dipengaruhi oleh penggunaan digoksin. Sacubitril/valsartan digabungkan dalam satu formulasi sebagai penghambat neprilisin dan reseptor angiotensin (ARNI). Pedoman terapi menganjurkan penggunaan sacubitril/valsartan sebagai pengganti ACE-I/ARB pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah yang tetap menunjukkan gejala meskipun telah menerima terapi optimal berupa ACE-I (ARB), penyekat β , dan antagonis reseptor mineralokortikoid, karena dapat menurunkan risiko kekambuhan yang memerlukan perawatan ulang serta menurunkan angka kematian (PNPK, 2021).

Menurut (PERKI, 2015) meskipun riwayat hipertensi merupakan kondisi yang sangat umum pada penderita gagal jantung, tekanan darah tinggi sering kali tidak lagi ditemukan ketika telah terjadi disfungsi ventrikel kiri. Pada pasien dengan kondisi tersebut, berbagai penelitian telah menunjukkan bukti kuat yang mendukung penggunaan beta-blocker, ACE inhibitor, ARB. Terapi ini bertujuan menekan aktivitas berlebihan sistem saraf simpatis dan sistem renin-angiotensin pada jantung, sehingga tujuannya bukan hanya sekadar menurunkan tekanan darah.

2.4.2.1 Golongan Beta Blocker

1. Indikasi

Beta-blocker merupakan kelompok obat yang banyak digunakan dalam penanganan berbagai penyakit kardiovaskular dan beberapa kondisi medis lainnya. Obat ini bekerja dengan memblokir tiga jenis reseptor beta, yaitu beta-1 (B1), beta-2 (B2), dan beta-3 (B3). Reseptor B1 terutama berada di jantung dan mengatur aktivitas kardial, sementara reseptor B2 tersebar di berbagai organ dan berperan dalam aktivitas metabolik serta relaksasi otot polos. Reseptor B3 berfungsi dalam pemecahan sel lemak, meskipun relevansi klinisnya masih terbatas. Dengan menghambat reseptor-reseptor tersebut, beta-blocker dapat memberikan efek terapeutik pada berbagai kondisi (Farzam & Jan, 2025).

Beta-blocker menjadi terapi penting dan sering digunakan sebagai lini pertama dalam penanganan kondisi akut maupun kronis. Beta blocker telah disetujui oleh FDA untuk penanganan takikardia, hipertensi, infark miokard, gagal jantung, aritmia, penyakit arteri koroner, hipertiroidisme, tremor esensial, diseksi aorta, hipertensi portal, glaukoma, serta profilaksis migrain. Selain itu, beta-blocker juga digunakan pada kondisi tertentu seperti long QT syndrome dan hipertrophic obstructive

cardiomyopathy. Sediaan obat ini dapat diberikan secara oral, intravena, maupun topikal (misalnya pada glaukoma), dan pemilihan rute disesuaikan dengan tingkat keparahan dan sifat penyakit (Farzam & Jan, 2025).

Pada pasien gagal jantung, beta-blocker diberikan ketika kondisi sudah stabil (compensated). Tiga jenis beta-blocker direkomendasikan untuk pengobatan gagal jantung adalah bisoprolol, carvedilol, serta metoprolol succinate, sedangkan metoprolol tartrate tidak diindikasikan untuk gagal jantung dan lebih banyak digunakan pada aritmia seperti fibrilasi atrium. Penggunaan beta-blocker pada HFrEF menjadi standar internasional karena terbukti memperbaiki gejala, menurunkan angka rawat inap, mendorong reverse remodeling ventrikel kiri, dan meningkatkan angka harapan hidup. Meski manfaatnya besar, obat ini masih sering kurang dimanfaatkan dalam praktik klinis (Farzam & Jan, 2025).

2. Mekanisme Kerja

Katekolamin seperti epinefrin dan norepinefrin berikatan dengan reseptor β_1 sehingga meningkatkan otomatisitas jantung, mempercepat hantaran listrik, serta merangsang pelepasan renin yang akhirnya menaikkan tekanan darah. Sebaliknya, aktivasi reseptor β_2 menyebabkan relaksasi otot polos dan menstimulasi proses metabolik, termasuk glikogenolisis (Farzam & Jan, 2025).

Beta-blocker memiliki tingkat selektivitas yang berbeda terhadap tiap tipe reseptor, sehingga efek klinisnya bergantung pada reseptor mana yang dihambat dan organ yang terlibat. Beberapa di antaranya juga memiliki aktivitas tambahan pada reseptor alfa, menghasilkan respon terapi yang berbeda pada situasi tertentu (Farzam & Jan, 2025).

Ketika beta-blocker menempel pada reseptor β_1 dan β_2 , efek fisiologis katekolamin menjadi terhambat. Akibatnya, denyut jantung menurun karena berkurangnya efek kronotropik dan inotropik, tekanan darah turun melalui pengurangan renin dan penurunan curah jantung, serta kebutuhan oksigen miokard ikut berkurang sehingga gejala angina membaik. Obat ini juga memperpanjang periode refrakter atrium dan memiliki efek antiaritmia yang kuat (Farzam & Jan, 2025).

Beta-blocker dibagi menjadi dua jenis utama: non-selektif dan selektif β_1 . Obat non-selektif menghambat reseptor β_1 dan β_2 , seperti propranolol, carvedilol, sotalol, dan labetalol. Sementara itu, beta-blocker selektif β_1 misalnya atenolol, bisoprolol, metoprolol, dan esmolol lebih bersifat kardioselektif. Ada pula obat yang memengaruhi reseptor β_2 atau β_3 , meski belum memiliki manfaat klinis yang bermakna. Selain itu, beta-blocker dapat menurunkan produksi melatonin, sehingga pada sebagian pasien menimbulkan insomnia atau gangguan tidur (Farzam & Jan, 2025).

Reseptor alfa-1 berperan dalam vasokonstriksi dan peningkatan denyut jantung; ketika dihambat, terjadi vasodilatasi dan penurunan laju denyut serta tekanan darah. Beberapa beta-blocker seperti carvedilol, labetalol, dan bucindolol memiliki efek tambahan menghambat alfa-1, sehingga lebih efektif pada terapi hipertensi. Sementara itu, sotalol memiliki mekanisme tambahan berupa blokade saluran kalium, sehingga digolongkan sebagai antiaritmia kelas III (Farzam & Jan, 2025).

3. Farmakokinetik

Beta-blocker memiliki karakteristik farmakokinetik yang berbeda-beda tergantung sifat lipofilisitas dan jalur metabolisme masing-masing obat. Setelah pemberian oral, sebagian besar

beta-blocker dapat diabsorpsi dengan baik, namun tingkat bioavailabilitasnya sangat dipengaruhi oleh metabolisme lintas pertama di hati. Obat lipofilik seperti metoprolol, propranolol, carvedilol, dan nebivolol mengalami first-pass metabolism yang luas sehingga bioavailabilitasnya rendah dan sangat bervariasi antar individu, sedangkan obat hidrofilik seperti atenolol, sotalol, dan nadolol hampir tidak mengalami metabolisme lintas pertama sehingga bioavailabilitasnya lebih stabil dan dapat diprediksi. Distribusi beta-blocker bergantung pada kelarutannya; obat lipofilik mudah menembus jaringan, termasuk sistem saraf pusat, sementara obat hidrofilik lebih terbatas distribusinya. Perbedaan terbesar antar beta-blocker muncul pada tahap metabolisme, terutama pada obat yang bergantung pada enzim CYP2D6. Variasi genetik CYP2D6 menyebabkan perbedaan besar antar pasien: poor metabolizer memiliki kadar obat lebih tinggi dan lebih berisiko mengalami bradikardi, sedangkan ultrarapid metabolizer memerlukan dosis lebih tinggi agar efektif. Pada tahap eliminasi, beta-blocker lipofilik terutama dieliminasi melalui metabolisme hati, sedangkan beta-blocker hidrofilik diekskresikan hampir seluruhnya melalui ginjal sehingga membutuhkan perhatian khusus pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Weeke *et al.*, 2020).

Tabel 2. 7 Farmakokinetik beta blocker (Höcht & Mauro, 2021)

Parameter	Bisoprolol	Carvedilol	Metoprolol	Nebivolol
Dosis	10mg/hari	25-50mg/hari	25-50mg/hari	10mg/hari
Bioavailability (%)	90%	30%	50	30
tmax	10-12	6-10	3-7	4-12

Eliminasi rute	Renal	Hepatik	Hepatik	Hepatik
-------------------	-------	---------	---------	---------

2.4.2.2 Golongan Angiotensin Receptor Blockers (ARB)

1. Indikasi

Sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS) memiliki peran penting dalam perkembangan hipertensi, gagal jantung, dan berbagai penyakit ginjal termasuk nefropati diabetik, sehingga penghambatan RAAS menjadi strategi terapi yang banyak digunakan. Pedoman AHA/ACC merekomendasikan ARB sebagai pilihan lini pertama terapi hipertensi. ARB bekerja dengan memblokir reseptor angiotensin II tipe 1 dan diindikasikan untuk hipertensi, gagal jantung, serta nefropati diabetik. Obat ini sering menjadi alternatif bagi pasien yang tidak toleran terhadap ACEI karena mengalami batuk kering. AHA/ACC juga mendukung penggunaan ARB dalam tata laksana gagal jantung, dan terbukti efektif menurunkan tekanan darah, termasuk tekanan darah malam hari (Patel & Launico, 2025).

2. Mekanisme Kerja

Angiotensin II (ATII) merupakan peptida vasoaktif utama dalam sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS). Sistem ini dimulai ketika sel juxtaglomerular ginjal melepaskan renin, yang mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I (ATI). ATI kemudian dikonversi menjadi ATII melalui enzim ACE maupun jalur non-ACE. ATII menimbulkan berbagai efek fisiologis dengan berikatan pada dua jenis reseptor: AT1 dan AT2. Aktivasi AT1 memicu vasokonstriksi, meningkatkan resistensi vaskular sistemik, merangsang aktivitas simpatis, serta meningkatkan retensi natrium dan air melalui reabsorpsi

langsung di tubulus proksimal dan peningkatan sekresi aldosteron di korteks adrenal. Paparan ATII kronis juga berkontribusi terhadap hipertrofi dan proliferasi sel otot polos pembuluh darah dan jantung, disfungsi endotel, agregasi trombosit, inflamasi, dan apoptosis. Sebaliknya, stimulasi reseptor AT₂ menghasilkan vasodilatasi antara lain melalui peningkatan produksi nitric oxide dan bradykinin serta memiliki efek natriuretik, antiproliferatif, dan protektif bagi sistem kardiovaskular (Patel & Launico, 2025).

Dengan memblokir ikatan ATII pada reseptor AT₁, angiotensin receptor blocker (ARB) mencegah berbagai efek negatif yang dimediasi oleh AT₁, seperti vasokonstriksi, peningkatan aldosteron, retensi cairan, dan aktivasi simpatis, tanpa menurunkan kadar ATII itu sendiri. ARB menurunkan tekanan darah, mengurangi beban kerja jantung, dan memungkinkan efek AT₂ yang lebih baik mendominasi dengan menghentikan jalur ini. Selain itu, ARB meningkatkan aktivitas nitric oxide, yang membantu vasodilatasi dan memiliki efek pleiotropik, seperti mengurangi stres oksidatif, memperbaiki fungsi endotel, menghambat agregasi trombosit, dan meredam inflamasi vaskular. Sebagai inverse agonist, beberapa ARB, seperti candesartan, valsartan, dan olmesartan, mengurangi hipertrofi dan remodeling kardiovaskular dengan menstabilkan reseptor AT₁ ketika tidak aktif. Selain itu, Telmisartan memiliki kemampuan untuk meningkatkan metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin melalui aktivitas PPAR- γ (Munger, 2011).

3. Farmakokinetik

Angiotensin Receptor Blockers (ARB) memiliki bioavailabilitas oral yang bervariasi tergantung struktur kimianya, misalnya losartan sekitar 33%, valsartan 25%, dan

irbesartan 60–80%. Beberapa ARB seperti candesartan, olmesartan, dan azilsartan diberikan dalam bentuk prodrug yang akan diaktifkan oleh enzim di saluran cerna. Pengaruh makanan terhadap penyerapan ARB berbeda-beda, namun secara umum semua ARB dapat diminum dengan atau tanpa makanan, kecuali eprosartan yang disarankan diminum bersama makanan (Israili, 2000).

Angiotensin Receptor Blockers (ARB) memiliki ikatan protein plasma yang sangat tinggi, umumnya di atas 95%, terutama dengan albumin, dengan telmisartan, candesartan, dan olmesartan mencapai lebih dari 99%. Proses metabolismenya juga bervariasi antar obat; losartan dimetabolisme di hati melalui enzim CYP2C9 dan CYP3A4 menjadi metabolit aktif EXP3174, sedangkan azilsartan melalui CYP2C9 menghasilkan metabolit tidak aktif. Telmisartan tidak dimetabolisme oleh enzim CYP, tetapi melalui reaksi glukuronidasi. Candesartan dan olmesartan setelah berubah dari prodrug akan mengalami metabolisme minimal dan sebagian besar diekskresikan dalam bentuk tidak berubah, sehingga memiliki potensi interaksi obat yang rendah (Israili, 2000).

Sebagian besar ARB dieliminasi melalui hati, tetapi ekskresi ginjal juga berperan penting. Misalnya, sekitar 60% metabolit aktif losartan diekskresikan melalui ginjal, sedangkan pada olmesartan dan candesartan sekitar 40%, valsartan 30%, azilsartan 20%, dan losartan hanya 10%. Waktu paruh obat bervariasi, dengan valsartan sekitar 6 jam, irbesartan 11–15 jam, telmisartan sekitar 24 jam, dan eprosartan sekitar 20 jam, sehingga penggunaan satu kali sehari umumnya sudah cukup efektif. Di antara ARB, losartan memiliki keunikan karena juga berfungsi menurunkan kadar asam urat dengan cara

menghambat transporter urat 1 (URAT1) di tubulus proksimal ginjal, sehingga meningkatkan ekskresi asam urat dan memberikan manfaat tambahan bagi pasien dengan hipertensi disertai hiperurisemia (Israili, 2000).

Tabel 2. 8 Farmakokinetik ARB (Israili, 2000)

Parameter	Candesartan	Valsartan	Losartan	Olmesartan
Dosis	32mg/hari	160mg/hari	100mg/hari	20-40mg/hari
Bioavaibility (%)	23%	25%	33%	26%
tmax	3-5	2	1	1,4-2,8
Ikatan protein plasma	>99%	>95%	>95%	>99%
Metabolisme		CYP2C9	CYP	
Eliminasi rute	Renal	Renal	Renal	Renal

2.4.2.3 Golongan Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEi)

1. Indikasi

Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) membantu memperbaiki kondisi gagal jantung dengan menurunkan afterload, preload, serta stres dinding sistolik, sehingga kapasitas pompa jantung meningkat tanpa menyebabkan peningkatan denyut nadi. ACEi juga berperan dalam meningkatkan ekskresi natrium dengan meningkatkan aliran darah ginjal serta menurunkan produksi aldosteron dan hormon antidiuretik. Selain mengurangi beban kerja jantung, obat ini turut menekan hipertrofi kardiomyosit. Sejak tahun 1980-an, berbagai uji klinis besar yang bersifat prospektif, teracak, dan terkontrol plasebo menunjukkan bahwa Angka mortalitas dapat diturunkan oleh ACEi, terutama pada pasien

gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun (HFrEF). Efek penurunan mortalitas ini bahkan terlihat pada pasien yang belum menunjukkan gejala tetapi memiliki disfungsi ventrikel kiri. Berdasarkan bukti tersebut, ACEI direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dengan tingkat rekomendasi yang kuat pada pasien gagal jantung (Herman *et al.*, 2025a).

2. Mekanisme Kerja

Angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh enzim pengubah angiotensin (Angiotensin-Converting Enzyme) dalam sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAAS). Enzim ini banyak ditemukan pada kapiler paru-paru dan endotel ginjal. ACE inhibitor merupakan obat yang bekerja secara kompetitif menghambat enzim ACE, sehingga mencegah pembentukan angiotensin II, karena angiotensin II berperan sebagai vasokonstriktor kuat. Tekanan darah dapat diturunkan melalui penghambatan terhadap enzim ACE, yang bekerja dengan mekanisme vasodilatasi dan penurunan sekresi hormon aldosteron. Pemahaman terhadap sistem hormonal RAAS penting untuk memahami efek terapeutik ACE inhibitor sebagai terapi utama pada hipertensi (Singh *et al.*, 2025).

Pada mekanismenya, sel juxtaglomerular pada arterioli aferen ginjal menghasilkan prorenin yang diubah menjadi renin, kemudian Angiotensinogen dari hati diubah oleh renin menjadi angiotensin I, kemudian angiotensin I diubah oleh ACE menjadi angiotensin II. Selanjutnya, vasokonstriksi ditimbulkan oleh angiotensin II yang meningkatkan tekanan darah sistemik, serta korteks adrenal dirangsang oleh angiotensin II untuk menghasilkan aldosteron, sedangkan kelenjar hipofisis dirangsang untuk mensekresikan hormon antidiuretic (ADH). Aldosteron berperan dalam meningkatkan reabsorpsi natrium

dan air di ginjal, sementara ADH meningkatkan pembentukan saluran aquaporin-2 pada duktus pengumpul untuk reabsorpsi air secara selektif. Kedua hormon ini, bila berlebihan, dapat menyebabkan remodeling jantung yang merugikan. ACE inhibitor mampu mencegah perubahan struktural jantung tersebut dengan menurunkan kadar angiotensin II dan aldosterone (Singh *et al.*, 2025).

3. Farmakokinetik

ACE inhibitor memiliki perbedaan karakteristik farmakokinetik yang cukup luas, seperti status prodrug, bentuk sediaan (oral atau IV), tingkat kelarutan lemak, distribusi jaringan, serta cara eliminasi tubuh. Lisinopril dan captopril merupakan ACEI yang aktif langsung tanpa memerlukan metabolisme hati, sehingga cocok untuk pasien dengan gangguan fungsi hati. Sebaliknya, enalapril, fosinopril, benazepril, quinapril, dan moexipril adalah prodrug yang harus diubah terlebih dahulu di hati menjadi bentuk aktifnya. Fosinopril memiliki keunikan karena dieliminasi melalui ginjal dan hati sekaligus, sehingga dapat digunakan tanpa penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan ginjal. Captopril dan moexipril perlu diminum saat perut kosong karena makanan dapat menurunkan penyerapannya. Enalaprilat, satu-satunya ACEI intravena, bekerja cepat sehingga bermanfaat untuk kondisi darurat hipertensi. Sebagian besar ACEI dapat diberikan sekali sehari, tetapi captopril membutuhkan pemberian beberapa kali sehari, dan beberapa agen seperti benazepril, quinapril, serta moexipril mungkin perlu dosis lebih sering karena rasio trough-to-peak yang lebih rendah. Selain itu, kemampuan ACEI untuk terangkat melalui hemodialisis

berbeda-beda, dengan captopril, enalapril, dan lisinopril yang mudah tereliminasi lewat dialysis (Singh *et al.*, 2025).

Tabel 2. 9 Farmakokinetik ACE-I (Herman *et al.*, 2025)

Obat	Captopril	Enalapril	Lisinopril	Ramipril
Dosis	50-100mg/hari	10-20mg/hari	20-40mg/hari	5mg/hari
Bioavaibility (%)	70%	50%	25%	60%
tmax	1	3,5	7	2,1
Eliminasi rute	Renal	Renal	Renal	Renal

2.4.2.4 Golongan Diuretik

1. Indikasi

Diuretik adalah obat yang meningkatkan pengeluaran urin dengan menghambat reabsorpsi natrium di ginjal sehingga air ikut terbuang. Terdapat beberapa jenis diuretik yang bekerja pada lokasi berbeda di nefron, termasuk diuretik loop, tiazid, diuretik hemat kalium, osmotik, dan inhibitor karbonat anhidrase. Masing-masing memiliki karakteristik, target, dan potensi yang berbeda (Arumugham & Shahin, 2025).

Diuretik digunakan untuk menangani kondisi edema dan non-edema. Pada edema akibat gagal jantung, diuretik loop seperti furosemid menjadi terapi utama karena mampu mengurangi kongesti akibat aktivasi RAAS dan peningkatan volume cairan. Tiazid dapat ditambahkan jika respons kurang optimal. Mortalitas dapat dikurangi dengan penggunaan antagonis aldosteron pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah. (Arumugham & Shahin, 2025).

Pada sirosis dengan asites, spironolakton adalah pilihan utama, sedangkan diuretik loop digunakan sebagai tambahan. Diuretik juga diperlukan pada edema akibat penyakit ginjal

kronis, sindrom nefrotik, atau gangguan ginjal akut. Kombinasi albumin dan diuretik dapat membantu pada kondisi hypoalbuminemia (Arumugham & Shahin, 2025).

Untuk hipertensi, tiazid terutama klortalidon dianggap terapi lini pertama karena efektivitas dan durasi kerjanya. Tiazid juga menguntungkan pada hiperkalsiuria dan batu ginjal, sedangkan diuretik loop digunakan pada hiperkalsemia. Diuretik tertentu juga digunakan untuk kondisi khusus seperti diabetes insipidus, alkalosis metabolik, glaukoma, dan penyakit ketinggian melalui mekanisme pengaturan elektrolit spesifik (Arumugham & Shahin, 2025).

2. Mekanisme Kerja

Hampir semua diuretik bekerja dengan menargetkan reseptor transport ion yang terletak pada permukaan luminal tubulus ginjal, kecuali antagonis reseptor aldosteron (ARA) yang beraksi melalui reseptor steroid di dalam sitoplasma. Seluruh diuretik terikat pada albumin, sehingga tidak dapat difiltrasi secara langsung di glomerulus; karena itu, mereka harus disekresikan secara aktif ke lumen untuk dapat bekerja. ARA mencapai tubulus distal melalui aliran darah dan berinteraksi dengan reseptor mineralokortikoid pada sitoplasma sel utama.

Diuretik yang bersifat asam (seperti loop, tiazid, dan asetazolamid) serta yang bersifat basa (misalnya penghambat ENaC) diekskresikan melalui transporter anion organik (OAT) atau kation organik (OCT), yang berada pada permukaan basolateral sel di segmen lurus tubulus proksimal.

3. Farmakokinetik

Farmakokinetik diuretik bervariasi menurut jenis dan mekanisme kerjanya. Secara umum, obat ini terserap dengan baik di saluran gastrointestinal dan biasanya diberikan secara oral,

tetapi pada kondisi akut, misalnya gagal jantung berat atau edema paru diuretik sering diberikan secara intravena untuk menghasilkan efek yang lebih cepat. Diuretik loop seperti furosemid, bumetanid, dan torasemid mencapai efek puncak dalam 30 menit hingga 2 jam. Bioavailabilitas bumetanid dan torasemid tinggi (lebih dari 80%), sedangkan furosemid sekitar 61%. Furosemid diekskresikan terutama dalam bentuk utuh melalui urin, sementara bumetanid dan torasemid mengalami metabolisme hepatic; torasemid sendiri memiliki waktu paruh 3–4 jam dan dapat bekerja hingga 12 jam. Diuretik tiazid terserap baik di saluran cerna dengan bioavailabilitas antara 50–95% dan umumnya dieliminasi melalui ginjal. Indapamid memiliki

bioavailabilitas sangat tinggi (93%) dan dimetabolisme di hati. Pada diuretik hemat kalium seperti amilorid dan triamteren, bioavailabilitas berada di sekitar 50%; amilorid dibuang tanpa perubahan melalui urin, sedangkan triamteren mengalami metabolisme hepatic. Spironolakton dimetabolisme secara ekstensif di hati menjadi metabolit aktif seperti kanrenon dan asam kanrenoat, sehingga onset kerjanya lambat tetapi efeknya dapat bertahan hingga 2–3 hari setelah penghentian obat. Eplerenon memiliki bioavailabilitas kurang lebih 69%, dimetabolisme tanpa membentuk metabolit aktif, dan dikeluarkan melalui urin serta feses (Blebea *et al.*, 2025).

Tabel 2. 10 Farmakokinetik diuretik (Blebea *et al.*, 2025)

Obat	Dosis (mg)	Bioavailabilitas (%)	Elimination route
Diuretik Loop			
Furosemid	40-240mg/hari	61%	Renal
Diuretik Tiazide			
Hidrochlortiazide	12,5-100mg/hari	50-95%%	Renal

Indapamide	2,5-5mg/hari	93%	Renal
Diuretik Hemat Kalium			
Spironolakton	(+ACE-I/ARB) 50mg/hari (-ACE-I/ARB) 100- 200mg/hari	73%	Renal

2.4.2.5 Golongan Calcium Channel Blockers (CCB)

1. Indikasi

Calcium channel blockers (CCB) mulai digunakan secara luas sejak tahun 1970-an dan FDA telah menyetujui amlodipin untuk mengobati berbagai kondisi, termasuk hipertensi, penyakit jantung koroner, dan angina stabil kronis. Meskipun banyak digunakan, golongan obat ini juga termasuk penyumbang utama kejadian fatal yang terkait dengan penggunaan obat. CCB terbagi menjadi dua kelompok besar, yaitu non-dihidropiridin yang terdiri dari verapamil dan diltiazem, serta dihidropiridin yang mencakup berbagai obat berakhiran “-pine” seperti amlodipine, felodipine, nisoldipine, dan nicardipine. Setiap obat memiliki indikasi FDA yang spesifik, meskipun sebagian digunakan secara off-label, sehingga pengecekan kembali per obat sangat diperlukan. Secara umum, dihidropiridin digunakan untuk hipertensi, penyakit arteri koroner, dan angina stabil; sementara non-dihidropiridin bermanfaat untuk mengatasi hipertensi, PSVT (baik konversi maupun pencegahan), fibrilasi atau flutter atrium, angina stabil kronis, dan angina vasospastik (McKeever *et al.*, 2025).

2. Mekanisme Kerja

Calcium channel blocker (CCB) bekerja dengan menghambat masuknya ion kalsium ke dalam sel melalui ikatan pada kanal kalsium tegangan-gantung tipe L yang berfungsi lama, yang

terdapat pada jantung, otot polos pembuluh darah, dan pankreas. CCB terbagi menjadi dua kelompok utama berdasarkan efek fisiologisnya (McKeever *et al.*, 2025).

Non-dihydropyridine memberikan efek penghambatan pada nodus SA dan AV, sehingga memperlambat hantaran listrik dan menurunkan kekuatan kontraksi jantung. Dengan mekanisme ini, obat kelompok ini bermanfaat untuk menurunkan tekanan darah, mengurangi kebutuhan oksigen jantung, serta membantu mengontrol denyut pada aritmia dengan laju cepat. Sebaliknya, CCB golongan dihidropiridin hampir tidak memengaruhi kontraksi otot jantung secara langsung dan terutama bekerja sebagai vasodilator perifer pada dosis terapi. Karena itu, obat golongan ini efektif digunakan dalam penatalaksanaan hipertensi, vasospasme setelah perdarahan intrakranial, serta untuk mengurangi gejala migrain (McKeever *et al.*, 2025).

3. Farmakokinetik

Calcium channel blocker (CCB) mudah diabsorpsi setelah diberikan secara oral, tetapi banyak di antaranya memiliki bioavailabilitas rendah karena mengalami metabolisme lintas pertama di hati yang terutama dikatalisis oleh enzim CYP3A4. Obat-obat ini juga memiliki ikatan protein yang kuat serta volume distribusi yang besar. CCB menjalani metabolisme hepatic yang luas, dan pada penggunaan berulang atau kondisi overdosis, enzim hati dapat menjadi jenuh sehingga mengurangi efek lintas pertama dan meningkatkan kadar obat aktif dalam tubuh. Formulasi pelepasan berkontrol serta saturasi metabolisme turut memperpanjang waktu paruh CCB. Karena dimetabolisme oleh CYP3A4 enzim yang juga memproses banyak obat lain CCB memiliki potensi interaksi obat yang signifikan. Setelah

dimetabolisme, sebagian besar CCB diekskresikan melalui ginjal (McKeever *et al.*, 2025).

Tabel 2. 11 Farmakokinetik CCB (Alshaya *et al.*, 2022)

Obat	Dosis (mg)	Bioavailabilitas (%)	tmax	Eliminasi rute
Amlodipin	2,5-10mg/hari	60%	6-12	Urin
Felodipin	2,5-10mg/hari	20%	2,5-5	Urin

2.4.2.6 Golongan Nitrat

1. Indikasi

Nitrat merupakan golongan obat vasodilator yang banyak digunakan dalam terapi penyakit kardiovaskular, terutama angina pectoris, infark miokard, dan gagal jantung kongestif. Secara klinis, nitrat bekerja dengan menyebabkan dilatasi pembuluh darah koroner sehingga meningkatkan suplai oksigen ke miokardium, serta menurunkan preload dan afterload yang akhirnya mengurangi kebutuhan oksigen jantung. Selain itu, nitrat juga memiliki efek menghambat agregasi trombosit yang dianggap memberikan manfaat terapeutik tambahan pada penyakit jantung iskemik (Torfg~rd & Ahlner, 2000).

2. Mekanisme Kerja

Nitrat berkaitan erat dengan pelepasan nitric oxide (NO) yang akan mengaktivasi enzim soluble guanylate cyclase pada otot polos vaskular. Aktivasi enzim ini meningkatkan pembentukan cyclic guanosine monophosphate (cGMP), yang kemudian mengaktivasi cGMP-dependent protein kinase. Proses tersebut menyebabkan penurunan kadar kalsium intraseluler melalui peningkatan pengambilan kalsium ke dalam retikulum sarkoplasma dan penurunan pelepasan kalsium dari penyimpanan intraseluler. Penurunan kadar Ca^{2+} menyebabkan relaksasi otot

polos vaskular sehingga terjadi vasodilatasi. Efek utama nitrat adalah dilatasi vena yang menurunkan preload, sedangkan pada dosis tinggi juga terjadi dilatasi arteri yang menurunkan afterload. Selain itu, nitrat dapat meningkatkan aliran darah koroner dan menghambat agregasi trombosit melalui mekanisme peningkatan cGMP.

3. Farmakokinetik

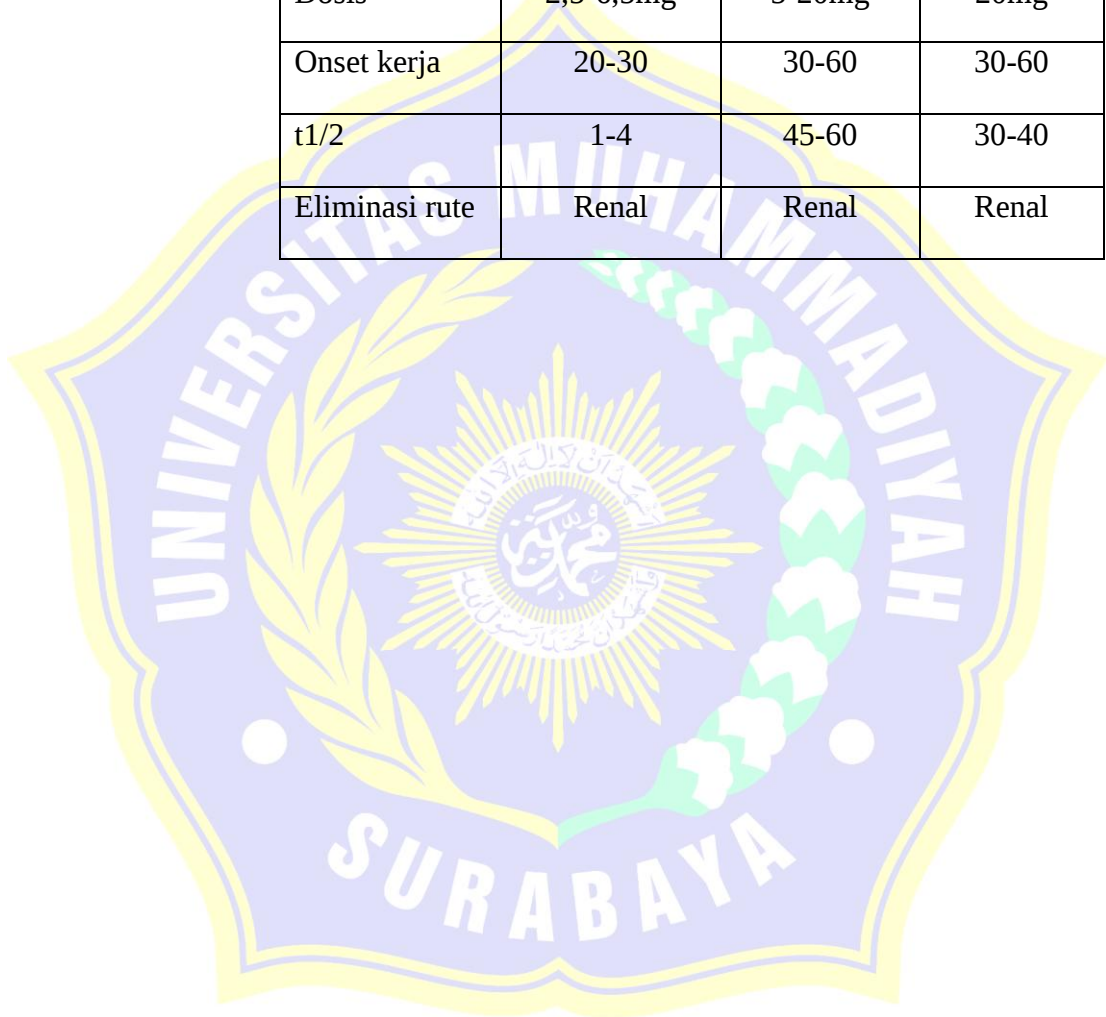
Golongan nitrat, khususnya glyceryl trinitrate (nitrogliserin), memiliki karakteristik yang unik karena obat ini mengalami eliminasi yang sangat cepat dari plasma dan menunjukkan variasi intraindividu maupun interindividu yang besar. Setelah pemberian oral, nitrogliserin mengalami first-pass metabolisme yang sangat ekstensif di hati sehingga kadar obat dalam plasma sering kali sangat rendah atau bahkan tidak terdeteksi. Sebaliknya, pemberian sublingual dapat menghasilkan kadar plasma yang lebih tinggi karena menghindari metabolisme lintas pertama di hati. Pada pemberian transdermal, kadar nitrogliserin plasma dapat dipertahankan hingga 24 jam walaupun tetap terdapat fluktuasi kadar plasma. Nitrogliserin dimetabolisme menjadi glyceryl dinitrate dan mononitrate yang juga memiliki aktivitas vasodilator (Zamani *et al.*, 2017).

Isosorbide dinitrate memiliki farmakokinetik yang lebih mudah dipahami dibanding nitrogliserin. Obat ini mengalami eliminasi plasma yang lebih lambat dengan waktu paruh sekitar 30–50 menit setelah pemberian oral. Bioavailabilitas oralnya sekitar 30% akibat adanya metabolisme lintas pertama di hati. Isosorbide dinitrate dimetabolisme menjadi isosorbide-2-mononitrate dan terutama isosorbide-5-mononitrate yang aktif sebagai vasodilator. Isosorbide-5-mononitrate sendiri memiliki bioavailabilitas hampir 100% dengan waktu paruh sekitar 4 jam

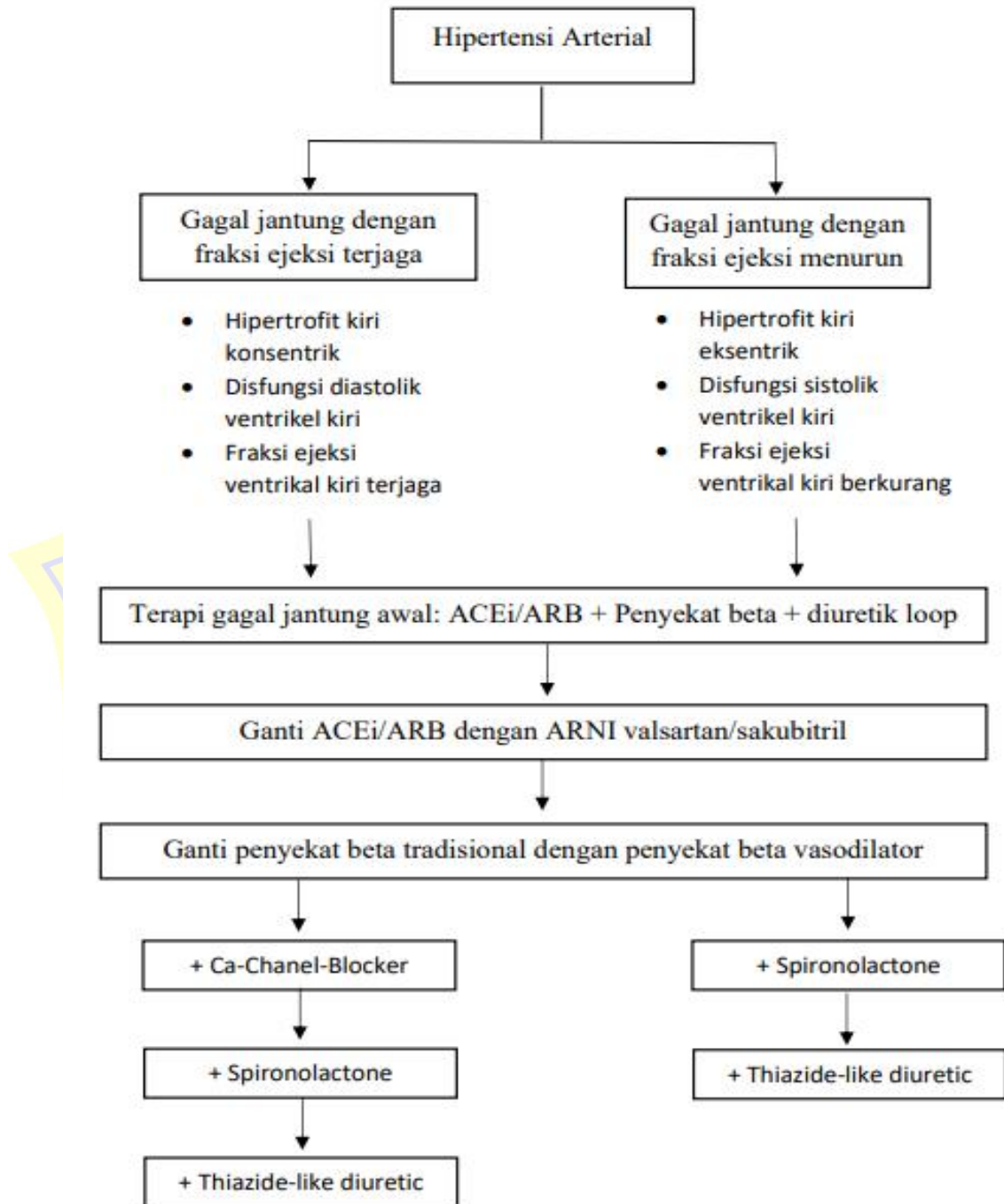
sehingga sering digunakan sebagai agen antiangina kerja Panjang (Zamani *et al.*, 2017).

Tabel 2. 12 Farmakokinetik nitrat (Padala *et al.*, 2017)

Parameter	Nitrogliserin	Isosorbid dinitrat	Isosorbid Mononitrat
Dosis	2,5-6,5mg	5-20mg	20mg
Onset kerja	20-30	30-60	30-60
t _{1/2}	1-4	45-60	30-40
Eliminasi rute	Renal	Renal	Renal



2.4.3 Algoritma Terapi Hipertensi Dengan Gagal jantung



Gambar 2. 1 Algoritma terapi hipertensi dengan gagal jantung (Rimoldi et al., 2021)