

**PERBEDAAN EFEKTIVITAS TERAPI ACEI DAN ARB TERHADAP
KEKAMBUHAN PENDERITA GAGAL JANTUNG KONGESTIF**

**Studi Observasional terhadap Pasien dengan Gagal Jantung Kongestif
Di RSI Sultan Agung Semarang**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Naura Filza Wideasari

30102000132

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2024

SKRIPSI
PERBEDAAN EFEKTIVITAS TERAPI ACEI DAN ARB TERHADAP
KEKAMBUHAN PENDERITA GAGAL JANTUNG KONGESTIF
Studi Observasional terhadap Pasien dengan Gagal Jantung Kongestif
Di RSI Sultan Agung Semarang

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Naura Filza Widiyasari

30102000132

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 15 Februari 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

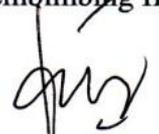
Pembimbing I

Anggota Tim Penguji


dr. Mohamad Arif, Sp.PD


dr. Retno Widvastuti, M.Si.Med., Sp.PD

Pembimbing II


Dina Fatmawati, S.Si., M.Sc


Dr. dr. Minidian Fasitasari M.Sc., Sp.GK(K).

Semarang, 23 Februari 2024

Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H.

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini saya:

Nama : Naura Filza Widiyasi

NIM : 30102000132

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

**“PERBEDAAN EFEKTIVITAS TERAPI ACEI DAN ARB TERHADAP
KEKAMBUHAN PENDERITA GAGAL JANTUNG KONGESTIF STUDI
OBSERVASIONAL TERHADAP PASIEN DENGAN GAGAL JANTUNG
KONGESTIF DI RSI SULTAN AGUNG SEMARANG”**

adalah hasil karya skripsi saya dan dengan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 11 Februari 2024

Yang menyatakan,



Naura Filza Widiyasi

PRAKATA

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Alhamdulillah rabbil' alamin, puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan sebaik-baiknya. Karya tulis ilmiah ini berjudul **“PERBEDAAN EFEKTIVITAS TERAPI ACEI DAN ARB TERHADAP KEKAMBUHAN PENDERITA GAGAL JANTUNG KONGESTIF”**. Karya tulis ilmiah ini merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari beberapa pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah sehingga penulis dapat melaksanakan penelitian dan menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
2. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pemberian izin data.
3. dr. Mohamad Arif, Sp.PD., dan Ibu Dina Fatmawati, S.Si., M.Sc., selaku dosen pembimbing I dan II yang telah sabar meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ilmu, dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

4. dr. Retno Widyastuti, M.Si.Med., Sp.PD., dan Dr. dr. Minidian Fasitasari M.Sc., Sp.GK(K)., selaku dosen penguji I dan II yang telah sabar memberikan masukan, ilmu, arahan, dan saran sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.
5. Kepala Bagian Rekam Medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan seluruh staf serta jajarannya yang telah membantu penelitian dari awal sampai selesai.
6. Orang tua saya Bapak Eko Widiyanto dan Ibu Sinta Wulan Sari, yang selalu memberikan doa, semangat, dukungan baik moral & materil, serta motivasi untuk menyelesaikan karya ilmiah ini.
7. Seluruh pihak yang tidak saya sebutkan satu persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Kata sempurna milik Allah, penulis menyadari sepenuh hati bahwa skripsi ini masih belum dikatakan sempurna, maka dari itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan untuk masyarakat, civitas akademika FK UNISSULA dan menjadi salah satu ibadah yang terus mengalir pahalanya di akhirat nanti.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Semarang, 12 Februari 2024

Penulis



Naura Filza Widiyasari



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Perumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	6
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	6
1.4.2. Manfaat Praktis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. <i>Congestive Heart Failure</i> (CHF).....	7
2.1.1. Definisi CHF.....	7
2.1.2. Prevalensi Gagal Jantung Kongestif.....	8
2.1.3. Terapi pada Gagal Jantung Kongestif.....	8
2.1.3.1. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors</i> (ACE-I) ...	9
2.1.3.2. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i> (ARB).....	12
2.1.3.3. Diuretik.....	13
2.1.3.4. <i>β-Blocker</i>	15
2.1.3.5. Digoksin.....	17
2.1.3.6. <i>Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor</i> (ARNi) ...	18
2.1.4. Gejala Klinis Penderita Gagal Jantung Kongestif	19

2.1.5. Faktor yang Mempengaruhi Keberhasilan Terapi Gagal Jantung Kongestif.....	21
2.1.6. Mekanisme Terapi ACEI atau ARB terhadap Pasien Gagal Jantung Kongestif.....	25
2.2. Kerangka Teori	28
2.3. Kerangka Konsep	29
2.4. Hipotesis	29
BAB III METODE PENELITIAN	30
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	30
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	30
3.2.1. Variabel Penelitian.....	30
3.2.1.1. Variabel Bebas.....	30
3.2.1.2. Variabel Tergantung	30
3.2.2. Definisi Operasional	30
3.3. Populasi dan Sampel.....	32
3.3.1. Populasi.....	32
3.3.1.1. Populasi Target.....	32
3.3.1.2. Populasi Terjangkau	32
3.3.2. Sampel	32
3.3.2.1. Kriteria Inklusi.....	32
3.3.2.2. Kriteria Eksklusi.....	32
3.3.2.3. Besar Sampel	32
3.3.2.4. Teknik Pengambilan Sampel	35
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian	35
3.5. Cara Penelitian.....	35
3.6. Alur Penelitian	36
3.7. Tempat dan Waktu Penelitian.....	37
3.7.1. Tempat penelitian	37
3.7.2. Waktu penelitian	37
3.8. Analisis Data.....	37
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	40

4.1. Hasil Penelitian.....	40
4.1.1. Analisis Univariat	40
4.1.2. Analisis Bivariat	44
4.2. Pembahasan	46
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	53
5.1. Simpulan.....	53
5.2. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN.....	61



DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>
ACEI	: <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>
ARNi	: <i>Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor</i>
AT1	: <i>Reseptor Angiotensin II Tipe 1</i>
AT2	: <i>Reseptor Angiotensin II Tipe 2</i>
BNP	: <i>Brain Natriuretic Peptide</i>
CAD	: <i>Coronary Artery Disease</i>
CHARM	: <i>Candesartan Heart Failure Assessment of Reduction</i>
CHF	: <i>Congestive Heart Failure</i>
DRP	: <i>Drug Related Problems</i>
EF	: <i>Ejection Fraction</i>
GDMT	: <i>Guideline-Directed Medical Therapy</i>
GHDx	: <i>Global Health Data Exchange</i>
HF	: <i>Heart failure</i>
HF _r EF	: <i>Heart Failure with Reduced Ejection Fraction</i>
HHD	: <i>Hypertensive Heart Disease</i>
IHD	: <i>Ischemic Heart Disease</i>
LVEF	: <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>
LVH	: <i>Left Ventricular Hypertrophy</i>
NYHA	: <i>New York Heart Association</i>
RAAS	: <i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i>
Riskesdas	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
RSISA	: <i>Rumah Sakit Islam Sultan Agung</i>
SOLVD	: <i>Studies of Left Ventricular Dysfunction</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Kerangka Teori.....	28
Gambar 2.2. Kerangka Konsep.....	29
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	36



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Dosis Obat ACE-I.....	11
Tabel 2.2.	Dosis Obat ARB	13
Tabel 2.3.	Dosis Diuretik	14
Tabel 2.4.	Dosis β -Blocker.....	17
Tabel 2.5.	Penggolongan Gagal Jantung Kongestif menurut <i>New York Heart Association (NYHA)</i>	21
Tabel 2.6.	Klasifikasi HF berdasarkan <i>Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)</i>	25
Tabel 4.1.	Karakteristik Subjek Penelitian	40
Tabel 4.2.	Analisis <i>Uji Chi Square</i> ACEI dan ARB dengan Kejadian Kekambuhan CHF.	44
Tabel 4.3.	Analisis <i>Uji Chi Square</i> Usia dengan Kejadian Kekambuhan CHF.....	44
Tabel 4.4.	Analisis <i>Uji Chi Square</i> Jenis Kelamin dengan Kejadian Kekambuhan CHF.	44
Tabel 4.5.	Analisis <i>Uji Chi Square</i> Jumlah Penyakit Penyerta dengan Kejadian Kekambuhan CHF.....	44

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Usia, Jenis Kelamin, dan Jumlah Penyakit Penyerta	61
Lampiran 2. Jenis Penyakit Penyerta	67
Lampiran 3. Data Obat yang Diberikan dan Kekambuhan Penderita Gagal Jantung Kongestif	78
Lampiran 4. Analisis Data Mentah SPSS.....	84
Lampiran 5. <i>Ethical Clearance</i>	87
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian.....	88
Lampiran 7. Surat Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi	89



INTISARI

Penyakit gagal jantung kongestif (GJK) merupakan penyebab kematian kedua tertinggi di Indonesia tahun 2020, dimana GJK seringkali terjadi kekambuhan. Beberapa metode pengobatan yang digunakan sebagai lini pertama ada dua, yaitu ACEI dan ARB. Meskipun telah banyak penelitian yang mempelajari efek ACEI dan ARB, kesetaraan efektivitas antara ACEI dan ARB masih menjadi perdebatan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan efektivitas terapi ACEI dan ARB terhadap kekambuhan pada pasien gagal jantung kongestif.

Penelitian observasional analitik dengan desain penelitian cohort retrospektif menggunakan data sekunder pasien GJK rawat jalan RSISA Semarang periode 2023 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling* dan didapatkan 216 sampel. Data penelitian berskala nominal dianalisis dengan uji *chi square* menggunakan SPSS versi 26.

Hasil uji bivariat *chi square* tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara efektivitas terapi ACEI dan ARB terhadap kekambuhan penderita GJK dengan nilai $p = 0,580$ ($p > 0,05$).

Hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara efektivitas terapi ACEI dan ARB terhadap kekambuhan penderita GJK di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang.

Kata kunci: Gagal jantung kongestif, terapi ACEI dan ARB, kekambuhan.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hussen *et al.*, (2022) menyebutkan bahwa gagal jantung kongestif adalah suatu kondisi kronis yang terjadi ketika otot-otot jantung menjadi terlalu rusak dan merupakan suatu kondisi di mana salah satu atau kedua ventrikel tidak dapat memompa cukup darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Dengan adanya gagal jantung, jantung tetap bekerja, namun organ dasarnya tidak mendapatkan cukup darah dan oksigen karena suplainya tidak mencukupi.

Congestive Heart Failure (CHF) atau Gagal jantung kongestif menempati urutan kedua setelah stroke sebagai penyebab kematian tertinggi di Indonesia pada tahun 2020 (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Beberapa upaya terapi terhadap gagal jantung kongestif telah dilakukan diantaranya berupa diuretik, glikosida jantung (digoksin), β -Blocker, antihipertensi golongan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) dan *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors* (ACEI) (Wulandari *et al.*, 2015).

Rincon-Choles *et al.*, (2019) menyatakan bahwa ACEI dan ARB telah menjadi landasan pengobatan bagi pasien CHF yang penggunaannya dikaitkan dengan penurunan angka morbiditas dan kematian, tetapi ACEI dianggap lebih efektif dalam menurunkan kejadian infark miokard, kematian akibat penyakit kardiovaskular, dan semua penyebab kematian

pada pasien dengan hipertensi, diabetes, dan peningkatan risiko kardiovaskular. Keunggulan ACE inhibitor dibandingkan ARB diduga disebabkan oleh efek vasodilatasi yang lebih besar yang disebabkan oleh penghambatan degradasi bradikinin. Selain itu, ARB tidak dapat memblok reseptor angiotensin II tipe 2 (AT2) tetapi dapat memblok reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1). Oleh karena itu, ACE inhibitor telah direkomendasikan sebagai terapi lini pertama oleh sebagian besar pedoman, sedangkan pada penderita yang intoleransi ACEI disarankan untuk mengonsumsi ARB sebagai terapi lini kedua.

Terdapat anggapan mengenai lebih baiknya ACEI daripada ARB yang membuat ACEI diindikasikan sebagai lini pertama, tetapi efektivitasnya beragam (Purwaningtyas dan Barliana, 2021). Penelitian Yusuf *et al.*, (2008) menyebutkan bahwa dalam hal mortalitas akibat hospitalisasi akibat CHF, masalah kardiovaskular, stroke, infark miokard, Telmisartan (ARB) setara dengan Ramipril (ACEI). Dimou *et al.*, (2018) menyatakan bahwa dalam hal hospitalisasi akibat CHF dan pencegahan, ACEI lebih unggul dari ARB. Tetapi, keduanya setara dalam menurunkan tekanan darah, kematian, dan kesakitan pada hipertensi esensial. Penelitian lain Ko *et al.*, (2019) menunjukkan ARB mempunyai efek klinis kardiovaskular yang merugikan lebih rendah dari ACEI. Efektivitas penggunaan terapi ACEI dan ARB pada pasien gagal jantung kongestif telah banyak dipublikasikan, namun efektivitas terapi ACEI dan ARB masih menjadi perdebatan (Purwaningtyas dan Barliana, 2021).

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, angka kejadian penyakit akibat gagal jantung sebesar 0,3%, lain halnya dengan data penelitian Pusat Jantung Nasional Harapan Kita yang mempunyai angka 5% (RI, Kemenkes, 2021). Sebuah studi yang dilakukan oleh Framingham menunjukkan bahwa angka kejadian tahunan (per 1000 kejadian) gagal jantung pada pria meningkat dari 3 kasus per 1000 kejadian pada pria berusia 50-59 tahun menjadi 27 kasus pada usia 80-89 tahun, perempuan relatif lebih rendah angka insidensinya daripada laki-laki (Nani *et al.*, 2020).

Fatoni *et al.*, (2015) menyebutkan bahwa selain prevalensi dan kejadian dari CHF yang terus naik, rehospitalisasi tidak jarang terjadi meskipun terapi rawat jalan sudah secara maksimal dilakukan. Berdasarkan data *American Heart Association* (2012), ada 1.094.000 penderita CHF yang mengalami hospitalisasi dengan sekitar 50% dari total penderita CHF yang pernah mengalami hospitalisasi sebelumnya juga terjadi rehospitalisasi. Rehospitalisasi pada penderita CHF tidak jarang terjadi karena adanya kekambuhan pada episode CHF.

Roger (2021) menyatakan bahwa walaupun diagnosis dan penanganan dini semakin membaik, angka mortalitas gagal jantung tetap tinggi. Selain mortalitas, kemampuan penderita gagal jantung dalam melakukan aktivitas juga berkurang, kemandirian menjadi terhambat, produktivitas mengalami penurunan, dan kebutuhan rawat inap menjadi meningkat. Insomnia, sesak napas, dan kecemasan juga tidak jarang dialami oleh pasien gagal jantung.

Selva *et al.*, (2021) menyebutkan bahwa ada beberapa kondisi klinis yang menimbulkan risiko kematian pada pasien CHF, misalnya tekanan darah, kadar hemoglobin, kadar glukosa darah, QRS *duration*, denyut jantung, dan status trombositopenia. Pasien CHF dengan tekanan darah melebihi batas normal, pasien CHF pria dengan kadar hemoglobin <13 g/dL dan <12 g/dL pada wanita serta kadar trombosit lebih kecil dari batas normal, kenaikan kadar glukosa darah pada pasien CHF, denyut jantung cepat pada pasien CHF yang berpengaruh pada QRS *duration* merupakan faktor meningkatnya risiko kematian.

Rahmawati *et al.*, (2017) menyebutkan penggunaan ACEI dan ARB telah banyak digunakan, tetapi yang baru diketahui hanya efek sampingnya dimana efek samping dari ARB lebih rendah daripada ACEI. Sedangkan penelitian yang terkait dengan kekambuhannya belum banyak diteliti.

Kekambuhan dari CHF ini penting untuk dilakukan terkait perbedaan efektivitas terapi ACEI dan ARB terhadap kekambuhan penderita gagal jantung kongestif mengingat frekuensi kekambuhan berhubungan dengan tingkat kematian maupun pengeluaran secara financial penderita, sehingga pemahaman tentang pengobatan yang efektif sangat penting untuk menurunkan risiko kekambuhan (Pierre-Louis *et al.*, 2016)

Penggunaan terapi ACEI dan ARB pada pasien gagal jantung merupakan terapi lini pertama dan banyak digunakan di Indonesia, beragamnya efektivitas terapi tersebut khususnya terhadap kekambuhan

penting untuk diteliti. Mengingat hal tersebut berhubungan dengan upaya pengurangan terhadap risiko kematian akibat gagal jantung kongestif.

Chih Wei Chen *et al.*, (2023) menunjukkan bahwa pada pasien yang menerima ARB memiliki angka rawat inap selama gagal jantung yang jauh lebih kecil daripada pasien penerima ACEI. Strauss *et al.*, (2017) menyatakan bahwa terdapat keyakinan dalam hal lebih efektifnya ACEI daripada ARB pada penderita penyakit kardiovaskuler. Yang *et al.*, (2014) menunjukkan kesetaraan ACEI dan ARB dalam meminimalkan efek samping yang berkaitan dengan kardiovaskular, seperti mortalitas, diagnosis penyakit jantung iskemik, infark miokard, stroke, dan rawat inap.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan terkait efektivitas terapi ACEI dan ARB pada penderita gagal jantung kongestif, maka perlu dilakukan penelitian tentang perbedaan efektivitas terapi ACEI dan ARB terhadap kekambuhan pada penderita gagal jantung kongestif.

1.2. Perumusan Masalah

Bagaimana perbedaan efektivitas terapi ACEI dan ARB terhadap kekambuhan penderita Gagal Jantung Kongestif?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan efektivitas pemberian terapi ACEI dan ARB terhadap kekambuhan penderita Gagal Jantung Kongestif.

1.3.2. Tujuan Khusus

Mengetahui variabel yang paling dominan berpengaruh terhadap kekambuhan penderita CHF setelah dianalisis bersama variabel perancu.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah untuk penelitian selanjutnya mengenai perbedaan efektivitas terapi ACEI dan ARB dalam mengurangi kekambuhan/readmisi bagi pasien gagal jantung kongestif.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai kajian ilmiah perbedaan efektivitas terapi ACEI dan ARB dalam mengurangi kekambuhan/readmisi pada penderita gagal jantung kongestif sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Congestive Heart Failure* (CHF)

2.1.1. Definisi CHF

Putri, Arminda dan Effendi (2023) menyatakan bahwa *Congestive Heart Failure* (CHF) adalah keadaan ketika di ruang interstitial terdapat cairan yang menumpuk dan kompartemen intravaskuler dikarenakan ginjal gagal dalam mengekskresikan air dan garam sehingga tekanan dalam jantung meningkat. Selain itu, CHF juga bisa menimbulkan edema, dispnea, dan rales paru akibat meningkatnya tekanan diastolik akhir ventrikel kiri. CHF dapat mencakup pengobatan etiologi dan komorbiditas. Pengobatan etiologi dapat memperlambat perkembangan penyakit, sedangkan pengobatan komorbiditas berperan dalam meningkatkan kualitas hidup dan memaksimalkan kesehatan pasien.

Prabowo, Wayunah dan Vaeli (2022) menyebutkan bahwa kekambuhan pada pasien CHF membutuhkan rehospitalisasi kembali untuk meringankan gejalanya. Pasien CHF yang mengalami rehospitalisasi dapat menyebabkan sekitar 50% meninggal pada 6 bulan dan 25-35% meninggal pada 12 bulan setelah mengalami rehospitalisasi.

2.1.2. Prevalensi Gagal Jantung Kongestif

Sejak 20 tahun terakhir, penyakit jantung menjadi penyebab kematian tertinggi (World Health Organization, 2020). Dwi Prahasti dan Fauzi (2021) menyebutkan bahwa menurut data *Global Health Data Exchange* (GHDx) tahun 2020, angka kematian akibat gagal jantung di dunia adalah sebesar 9,91 juta kematian dengan kasus mencapai 64,34 juta kasus gagal jantung serta untuk biaya perawatan pasien diperkirakan mencapai 346,17 miliar US Dollar.

Penyebab kematian terbanyak kedua setelah stroke adalah gagal jantung kongestif (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Prevalensi gagal jantung kongestif di Indonesia yang didiagnosis dokter adalah sebesar 1,5% atau sekitar 1.017.290 penduduk berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Sedangkan di Jawa Tengah, jika tahun 2018 dan 2019 dibandingkan, data menunjukkan kumulatif kejadian atau proporsi kasus baru CHF di Jawa Tengah menurun, yaitu dari 9,82% saat 2018 menjadi 1,90% saat 2019 (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2019, 2020). Meski menurun, jumlah tersebut masih lebih tinggi dibandingkan kejadian CHF secara keseluruhan di Indonesia. (Dwi Prahasti dan Fauzi, 2021)

2.1.3. Terapi pada Gagal Jantung Kongestif

Hersunarti, Nani et al., (2020) menyebutkan bahwa terapi dan diagnosis gagal jantung bermanfaat untuk meminimalisir angka kematian dan kesakitan, yaitu dapat memperbaiki kualitas hidup, meringankan gejala dan tanda, mengurangi kelelahan dan sesak nafas, menghilangkan edema dan retensi cairan, meningkatkan kapabilitas aktivitas fisik, mengurangi rawat inap, dan mempersiapkan perawatan akhir hayat.

Hersunarti, Nani et al., (2020) menyebutkan bahwa terapi gagal jantung dapat mencegah remodeling miokard, episode cedera miokard, memburuknya cedera miokard, kambuhnya gejala dan efusi, dan rawat inap. Tata laksana penyakit jantung sangat penting dilakukan guna untuk mencegah perburukan penyakit jantung.

2.1.3.1. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACE-I)

ACE-I merupakan pengobatan lini pertama bagi penderita gagal jantung (Nurkhalis dan Adista, 2020).

Hersunarti, Nani *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa pasien gagal jantung bergejala dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri <40% harus diberikan ACE inhibitor kecuali terdapat kontraindikasi. ACEI mempunyai efek mencegah perburukan gagal jantung, sehingga diharapkan dapat mengurangi lama rawat inap di rumah sakit, meningkatkan fungsi ventrikel, dan meningkatkan kualitas hidup.

Dwiyanti (2019) menyebutkan bahwa beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan antara ACEI dan rendahnya kejadian diabetes baru pada penderita gagal jantung karena ACEI mempunyai dampak positif pada hasil klinis. Data dari *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD) dan *Candesartan Heart Failure Assessment of Reduction* (CHARM) menunjukkan bahwa pasien pengonsumsi ACEI memiliki tingkat diabetes yang lebih rendah dibandingkan dengan plasebo.

Hersunarti, Nani *et al.*, (2020) menyatakan bahwa efek samping dari penggunaan ACE-I adalah bisa menyebabkan batuk, hiperkalemia, hipotensi simtomatik, fungsi ginjal memburuk. Oleh karena itu, ACE-I hanya dikonsumsi oleh pasien dengan kadar kalium normal dan fungsi ginjal adekuat. Hersunarti, Nani *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa indikasi pemberian ACE-I yaitu penderita dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$, disertai atau tanpa gejala dan fraksi ejeksi ventrikel kiri $> 40\%$ disertai tanda dan gejala gagal jantung. Kontraindikasi pemberian ACE-I yaitu penderita disertai stenosis aorta berat, stenosis arteri renalis bilateral, riwayat angioedema, serum kreatinin $\geq 2,5$ mg/dL (relatif), dan kadar kalium serum $\geq 5,5$ mmol/L.

Hersunarti, Nani *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa pada saat mulai memberikan ACE-I sebaiknya tidak disaat kalium ≥ 5 mmol/L. Periksa fungsi ginjal dan elektrolit serum, periksa kembali fungsi ginjal dan elektrolit serum 1-2 minggu setelah pengobatan ACE-I (rawat jalan), pertimbangkan pemeriksaan ulang fungsi ginjal dan elektrolit dalam 5-7 hari setelah memulai ACE-I dan diuretik.

Tabel 2.1. Dosis Obat ACE-I

	<i>Initial dose</i> (mg)	Dosis target (mg)
Captopril	6,25 (3 x/hari)	50 - 100 (3 x/hari)
Enalapril	2,5 (2 x/hari)	10 - 20 (2 x/hari)
Lisinopril	2,5 - 5 (1 x/hari)	20 - 40 (1 x/hari)
Ramipril	2,5 (1 x/hari)	5 (2 x/hari)
Perindopril	2 (1 x/hari)	8 (1 x/hari)

Sumber : (Nani *et al.*, 2020)

Hersunarti, Nani *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa tingkatkan dosis dengan titrasi. Pertimbangkan melakukan titrasi untuk meningkatkan dosis setelah 2-4 minggu, tetapi dilarang meningkatkan dosis jika terjadi hiperkalemia atau perburukan fungsi ginjal. Titrasi dosis dapat ditingkatkan lebih cepat selama rawat inap. Jika keadaan diatas tidak terjadi, titrasi dosis ke dosis target atau dosis maksimum yang dapat ditoleransi (Tabel 2.1).

2.1.3.2. *Angiotensin Receptor Blockers (ARB)*

Penderita gagal jantung bergejala dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri <40% meskipun telah diberikan ACE-I dan *beta-blocker* dengan dosis tertinggi, kecuali ada kontraindikasi dan mendapat antagonis mineralokortikoid direkomendasikan mengonsumsi ARB (Hersunarti, Nani *et al.*, 2020).

Hersunarti, Nani *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa ARB berfungsi untuk mencegah gagal jantung bertambah parah sehingga diharapkan dapat menekan perawatan rumah sakit, fungsi ventrikel dan kualitas hidup membaik. Efek samping dari penggunaan ARB adalah hiperkalemia, hipotensi simtomatik, dan fungsi ginjal memburuk serupa dengan ACE-I, tetapi ARB tidak membuat seseorang batuk.

Hersunarti, Nani *et al.*, (2020) menyatakan bahwa indikasi pemberian ARB yaitu pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri < 40% dan sebagai pilihan alternatif pada pasien dengan gejala ringan sampai berat (kelas fungsional NYHA II - IV) yang intoleran pada ACE-I. Nurkhalis dan Adista., (2020) menyatakan bahwa obat-obat ARB dikontraindikasikan untuk pasien stenosis renal bilateral, kadar serum kreatinin >2,5 mg/dL, kadar kalium serum

>5,0 mmol/L, dan mengalami stenosis aorta berat. Penderita yang menerima pengobatan ACEI dan antagonis aldosteron secara bersamaan, tidak dianjurkan menerima ARB.

Hersunarti, Nani *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa memulai pemberian ARB yaitu memeriksa fungsi ginjal dan elektrolit serum serta dosis awal, lihat Tabel 2.2. Tingkatkan dosis dengan titrasi. Pertimbangkan titrasi untuk meningkatkan dosis setelah 2-4 minggu.

Tabel 2.2. Dosis Obat ARB

	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Candesartan	4 / 8 (1 x/hari)	32 (1 x/hari)
Valsartan	40 (2 x/hari)	160 (2 x/hari)

Sumber : (Nani *et al.*, 2020)

Jangan menambah dosis jika terjadi perburukan fungsi ginjal atau hiperkalemia. Jika tidak terdapat masalah di atas, titrasi dosis hingga mencapai dosis target atau dosis maksimum yang dapat ditoleransi (Tabel 2.2).

Periksa fungsi ginjal dan elektrolit serum 3 dan 6 bulan setelah mencapai target atau dosis yang dapat ditoleransi, dan kemudian setiap 6 bulan.

2.1.3.3. Diuretik

Hersunarti, Nani *et al.*, (2020) menyatakan bahwa diuretik disarankan untuk penderita gagal jantung yang

mempunyai tanda atau gejala klinis kongesti (rekomendasi kelas I, tingkat bukti B). Diuretik bekerja untuk mencapai keadaan euvolemik (kering dan hangat) dengan dosis seminimal mungkin dan disesuaikan dengan keperluan penderita untuk mencegah dehidrasi.

Wulandari *et al.*, (2015) menyatakan bahwa diuretik berperan dalam mengurangi tekanan vena dan preload ventrikel sehingga retensi garam dan air serta edema dapat berkurang. Tekanan vena dan preload ventrikel yang berkurang dapat meningkatkan efisiensi pompa jantung dengan berkurangnya ukuran jantung.

Hersunarti, Nani *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa pada penderita gagal jantung dianjurkan pemberian diuretik pada saat perut kosong. Periksa fungsi ginjal dan elektrolit serum saat memulai diuretik. Diuretik loop lebih efisien dalam diuresis dan natriuresis sehingga sebagian besar penderita mendapat terapi diuretik loop dibandingkan tiazid. Jika keadaan edema resisten dapat diberikan kombinasi keduanya.

Tabel 2.3. Dosis Diuretik

		Dosis awal (mg)	Dosis harian (mg)
Diuretik loop	Furosemide	20 – 40	40 – 240
Tiazide	Hidrochlortiazide	25	12.5-100
	Indapamide	2.5	2.5 – 5

Sumber : (Nani *et al*, 2020)

Nurkhalis dan Adista., (2020) menyatakan bahwa tiazid bekerja dengan menghambat penyerapan natrium dan klorida. Pada saat yang sama, loop diuretik di lengkung henle menghambat transporter Na-K-Cl, sehingga mengurangi penyerapan mineral. Obat diuretik loop mudah berikatan dengan protein plasma, sehingga obat ini kurang tersaring di glomerulus.

2.1.3.4. β -Blocker

Hersunarti, Nani *et al.*, (2020) menyatakan bahwa penderita dengan gejala gagal jantung dan fraksi ejeksi ventrikel kiri <40% harus diberikan beta-blocker kecuali terdapat kontraindikasi. Beta-blocker dapat mencegah memburuknya gagal jantung sehingga diharapkan dapat menekan perawatan rumah sakit, fungsi ventrikel dan kualitas hidup membaik. Efek samping dari penggunaan β -Blocker adalah bradikardia, hipotensi simtomatik, dan gagal jantung memburuk.

Indikasi pemberian β -Blocker adalah pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$ dengan atau tanpa indikasi gagal jantung, fraksi ejeksi ventrikel kiri $> 40\%$ dengan indikasi gagal jantung, ACE-I/ARB sudah diberikan, gejala ringan sampai berat (NYHA kelas

fungsional II – IV), dan secara klinis penderita stabil (tidak terdapat dosis diuretik yang berubah, tidak terdapat kebutuhan inotropik intravena dan tidak terdapat tanda memberatnya retensi cairan) (Hersunarti, Nani *et al.*, 2020). Penderita asma tidak diperbolehkan mengonsumsi obat *beta blocker* karena dapat terjadi bradikardia (Nurkhalis dan Adista, 2020).

Cara pemberian β -Blocker adalah β -Blocker diberikan mulai dari dosis kecil, sebelum penderita pulang dari rumah sakit β -Blocker dapat diberikan pada penderita dekomposisi secara hati-hati. *Initial dose* lihat Tabel 2.4. (Hersunarti, Nani *et al.*, 2020)

Hersunarti, Nani *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa dosis dinaikkan secara titrasi yaitu setelah 2 – 4 minggu, dosis diperhitungkan untuk dinaikkan melalui titrasi. Jika pada penderita mengalami gagal jantung yang memburuk, bradikardi simtomatik (nadi <50x/menit) maka dosis dilarang untuk ditingkatkan. Jika keadaan tersebut tidak terjadi, dosis β -Blocker ditingkatkan sampai dosis target yang bisa ditoleransi (Tabel 2.4).

Nurkhalis dan Adista., (2020) menyatakan bahwa obat golongan *beta blocker* seperti diantaranya metoprolol, carvedilol, dan biprolol terbukti bisa menekan

kematian akibat gagal jantung. Reseptor β_1 , β_2 , dan α_1 diblok oleh carvedilol sedangkan reseptor β_1 diblok secara selektif oleh bisoprolol dan metoprolol.

Tabel 2.4. Dosis β -Blocker

	<i>Initial dose</i> (mg)	Dosis target (mg)
Bisoprolol	1,25 (1 x/hari)	10 (1 x/hari)
Carvedilol	3,125 (2 x/hari)	25 - 50 (2 x/hari)
Metoprolol	12,5 / 25 (1 x/hari)	200 (1 x/hari)
Nebivolol	1,25 (1x/hari)	10 (1x/hari)

Sumber : (Nani *et al.*, 2020)

2.1.3.5. Digoksin

Hersunarti, Nani *et al.*, (2020) menyatakan bahwa penderita yang bergejala gagal jantung dan irama sinus dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri $< 40\%$ disarankan diberikan digoksin. Digoksin berfungsi untuk mengurangi gejala, mencegah perburukan gagal jantung sehingga diharapkan dapat mengurangi perawatan rumah sakit, tetapi pada angka kelangsungan hidup tidak ada efeknya.

Konsumsi digoksin dapat menimbulkan beberapa efek samping yaitu ventrikuler dan aritmia atrial, muntah, mual, berkurangnya kemampuan melihat warna, dan gangguan makan (Nurkhalis dan Adista, 2020).

Hersunarti, Nani *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa pada pasien dengan ginjal yang fungsinya masih normal,

digoksin diberikan dengan dosis awal 0,25 mg, 1x/hari. Dosis dicecilkan menjadi 0,125 mg, 1x/hari pada penderita lansia dan fungsi ginjal terganggu. Amiodaron, diltiazem, verapamil, kuinidin adalah contoh dari beberapa terapi yang bisa menaikkan kadar digoksin di darah.

2.1.3.6. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNi)

Heidenreich *et al.*, (2022) menyebutkan bahwa ARNi terdiri dari ARB dan penghambat neprilysin, enzim yang mendegradasi peptida natri uretik, bradikinin, adrenomedullin, dan peptida vasoaktif lainnya. Sebuah RCT yang membandingkan ARNi pertama yang disetujui, sacubitril-valsartan, dengan enalapril pada pasien bergejala dengan HFrEF (*Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*) yang mentolerir dosis yang memadai baik ACEi atau ARB, sacubitril-valsartan secara signifikan mengurangi titik akhir komposit kematian kardiovaskular atau rawat inap HF sebesar 20% relatif terhadap enalapril. Penggunaan ARNi lebih sering dikaitkan dengan hipotensi simtomatik dan kejadian angioedema yang sebanding bila dibandingkan dengan enalapril. Sacubitril-valsartan telah disetujui untuk pasien dengan gagal jantung simtomatik. ARNi harus dimulai *de novo* pada pasien

yang dirawat di rumah sakit dengan HF_rEF akut sebelum pulang tanpa adanya kontraindikasi. ARNi dapat dimulai *de novo* pada pasien dengan gejala kronis HF_rEF untuk menyederhanakan manajemen.

2.1.4. Gejala Klinis Penderita Gagal Jantung Kongestif

1. Readmisi rawat inap

Idu *et al.*, (2021) menyebutkan bahwa gagal jantung memerlukan rencana pengobatan seumur hidup dan kompleks. Hal tersebut bisa berakibat tingkat kekambuhan yang lebih tinggi, hari perawatan yang lebih lama, dan kemungkinan penderita gagal jantung untuk dirawat kembali, yang berdampak tidak hanya pada kondisi umum tetapi juga pada kondisi sosial dan ekonomi pasien sendiri.

Qurrati *et al.*, (2018) menyebutkan bahwa gagal jantung kronik sering mengakibatkan rawat inap berulang pada pasiennya dan memiliki tingkat kematian yang tinggi. Tingkat kelangsungan hidup lima tahun pasien gagal jantung kronis lebih buruk daripada sebagian besar kondisi keganasan.

Hidayah *et al.*, (2018) menyatakan bahwa saat episode gagal jantung kongestif (CHF) berulang, pasien CHF memerlukan rawat inap kembali. Pasien yang dirawat kembali mengalami kekambuhan karena ketidakpatuhan terhadap terapi obat, olahraga berlebihan, ketidakpatuhan terhadap pengobatan

medis, kegagalan mengenali tanda dan gejala klinis CHF, dan ketidakpatuhan terhadap pantangan makanan pasien.

2. Gejala Kekambuhan

Fatoni et al., (2015) menyatakan bahwa pada kebanyakan penderita CHF, kekambuhan dapat disebabkan oleh ketidakpatuhan terhadap terapi contohnya dalam hal diet, kurang tepatnya pengobatan yang dilakukan, tindak lanjut medis yang tidak dilaksanakan, terlalu banyak melakukan aktivitas fisik, dan gejala kekambuhan yang tidak terdeteksi.

Hidayah *et al.*, (2018) menyebutkan bahwa *Congestive Heart Failure* (CHF) adalah kumpulan gejala dari tidak normalnya kemampuan jantung, contohnya sesak napas, ronkhi, edema, dan fatigue. Hal tersebut bisa menambah frekuensi angka rehospitalisasi, menurunnya kualitas hidup, dan angka harapan hidup memendek. Curah jantung pada penderita CHF menjadi tidak adekuat sehingga tidak mencukupi kebutuhan metabolik dan oksigen di jaringan.

Dwiyanti (2019) menyebutkan bahwa klasifikasi fungsional *New York Heart Association* (NYHA) pada *Heart failure* (HF) berfungsi untuk menilai derajat gangguan yang merupakan prediktor independen dari kematian. Penggolongan ini difungsikan dalam berbagai praktik klinis untuk memastikan kelayakan pasien untuk pelayanan kesehatan yang sesuai.

Tabel 2.5. Penggolongan Gagal Jantung Kongestif menurut New York Heart Association (NYHA)

Kelas	Penjelasan	Petunjuk Umum
Fungsional		
I	Dispnea disertai aktivitas fisik biasa yang berlebih	Mudah naik ≥ 2 anak tangga
II	Dispnea disertai aktivitas fisik biasa	Dapat naik 2 anak tangga tetapi sulit
III	Dispnea disertai aktivitas fisik biasa	Dapat naik ≤ 1 anak tangga
IV	Dispnea dapat terjadi bahkan pada saat istirahat	Dispnea saat istirahat

Sumber : (Starry, 2014)

2.1.5. Faktor yang Mempengaruhi Keberhasilan Terapi Gagal Jantung Kongestif

1. Komorbiditas

Dwiyanti (2019) menyatakan bahwa peningkatan kecenderungan terjadinya *structural heart disease* berkaitan dengan berbagai kondisi atau komorbid. Kondisi atau komorbid yang menjadi faktor risiko utama pada *Heart Failure* (HF) contohnya hipertensi, DM, sindrom metabolik, dan aterosklerosis. Pada penderita hipertensi, gagal jantung dapat meningkat dan dapat terjadi *Left Ventricular Hypertrophy* (LVH), HF simptomatik, disfungsi sistolik dan diastolik.

Pada penderita DM tipe 2, HF dapat terjadi 2,5 kali lebih tinggi daripada penderita tanpa DM tipe 2 (Dwiyanti, 2019). Utami *et al.*, (2018) menyebutkan bahwa kombinasi terapi diperlukan oleh penderita CHF dengan penyakit penyerta. Kombinasi terapi tanpa pertimbangan yang tepat dapat menyebabkan *Drug Related Problems* (DRP).

Gagal jantung memiliki etiologi terpenting yaitu *Ischemic Heart Disease* (IHD) juga dikenal sebagai *Coronary Artery Disease* (CAD) dengan prevalensi yang tinggi (Asaduddin *et al.*, 2021). Penyebab gagal jantung didominasi oleh CAD, disusul kombinasi antara *Hypertensive Heart Disease* (HHD), CAD, dan HHD (Waty dan Hasan, 2013).

Waty dan Hasandwi (2013) menyebutkan bahwa CAD salah satunya bisa terjadi karena hipertensi pada pasien dengan penyakit koroner. Tanpa memicu CAD, HHD sendiri bisa langsung mengakibatkan gagal jantung karena miokardium terlalu teregangnya sehingga kontraksinya menurun.

Lumi *et al.*, (2021) menyebutkan bahwa ada empat golongan yang bisa mengakibatkan gagal jantung. Pertama, sebagian besar penderita gagal jantung yaitu cedera iskemik, hipertensi, dan sindrom metabolik (DM, obesitas sentral, dan hiperlipidemia). Kedua, genetik yang asalnya dari mutasi autosom dominan atau kelompok keluarga dengan frekuensi alel

yang jarang. Ketiga, ventrikel kiri mengalami penekanan yang berlebih pada orang tua yaitu stenosis aorta. Keempat, imunitas, dalam hal autoimun dan infeksi, baik bakteri maupun virus.

2. Kepatuhan Minum Obat

Ufara, Anisa *et al.*, (2016) menyatakan bahwa kekambuhan dan rawat inap berulang pada penderita CHF sering terjadi. Sering terjadinya kekambuhan ini, ada kaitannya dengan ketidakpatuhan pasien dalam menjalankan terapi dengan benar, berlebihan dalam melakukan aktivitas fisik, ketidakpatuhan terhadap diet dan tindak lanjut medis serta tidak mampu mendeteksi gejala kekambuhan.

Ufara, Anisa *et al.*, (2016) menyebutkan bahwa kebanyakan penderita rehospitalisasi mempunyai kebiasaan patuh minum obat rendah (73,3%), 23,3% responden dengan kepatuhan minum obat menengah, dan 3,3% dengan tingkat kepatuhan minum obat tinggi.

3. Usia

Prabowo, Wayunah dan Vaeli (2022) menyatakan bahwa seseorang yang mengalami proses penuaan dapat mengalami arterosklerosis sehingga dapat mengganggu aliran darah ke jantung dan kebutuhan oksigen otot jantung dengan suplai oksigen menjadi tidak seimbang. Orang lanjut usia mengalami perubahan anatomis seperti penebalan pada dinding ventrikel

kiri dan perubahan fisiologis seperti fungsi sistolik ventrikel menjadi berubah.

4. Aktivitas Fisik

Widagdo, Karim dan Novayellinda (2015) menyebutkan bahwa penderita CHF yang terlalu banyak beraktivitas fisik dapat menambah risiko untuk terjadinya rawat inap berulang. Penderita CHF perlu beristirahat baik secara fisik dan emosional karena dengan beristirahat bisa meringankan kerja jantung, cadangan jantung dapat meningkat, tekanan darah bisa menurun, meminimalkan kerja otot pernafasan dan penggunaan oksigen. Kegiatan bersepeda, jalan santai dan renang masih perlu dilakukan oleh pasien CHF karena resistensi pembuluh darah perifer dapat menurun dikarenakan terjadinya dilatasi arteri sehingga tekanan darah dapat menurun yang bisa menurunkan kejadian rawat inap berulang.

5. Jenis Kelamin

Prabowo, Wayunah dan Vaeli (2022) menyebutkan bahwa wanita dengan CHF memiliki kualitas hidup yang lebih rendah dibandingkan pria yang ada kaitannya dengan aktivitas fisik. Selain itu, pada wanita memiliki nilai “normal” *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) lebih besar daripada pria sehingga pada wanita dengan CHF, prediktor kematiannya lebih kuat daripada pria. Kaitan BNP dengan CHF, jika BNP naik maka di

jantung tekanan darah juga akan naik, sehingga BNP dapat memberikan petunjuk tentang keadaan jantung.

6. Derajat Penyakit

Tabel 2.6. Klasifikasi HF berdasarkan *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF)

Klasifikasi HF	Penjelasan
Gagal jantung dengan fraksi ejeksi tereduksi (HFrEF)	Gagal jantung bergejala dengan LVEF $\leq 40\%$
Gagal jantung dengan fraksi ejeksi tereduksi ringan (HFmrEF)	Gagal jantung bergejala dengan LVEF 41-49%
HF dengan fraksi ejeksi yang diawetkan (HFpEF)	HF simtomatik dengan LVEF $\geq 50\%$
HF dengan fraksi ejeksi yang ditingkatkan (HFimpEF)	Gagal jantung simtomatik dengan LVEF awal $\leq 40\%$, peningkatan ≥ 10 poin dari LVEF awal, dan pengukuran LVEF kedua $> 40\%$

Sumber : (Gibson *et al.*, 2021)

Widagdo, Karim dan Novayellinda (2015) menyatakan bahwa semakin parah penyakit CHF maka risiko rawat inap ulang untuk terjadi makin besar. Semakin lama dirawat di rumah sakit dan memberatnya derajat penyakit, rawat inap berulang akan semakin mungkin terjadi.

2.1.6. Mekanisme Terapi ACEI atau ARB terhadap Pasien Gagal Jantung Kongestif

Pada kejadian CHF, akan mengaktifkan *Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS) (Ames *et al.*, 2019). RAAS merupakan

sistem hormon yang mengatur tekanan darah dan keseimbangan cairan dan elektrolit, serta resistensi pembuluh darah sistemik (John dan Sarah, 2022).

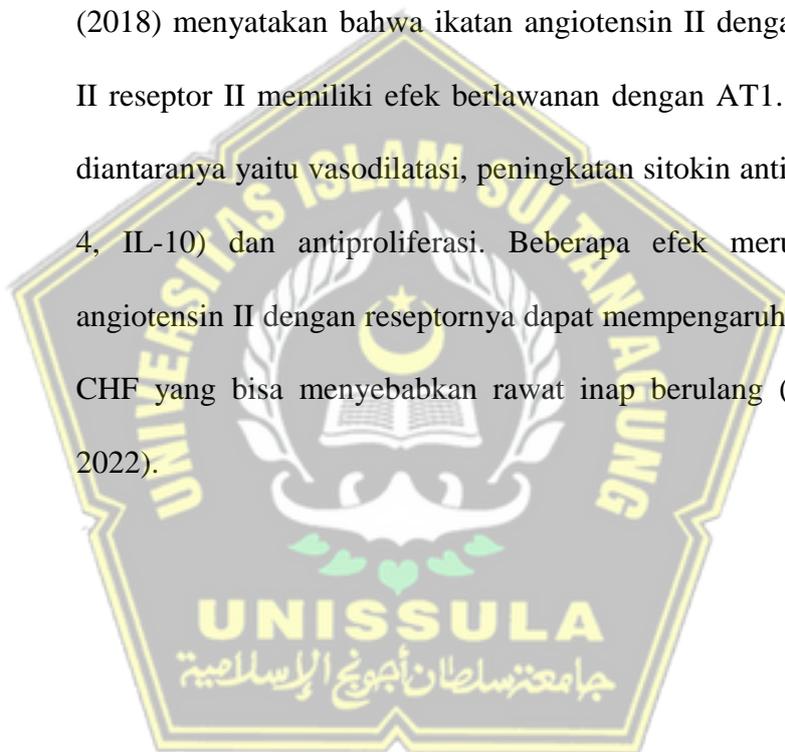
Fournier *et al.*, (2012) menyebutkan bahwa ketika RAAS diaktifkan, angiotensinogen yang merupakan suatu prekursor hormon RAAS dihasilkan oleh hepar. Angiotensinogen dipecah oleh enzim renin menjadi angiotensin I kemudian diubah oleh ACE (*Angiotensin-Converting Enzyme*) yang dihasilkan paru menjadi angiotensin II. Angiotensin II memiliki beberapa reseptor utama, yaitu angiotensin II reseptor tipe I dan tipe II (Annisa *et al.*, 2018).

Ames *et al.*, (2019) menyebutkan bahwa ketika angiotensin II berikatan dengan angiotensin II reseptor tipe I, akan menimbulkan beberapa efek yang akan mempengaruhi kekambuhan gagal jantung. Beberapa efek merugikan diantaranya vasokonstriksi, peningkatan aldosteron, dan peningkatan sitokin proinflamasi (IL-1 β , TNF- α , MCP-1) yang bisa mempengaruhi peningkatan tekanan darah dan efek lainnya berupa *cardiac remodelling* yang akan memperburuk gagal jantung sehingga akan mempengaruhi kekambuhan CHF. Agar tidak menimbulkan efek merugikan tersebut, ACEI berperan dalam mencegah perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II.

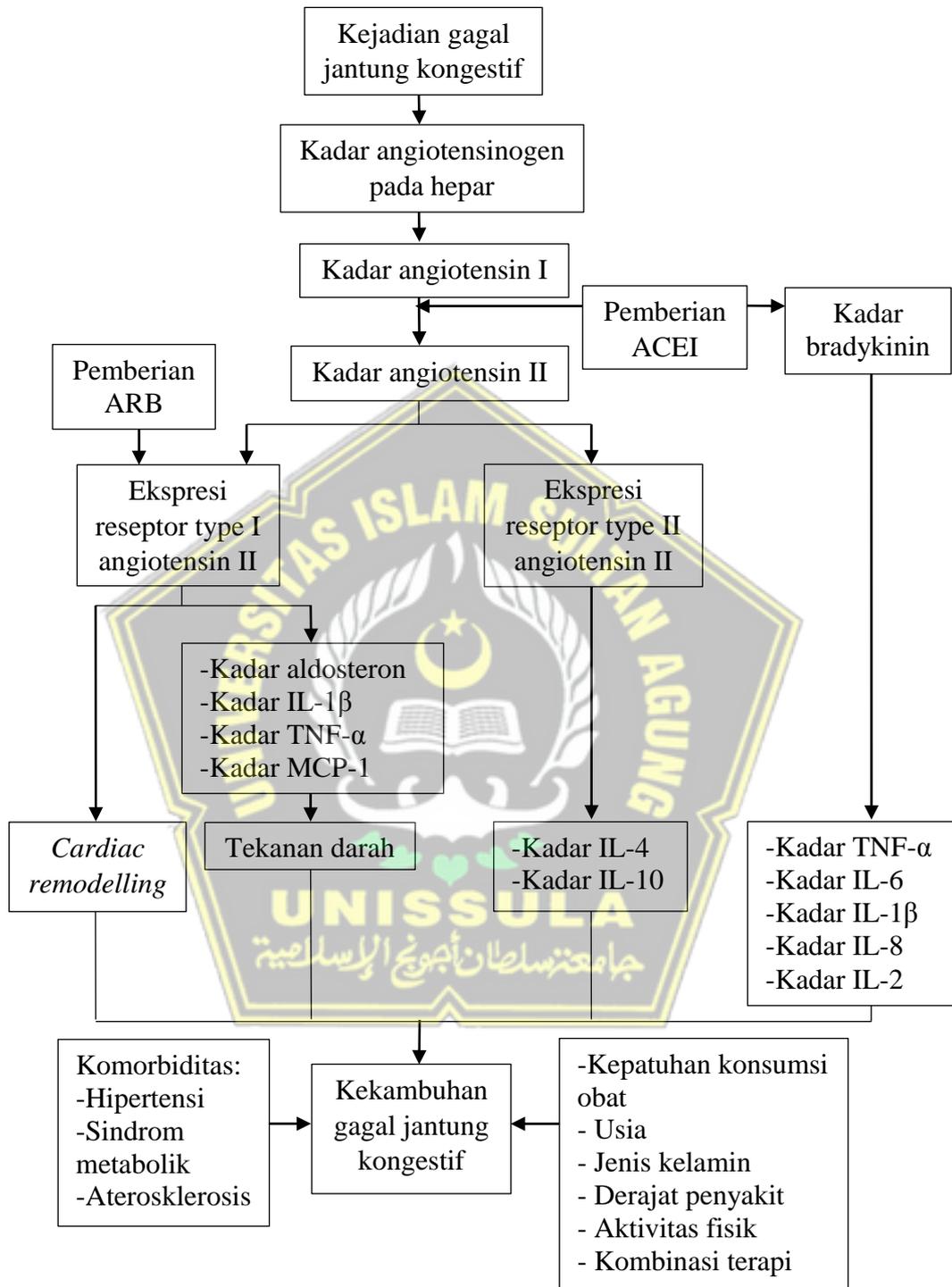
Dengan pemberian ACEI, kadar bradikinin akan meningkat yang akan berefek pada peningkatan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-2) sehingga akan mempengaruhi keparahan

gagal jantung dan berkontribusi pada risiko kekambuhan (Rex *et al.*, 2022). Peningkatan kadar bradikinin juga menimbulkan efek samping batuk kering (Helmidanora dan Sentat, 2018).

Untuk mencegah efek merugikan yang dapat memperburuk gagal jantung, ARB berperan untuk menghalangi ikatan angiotensin II dengan angiotensin II reseptor I (Yunus *et al.*, 2022). Annisa *et al.*, (2018) menyatakan bahwa ikatan angiotensin II dengan angiotensin II reseptor II memiliki efek berlawanan dengan AT1. Efek tersebut diantaranya yaitu vasodilatasi, peningkatan sitokin antiinflamasi (IL-4, IL-10) dan antiproliferasi. Beberapa efek merugikan akibat angiotensin II dengan reseptornya dapat mempengaruhi kekambuhan CHF yang bisa menyebabkan rawat inap berulang (Yunus *et al.*, 2022).



2.2. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

2.3. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

2.4. Hipotesis

Terdapat perbedaan efektivitas antara pemberian terapi ACEI dan ARB terhadap kejadian kekambuhan penderita gagal jantung kongestif.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional non eksperimen dengan desain penelitian cohort retrospektif yaitu data yang digunakan dimulai dari poli jantung dengan melihat dari variabel ACEI/ARB lalu outcome yang dilihat adalah kekambuhan dan penelitian berdasarkan informasi dari rekam medis pasien dengan melihat kejadian-kejadian yang terjadi sebelumnya. Data pasien gagal jantung kongestif diambil dari poli jantung di RSI Sultan Agung Semarang pada tahun 2023 yang tercantum dalam data rekam medis pasien.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Terapi ACEI dan ARB

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Kekambuhan penderita gagal jantung kongestif

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Terapi ACEI dan ARB

Terapi ACEI adalah pasien gagal jantung kongestif yang mendapatkan terapi ACEI misal: captopril/enalapril/lisinopril/ramipril/perindopril). Data

pasien gagal jantung kongestif yang mengonsumsi obat ACEI diambil dari poli jantung rawat jalan di RSI Sultan Agung Semarang periode 2023 yang tertulis dalam data rekam medik pasien dan dipantau selama 6 bulan.

Terapi ARB adalah pasien gagal jantung kongestif yang mendapatkan terapi ARB (misal: candesartan/irbesartan/losartan/telmisartan). Data pasien gagal jantung kongestif yang mengonsumsi obat ARB diambil dari poli jantung rawat jalan di RSI Sultan Agung Semarang pada tahun 2023 yang tercantum dalam data rekam medik pasien dan dipantau selama 6 bulan.

Skala data : Nominal

3.2.2.2. Kekambuhan

Kekambuhan adalah pasien yang rawat inap kembali karena masalah CHF. Data tiap pasien gagal jantung kongestif yang mengonsumsi ACEI atau ARB dipantau tiap bulan selama 6 bulan untuk melihat adanya riwayat rawat inap berulang. Data readmisi rawat inap diambil dari poli jantung rawat jalan di RSI Sultan Agung Semarang periode 2023 yang tertulis dalam data rekam medik pasien. Kekambuhan dibedakan menjadi pasien yang kambuh dan tidak kambuh.

Skala data : Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

3.3.1.1. Populasi Target

Pasien gagal jantung kongestif.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Pasien *congestive heart failure* (I50.0) di poli jantung rawat jalan RSI Sultan Agung Semarang tahun 2023.

3.3.2. Sampel

Bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

Usia >18 tahun, pasien yang mempunyai riwayat gagal jantung kongestif yang diberikan terapi ACEI atau ARB dan tercantum dalam rekam medis rawat jalan.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

Pasien CHF yang tidak memiliki catatan medis lengkap, data pasien yang sama di RSISA, dan pasien CHF yang dalam 6 bulan masa pengobatan mengalami pergantian terapi.

3.3.2.3. Besar Sampel

Besar sampel sebanyak 108 dengan menggunakan rumus sample size pada website www.calculate.net . Rumus besar sampel uji komparasi adalah :

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{z_\alpha \sqrt{2PQ} + z_\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

Keterangan :

n_1 = Jumlah subjek 1

n_2 = Jumlah subjek 2

Z_α = Deviat baku dari kesalahan tipe 1. Nilainya ditetapkan peneliti.

P = Proporsi

Q = 1-P (salah satu dari P1, P2, atau P bersumber dari kepustakaan)

Z_β = Deviat baku dari kesalahan tipe 2. Nilainya ditetapkan peneliti.

P_1 = Proporsi pada kelompok 1. Nilainya ditetapkan Peneliti.

Q_1 = 1-P (salah satu dari P1, P2, atau P bersumber dari kepustakaan)

P_2 = Proporsi pada kelompok 2. Nilainya bersumber dari kepustakaan.

Q_2 = 1-P (salah satu dari P1, P2, atau P bersumber dari kepustakaan)

$P_1 - P_2$ = Perbedaan proporsi minimal yang dianggap bermakna. Nilainya ditetapkan peneliti.

(Sastroasmoro, 2014)

Diperoleh jumlah sampel :

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{z\alpha \sqrt{2PQ} + z\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

$$n_1 = n_2$$

$$= \left(\frac{1,96 \sqrt{2((0,591)(0,408))} + 0,84 \sqrt{((0,114)(0,885) + ((0,360)(0,639)))}}{0,114 - 0,360} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{1,362 + 1,187}{2,550} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = (-10,400)^2$$

$$n_1 = n_2 = 108$$

Keterangan :

n_1 = Jumlah subjek 1

n_2 = Jumlah subjek 2

$Z\alpha = 1,96$

$P = 0,591$

$Q = 0,408$

$Z\beta = 0,84$

$P_1 = 0,114$

$Q_1 = 0,885$

$P_2 = 0,360$

$Q_2 = 0,639$

$P_1 - P_2 = 2,550$

(Baik, 2019)

3.3.2.4. Teknik Pengambilan Sampel

Proses pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *purposive sampling*, dimana sampel diambil berdasarkan pada suatu pertimbangan tertentu sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan dan jumlah sampel.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

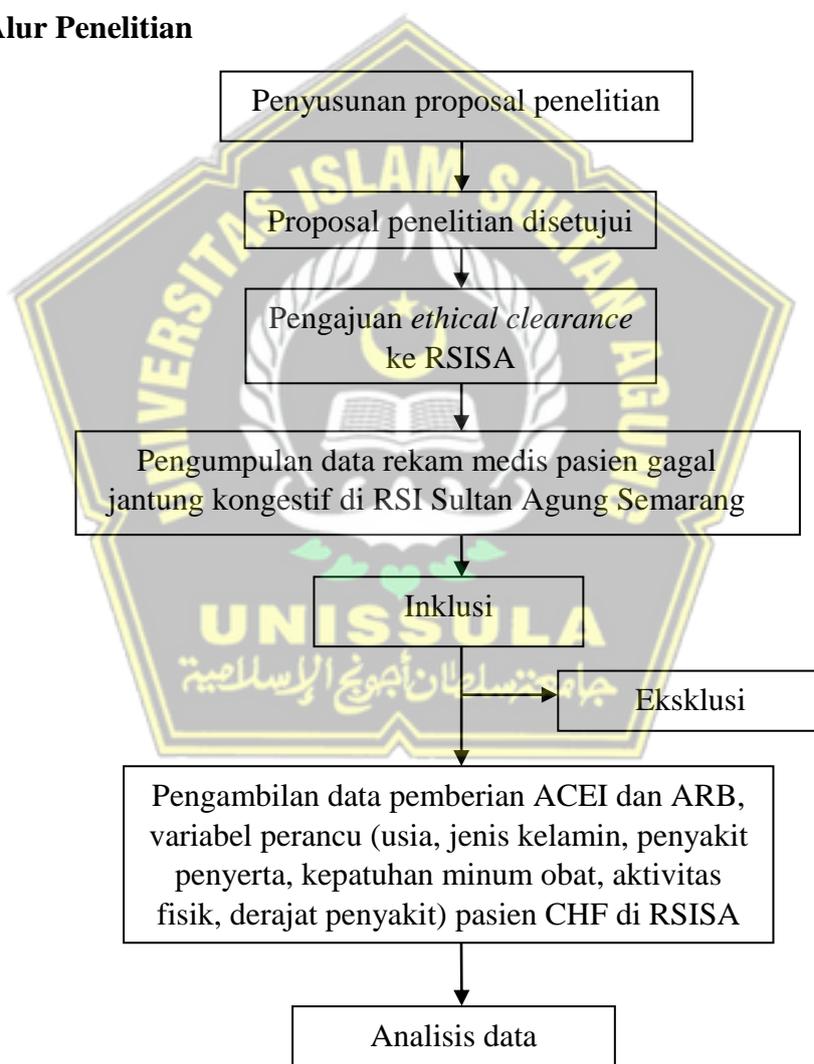
Instrumen yang digunakan untuk mendapatkan data penelitian adalah dengan menggunakan hasil catatan medis (data sekunder) di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Kemudian data yang didapat akan diolah dengan menggunakan aplikasi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

3.5. Cara Penelitian

Perencanaan penelitian dimulai dari perumusan masalah, menyusun studi pendahuluan, menentukan populasi dan sampel penelitian, serta membuat rancangan penelitian. Pelaksanaan penelitian diawali dengan mengajukan *ethical clearance* ke Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Populasi ditentukan dengan menggunakan teknik non probability sampling dengan metode *purposive sampling* dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Populasi diambil dari data rekam medik poli jantung rawat jalan di RSISA. Populasi yang diambil adalah pasien CHF yang mengonsumsi obat yang sama (ACEI dan ARB) selama 6 bulan. Kemudian,

data yang diperoleh dari data rekam medis poli jantung rawat jalan RSISA, dicari pasien CHF yang mengalami rawat inap ulang selama 6 bulan untuk dijadikan sampel penelitian. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi akan dimasukkan ke dalam sampel penelitian hingga jumlahnya terpenuhi. Kemudian sampel data yang sudah didapatkan akan diolah menggunakan aplikasi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1. Tempat penelitian

Penelitian tentang perbandingan efektivitas terapi ACEI atau ARB terhadap kekambuhan penderita gagal jantung kongestif dilakukan di Instalasi Rekam Medis poli jantung RSI Sultan Agung Semarang.

3.7.2. Waktu penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November 2023 di RSI Sultan Agung Semarang.

3.8. Analisis Data

Data yang telah dikumpulkan, dievaluasi dengan menggunakan format yang menjadi pedoman dalam menentukan penelitian, kemudian setelah itu data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan *software* SPSS. Adapun analisis data dilakukan dengan tiga tahapan, yaitu :

a. Analisis Univariat

Analisis univariat adalah analisis yang digunakan untuk mendiskripsikan karakteristik masing-masing variabel yang diteliti. Dengan melakukan analisis ini maka dapat digunakan untuk mengetahui distribusi frekuensi dari setiap variabel bebas dan terikat yaitu terapi ACEI dan ARB serta kekambuhan penderita CHF.

b. Analisis Bivariat

Analisis bivariat bertujuan untuk mengetahui perbedaan efektivitas terapi ACEI dan ARB terhadap kekambuhan pada penderita

gagal jantung kongestif tahun 2023 di RSI Sultan Agung Semarang. Variabel dalam penelitian ini menggunakan variabel kategorik, dimana hubungan antarvariabel kategorik dapat menggunakan metode komparatif. Variabel dalam penelitian ini termasuk variabel tidak berpasangan karena subjeknya berbeda (subjek yang mendapat ACEI dan subjek yang mendapat ARB) walaupun variabelnya sama yaitu kekambuhan. Subjek penelitian dirandom sehingga teralokasikan ke dalam subjek yang mendapat ACEI dan subjek yang mendapat ARB. Peneliti melakukan pengamatan data pasien CHF yang mendapat ACEI dan ARB yang mengalami rawat inap berulang (kekambuhan) pada rekam medik. Dengan demikian, jumlah pengukuran penelitian adalah satu kali. Karena penelitian ini adalah komparatif dengan skala variabel kategorik, tidak berpasangan, dengan satu kali pengukuran maka uji statistik yang saya gunakan adalah statistic uji *Chi Square*.

c. Analisis Multivariat

Analisis multivariat dilakukan dengan tujuan untuk melihat hubungan beberapa variabel (lebih dari satu) bebas dengan satu atau beberapa variabel terikat (umumnya satu variabel terikat). Dalam analisis multivariat akan diketahui variabel bebas mana yang paling dominan berpengaruh terhadap variabel terikat. Apabila hasil *p value* signifikansi uji bivariat $\leq 0,25$, maka variabel tersebut diikutsertakan pada tahap analisis multivariat menggunakan regresi logistik.

Analisis multivariat digunakan untuk mengendalikan variabel – variabel perancu (usia, jenis kelamin, jumlah penyakit peyerta) yang dapat mempengaruhi kedua variabel, yaitu variabel bebas (terapi ACEI dan ARB) dan terikat (kekambuhan penderita CHF), yang tidak dapat dikendalikan. Oleh karena itu, variabel bebas dan perancu akan bersamaan diuji dengan variabel terikat untuk mengetahui apakah variabel bebas yang dominan atau bahkan variabel perancu yang paling dominan berpengaruh terhadap variabel terikat.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Analisis Univariat

Penelitian ini dilakukan pengambilan data dari rekam medik pasien gagal jantung kongestif rawat jalan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang pada periode 2023. Sampel penelitian diambil menggunakan teknik *purposive sampling*, dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan oleh peneliti sejumlah 216 pasien gagal jantung kongestif yang menjadi subjek penelitian ini.

Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok ACEI (n = 108)	Kelompok ARB (n = 108)	P value
Usia			
<60	51	47	0,585
≥60	57	61	
Jenis kelamin			
Laki-laki	53	73	0,006
Perempuan	55	35	
Penyakit penyerta			
Single	17	5	0,018
Dua	62	64	
Multiple	29	39	
Kombinasi terapi			
Tanpa kombinasi	19	1	0,000
<i>B blocker</i>	34	28	
Spironolakton	8	1	
<i>B blocker</i> + spironolakton	47	78	

Tabel 4.1 nampak bahwa kedua kelompok ACEI dan ARB dari segi usia sama, tetapi untuk jenis kelamin, penyakit penyerta, dan kombinasi terapi tidak sama. Hal ini dapat mempengaruhi hasil penelitian. Subjek penelitian ini terdiri dari 108 pasien kelompok ACEI dan 108 pasien kelompok ARB. Usia rerata dari 108 pasien kelompok ACEI yaitu terdapat 51 pasien berusia <60 tahun dan 57 pasien berusia ≥ 60 tahun, sedangkan dari 108 pasien kelompok ARB terdapat 47 pasien berusia <60 tahun dan 61 pasien berusia ≥ 60 tahun.

Jenis kelamin pada penelitian ini dari 108 pasien kelompok ACEI terdapat 53 pasien laki-laki dan 55 pasien perempuan, sedangkan dari 108 pasien kelompok ARB terdapat 73 pasien laki-laki dan 35 pasien perempuan. Penyakit penyerta dari 108 pasien kelompok ACEI terdapat 17 pasien *single* penyakit penyerta, 62 pasien dua penyakit penyerta, dan 29 pasien *multiple* penyakit penyerta, sedangkan dari 108 pasien kelompok ARB terdapat 5 pasien *single* penyakit penyerta, 64 pasien dua penyakit penyerta, dan 39 pasien *multiple* penyakit penyerta.

Jenis penyakit penyerta yang diderita penderita CHF terdiri dari 175 pasien *follow up examination after other treatment for other conditions*, 1 pasien *insulin dependent DM with coma*, 11 pasien *non insulin dependent DM with unspecified complication*, 35 pasien *chronic ischemic heart disease*, 66 pasien *atherosclerotic heart*

disease, 29 pasien non insulin dependent DM with other specified complication, 36 pasien presence of coronary angioplasty implant and graft, 10 pasien AF and flutter, 64 pasien hypertensive heart disease (congestive) heart failure, 5 pasien chronic obstructive pulmonary disease, 1 pasien atrioventricular septal defect, 5 pasien hypertensive heart and renal disease with both (congestive) heart failure, 2 pasien thyroxicosis, 1 pasien cardiomyopathy in other disease classified elsewhere, 1 pasien atrial septal defect, 3 pasien chronic kidney disease stage 5, 5 pasien dyspepsia, 3 pasien mitral (valve) prolapse, 4 pasien presence of other cardiac and vascular implants and graft, 14 pasien essential (primary) hypertension, 3 pasien malformation of coronary vessels, 2 pasien DM, 1 pasien ventricular septal defect, 1 pasien left ventricular failure, 1 pasien mitral (valve) insufficiency, 1 pasien pneumonia, 1 pasien peripheral vascular disease, 1 pasien angina pectoris, 1 pasien urinary tract infection, 4 pasien mitral stenosis, 1 pasien chronic kidney disease stage 1, 1 pasien bronchopneumonia, 1 pasien gonarthrosis unspecified.

Kombinasi terapi subjek penelitian ini terdapat beberapa macam. Sebanyak 108 pasien kelompok ACEI terdiri dari 19 pasien ACEI tanpa kombinasi, 34 pasien ACEI+B blocker, 8 pasien ACEI+spironolakton, dan 47 pasien ACEI+B blocker+spironolakton, sedangkan terdapat 108 pasien kelompok

ARB terdiri dari 1 pasien ARB tanpa kombinasi, 28 pasien ARB+B *blocker*, 1 pasien ARB+spironolakton, dan 78 pasien ARB+B *blocker*+spironolakton.



4.1.2. Analisis Bivariat

Analisis ini dilakukan terhadap dua variabel yang dicurigai memiliki hubungan yang bermakna. Analisis bivariat memiliki tujuan untuk mengetahui perbedaan efektivitas terapi ACEI dan ARB terhadap kekambuhan pada penderita gagal jantung kongestif tahun 2023 di RSI Sultan Agung Semarang, penelitian ini menggunakan uji *Chi Square* sebagai analisis bivariat.

Tabel 4.2. Analisis Uji Chi Square ACEI dan ARB dengan Kejadian Kekambuhan CHF.

Obat Antihipertensi	Total Sampel (n=216)	Kejadian Pasien CHF		P value
		Kambuh (n=35)	Tidak kambuh (n=181)	
ACEI	108 (100%)	19 (18%)	89 (82%)	0,580
ARB	108 (100%)	16 (15%)	92 (85%)	

Tabel 4.3. Analisis Uji Chi Square Usia dengan Kejadian Kekambuhan CHF.

Usia (Tahun)	Total Sampel (n=216)	Kejadian Pasien CHF		P value
		Kambuh (n=35)	Tidak kambuh (n=181)	
<60	98 (100%)	18 (18%)	80 (82%)	0,432
>=60	118 (100%)	17 (14%)	101 (86%)	

Tabel 4.4. Analisis Uji Chi Square Jenis Kelamin dengan Kejadian Kekambuhan CHF.

Jenis Kelamin	Total Sampel (n=216)	Kejadian Pasien CHF		P value
		Kambuh (n=35)	Tidak kambuh (n=181)	
Laki-laki	126 (100%)	18 (14%)	108 (86%)	0,365
Perempuan	90 (100%)	17 (19%)	73 (81%)	

Tabel 4.5. Analisis Uji Chi Square Jumlah Penyakit Penyerta dengan Kejadian Kekambuhan CHF.

Jumlah penyakit penyerta	Total Sampel (n=216)	Kejadian Pasien CHF		P value
		Kambuh (n=35)	Tidak kambuh (n=181)	
Single	22 (100%)	2 (9%)	20 (91%)	0,219
Dua	126 (100%)	25 (20%)	101 (80%)	
Multiple	68 (100%)	8 (12%)	60 (88%)	

Berdasarkan uji statistik bivariat *chi square* diatas, perbedaan efektivitas terapi ACEI dan ARB terhadap kekambuhan penderita CHF didapatkan nilai p 0,580 (nilai p > 0,05), yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara efektivitas terapi ACEI dan ARB terhadap kekambuhan penderita CHF.

Kemudian pada variabel perancu yaitu usia, jenis kelamin, dan jumlah penyakit penyerta terhadap kejadian kekambuhan CHF didapatkan nilai p 0,432; 0,365; 0,219 atau nilai p > 0,05 yang artinya tidak terdapat pengaruh yang signifikan antara usia, jenis kelamin, dan penyakit penyerta terhadap kekambuhan penderita CHF.

Tidak adanya faktor ACEI dan ARB, usia, jenis kelamin, dan penyakit penyerta dalam mempengaruhi kekambuhan, menjadi catatan bahwa mereka dapat mempengaruhi satu sama lain. Tidak bisa saling berdiri sendiri.

Variabel perancu diatas tidak dieksklusikan, namun diuji menggunakan analisis multivariat regresi logistik untuk mengetahui variabel mana yang paling dominan berpengaruh dengan kekambuhan penderita CHF, syarat variabel masuk analisis multivariat regresi logistik yaitu nilai p < 0,25 (Dahlan, 2017).

Berdasarkan data statistik melalui uji bivariat *chi square* didapatkan dari masing-masing variabel perancu memiliki nilai p 0,580; 0,432; 0,365 atau dapat dikatakan nilai p > 0,25, dan pada

variabel perancu jumlah penyakit penyerta memiliki nilai p 0,219 ($p < 0,25$) yang dapat masuk syarat analisis multivariat. Namun, hanya variabel jumlah penyakit penyerta saja yang dapat memenuhi syarat analisis multivariat regresi logistik, sehingga penelitian ini tetap tidak bisa dilakukan analisis multivariat.

4.2. Pembahasan

Peneliti mengambil 216 data dari catatan rekam medik pasien CHF rawat jalan di RSISA Semarang pada periode 2023. Luai *et al.*, (2021) menyebutkan bahwa CHF adalah penyebab paling umum pasien lanjut usia dan pasien *medicare* dirawat kembali di rumah sakit. Tingkat rata-rata risiko masuk kembali dalam 30 hari untuk penderita CHF yang dirawat di rumah sakit dari tahun 2009 hingga 2012 adalah 23%. Penelitian lain telah melaporkan tingkat penerimaan kembali hingga 50% dalam jangka waktu satu tahun.

Jamie dan Adam (2022) menyatakan bahwa gagal jantung adalah salah satu kondisi klinis yang paling sering didiagnosis dan mempengaruhi sekitar 60 juta orang di seluruh dunia. Enam juta orang Amerika sudah hidup dengan HF dan menyebabkan lebih dari 1 juta rawat inap setiap tahunnya. Dari jumlah tersebut, hampir 1 dari 4 orang dirawat kembali di rumah sakit dalam waktu 30 hari setelah keluar dari rumah sakit dan hampir separuhnya rehospitalisasi dalam waktu 6 bulan. Rawat inap kembali HF mempunyai etiologi yang

beragam dan multifaktorial terkait dengan kondisi medis dan faktor sosial.

Kondisi medis dan faktor sosial pada pasien lanjut usia dengan HF sering mengalami eksaserbasi penyakit, yang sering dikaitkan dengan faktor pencetus seperti kepatuhan obat yang buruk, pengobatan yang tidak memadai, efek samping obat, penyakit penyerta, dan kurangnya dukungan sosial dan kemiskinan serta tanpa sistem pemantauan berkelanjutan (Al Tamimi *et al.*, 2021). Penyakit penyerta yang menyebabkan penyakit jantung struktural, termasuk hipertensi, diabetes, sindrom metabolik, dan penyakit aterosklerotik (Lee *et al.*, 2019).

Al Tamimi *et al.*, 2021 menyebutkan bahwa kondisi non-kardiovaskular sering terjadi pada populasi gagal jantung dan dapat berkontribusi terhadap perkembangan penyakit jantung dan kegagalan multi-organ, yang mungkin meningkatkan angka rawat inap. HF menyumbang 28% dari seluruh pasien yang masuk kembali ke rumah sakit dalam 6-9 bulan setelah rawat inap awal akibat HF, diikuti oleh pneumonia dan penyakit paru obstruktif kronik.

Tran *et al.*, (2018) menyebutkan bahwa penggunaan GDMT pada penderita HF telah terbukti dapat meminimalisir angka rawat inap, kesakitan dan kematian akibat HF. GDMT adalah terapi farmakologis andalan untuk penderita gagal jantung dengan fraksi ejeksi (HFrEF) menurun. Dalam HFrEF, GDMT mencakup ACEI, ARB, ARNi, beta blocker, digoksin, nitrat, dan hidralazin.

Rui et al., (2021) menyatakan bahwa ACEI dan ARB merupakan pengobatan lini pertama yang direkomendasikan untuk hipertensi. Dari segi keamanan, pasien yang menggunakan ARB memiliki risiko angioedema, batuk, pankreatitis, dan perdarahan saluran cerna yang jauh lebih rendah. Dalam studi jaringan observasional yang berskala besar, ARB tidak memiliki perbedaan efektivitas yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan ACEI sebagai pengobatan lini pertama untuk hipertensi, namun memberikan profil keamanan yang lebih baik.

Pasien CHF yang menjadi subjek penelitian ini mayoritas berusia >60 tahun, dimana tergolong lanjut usia, hal tersebut sejalan dengan penelitian Pablo dan Fernando (2016) disebutkan bahwa sebagian besar pasien gagal jantung adalah lansia, yang mencakup 80% pasien yang menderita penyakit ini, dan insiden serta prevalensi penyakit ini meningkat seiring bertambahnya usia. Kemudian, penelitian sebelumnya oleh Evelien *et al.*, (2014) mengungkapkan bahwa gagal jantung akut adalah penyebab utama rawat inap pada pasien berusia di atas 65 tahun. Pada orang lanjut usia memiliki faktor risiko tambahan untuk rawat inap terkait polifarmasi karena beberapa diagnosis bersamaan dan tantangan dalam perawatan mandiri (Jamie dan Adam, 2022).

Sebagian besar jenis kelamin pada subjek penelitian ini adalah laki-laki sebanyak 126 pasien (58%) sedangkan pasien perempuan terdapat 90 pasien (42%). Sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya oleh Ziaieian

dan Fonarow (2016) menekankan bahwa laki-laki memiliki tingkat penyakit jantung dan CHF yang lebih tinggi dibandingkan wanita di seluruh dunia.

Semua pasien CHF di penelitian ini ditemukan dengan penyakit penyerta yaitu terdapat 22 pasien single penyakit penyerta (10%), 126 pasien (58%) dua penyakit penyerta, dan 68 pasien (32%) multiple penyakit penyerta, pernyataan tersebut sejalan dengan penelitian Pupalan *et al.*, (2022) lebih dari 50% pasien CHF memiliki setidaknya satu penyakit penyerta seperti diabetes, obesitas dan sindrom metabolik, gangguan ginjal, penyakit paru obstruktif kronik, dan faktor terkait penuaan lainnya. Pasien HF menderita multimorbiditas dengan >85% pasien memiliki 2 atau lebih kondisi kronis komorbiditas (Heidenreich *et al.*, 2022).

Uji bivariat efektivitas terapi ACEI dan ARB dengan kekambuhan penderita CHF didapatkan nilai p adalah 0,580 dimana nilai p tersebut lebih besar dari 0,05 (nilai $p > 0,05$) yang artinya tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara efektivitas terapi ACEI dan ARB terhadap kekambuhan penderita CHF, hal tersebut sejalan dengan temuan dari studi retrospektif menggunakan 8 database dari total 2.297.881 pasien yang memulai pengobatan dengan ACEI dan 673.938 pasien dengan ARB yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara efektivitas terapi ACEI dan ARB dengan gagal jantung (Rui *et al.*, 2021).

Penelitian sebelumnya oleh Johao *et al.*, (2023) sembilan penelitian dimasukkan dalam analisis gabungan yang membandingkan risiko rawat inap akibat HF antara kelompok ARB dan ACEI, hasilnya tidak

ada perbedaan signifikan yang dilaporkan antara kedua kelompok dalam kaitannya dengan risiko rawat inap akibat HF.

Shu Chen *et al.*, (2015) di penelitian sebelumnya juga dipaparkan efektivitas terapi ACEI dan ARB bukanlah tolak ukur untuk menilai kekambuhan penderita CHF dan juga bukan sebagai patokan untuk menentukan kekambuhan penderita CHF. Hal ini diduga karena efektivitas terapi ACEI dan ARB dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu kepatuhan minum obat, jumlah komorbid, derajat penyakit (EF), aktivitas fisik. Kepatuhan obat terhadap ACEI pada pasien lanjut usia mungkin juga sulit dicapai karena populasi ini biasanya mengalami komplikasi karena terjadinya efek samping seperti batuk kering. Risiko kematian pada pasien lanjut usia mungkin sangat tinggi karena adanya beberapa penyakit kronis yang hidup berdampingan.

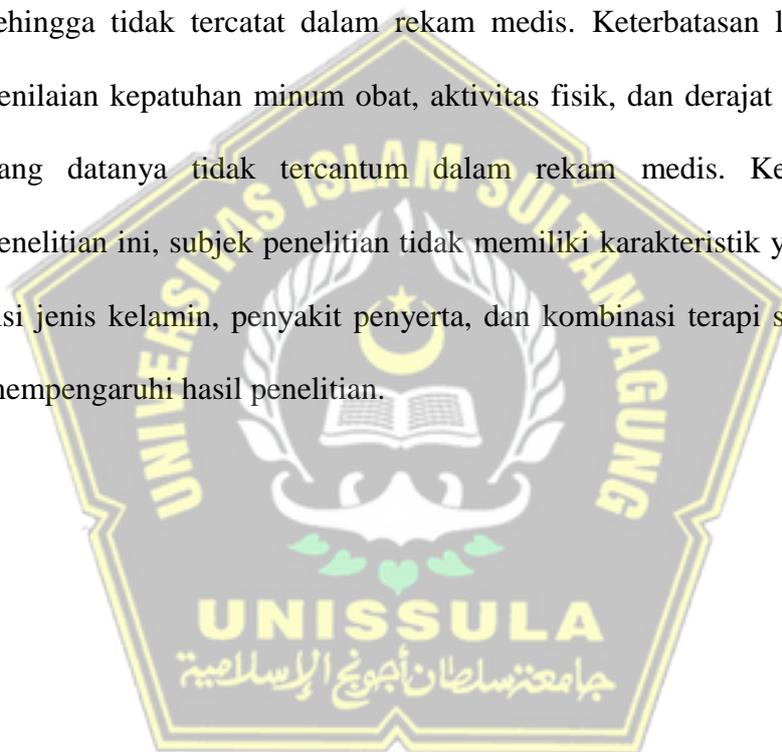
Penelitian oleh Al Tamimi *et al.*, (2021) menyebutkan hambatan keuangan dapat mengakibatkan ketidakpatuhan terhadap terapi, sehingga berdampak pada hasil kesehatan pasien, yang dapat memperburuk kesehatan pasien dan menyebabkan rawat inap dan rawat inap kembali. Rawat inap berulang memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pengeluaran rawat inap karena pasien HF dirawat kembali di rumah sakit dalam jumlah yang tinggi, dengan sekitar 50% pasien memerlukan rawat inap kembali 6 bulan setelah rawat inap awal.

Pada hasil uji analisis komparatif *Chi Square* usia dengan kejadian kekambuhan CHF didapatkan nilai p 0,432 dimana nilai p tersebut lebih

besar dari 0,05 (nilai $p > 0,05$) atau dapat dikatakan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara usia dengan kekambuhan CHF, kemudian pada hasil uji analisis bivariat jenis kelamin didapatkan nilai $p > 0,05$ (0,365) tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara jenis kelamin terhadap kejadian kekambuhan CHF, kedua hasil tersebut sejalan dengan hasil penelitian Al Tamimi pada tahun 2021 yang juga membuktikan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara usia dan jenis kelamin dengan kekambuhan CHF dengan uji statistik usia nilai p 0,992 ($P > 0,05$) dan uji statistik jenis kelamin diperoleh nilai p 0,393 ($P > 0,05$).

Pada hasil uji analisis komparatif *Chi Square* jumlah penyakit penyerta dengan kejadian kekambuhan CHF didapatkan nilai p 0,219 dimana nilai p tersebut lebih besar dari 0,05 (nilai $p > 0,05$) atau dapat dikatakan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara jumlah penyakit penyerta dengan kekambuhan CHF. Dua penyakit penyerta yang paling banyak diderita pasien CHF di penelitian ini adalah *atherosclerosis heart disease* dan *Hypertensive Heart Disease* (HHD). Hasil penelitian dari Sepiso dan Annet, (2023) menyatakan bahwa aterosklerosis tetap menjadi penyebab utama penyakit kardiovaskular dan HHD mempercepat komplikasi penyakit aterosklerotik. Gangguan dan ketidakaturan tekanan darah serta remodeling jantung yang berhubungan dengan HHD meningkatkan risiko aterosklerosis dan komplikasi terkait seperti infark miokard, angina, gagal jantung, dan atrial fibrilasi.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Keterbatasan dalam penelitian adalah pengambilan data oleh DPJP rekam medis hanya berdasarkan diagnosis, dimana peneliti hanya melihat data dari rekam medis pasien terdiagnosis CHF yang rawat jalan di RSI Sultan Agung Semarang tanpa melakukan pemeriksaan atau berhubungan langsung dengan pasien, hal tersebut dimungkinkan terdapat beberapa data pasien yang terlewat sehingga tidak tercatat dalam rekam medis. Keterbatasan lainnya adalah penilaian kepatuhan minum obat, aktivitas fisik, dan derajat penyakit CHF yang datanya tidak tercantum dalam rekam medis. Kemudian pada penelitian ini, subjek penelitian tidak memiliki karakteristik yang sama dari sisi jenis kelamin, penyakit penyerta, dan kombinasi terapi sehingga dapat mempengaruhi hasil penelitian.



BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian observasional non eksperimen, maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara efektivitas terapi ACEI dan ARB terhadap kekambuhan penderita CHF di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang.

Tidak terdapat variabel (usia, jenis kelamin, jumlah penyakit penyerta) yang berpengaruh signifikan terhadap kekambuhan penderita CHF pada penelitian ini.

5.2. Saran

Saran untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian cohort prospektif yang memperhatikan derajat penyakit (*ejection fraction*), kepatuhan minum obat, dan aktivitas fisik. Penelitian perlu dilakukan dengan karakteristik subjek yang sama sejak awal penelitian. Selain itu, jika ingin dilakukan penelitian serupa harus mempertimbangkan pemeriksaan penunjang (*ejection fraction*, terutama hasil ekokardiografi), tidak hanya diagnosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Tamimi, Maitha Abdul Aziz., Gillani, Syed Wasif., Abd Alhakam, Mohamed Elhassan., Sam, Kishore Gnana. (2021). Factors Associated With Hospital Readmission of Heart Failure Patients. *Frontiers in Pharmacology Journal*, pp. 1-9. doi: 10.3389/fphar.2021.732760.
- American Heart Association. (2012). Hearth Disease and Stroke Statistik. *Aha Journal*, 125(1), pp. 2-220. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046
- Ames, Marisa K., Atkins, Clarke E., Pitt, Bertram. (2019). The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and its Suppression. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), pp. 363-382. doi: 10.1111/jvim.15454
- Asaduddin, A. H., Siregar, A. S., Zafira, A. I., Adiba, FN., Istighfarini, A. S. (2021). Cardiac Stem Cell Dengan Induksi Tnfr1-Blocker Dan Nrg-1/Erb-B4 Sebagai Terapi Peremajaan Gagal Jantung Akibat Penyakit Jantung Iskemik. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(2), pp. 84-94. doi: 10.53366/jimki.v9i2.442.
- Chen, Chih Wei., Chang, Chun Wei., Lin, Yi Cheng., Chen, Wan Ting., Chien, Li Nien., Huang, Chun Yao. (2023). Comparison of clinical outcomes of angiotensin receptor blockers with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with acute myocardial infarction. *PLoS ONE*, 18(9), pp. 1-14.
- Chen, Rui Jun., Suchard, Marc. A., Krumholz, Harlan M., Schuemie, Martijn J., Shea, Steven., Duke, John., Pratt, Nicole., Reich, Christian G., Madigan, David., You, Seng Chan., Ryan, Partrick B., Hripcsak, George. (2021). Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. *American Heart Association*, 78(3), pp. 591-603.
- Chien, Shu Chen., Ou, Shuo Ming., Shih, Chia Jen., Chao, Pei Wen., Li, Szu Yuan., Lee, Yi Jung., Kuo, Shu Chen., Wang, Shuu Jiun., Chen, Tzeng Ji., Tarng, Der Cherng., Chu, Hsi., Chen, Yung Tai. (2015). Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in terms of major cardiovascular disease outcomes in elderly patients: A nationwide population-based cohort study. *Journal of Medicine*, 94(43), pp. 1-10.
- Dahlan, M. S. (2017). Metode MSD: Pintu Gerbang Memahami Epidemiologi,

- Biostatistik, dan Metode Penelitian (2nd ed.). PT. Epidemiologi Indonesia.
- Diamond, Jamie., DeVore, Adam D. (2022). New Strategies to Prevent Rehospitalizations for Heart Failure. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine Journal*, 24(12), pp. 199-212. doi: 10.1007/s11936-022-00969-y.
- Dimou, C., Antza, C., Akrivos, E., Doundoulakis, L., Stabouli, S., Haidich, A. B., Kotsis, V. (2018). A Systematic Review and Network Meta-Analysis of the Comparative Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Hypertension. *J Hum Hypertens* 33, 188–201. <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0138-y>
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. (2019). Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah Tahun 2018. Semarang.
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. (2020). Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah Tahun 2019. Semarang.
- Dwi Prahasti, Selva. dan Fauzi, Lukman. (2021). Indonesian Journal of Public Health and Nutrition Risiko Kematian Pasien Gagal Jantung Kongestif (GJK): Studi Kohort Retrospektif Berbasis Rumah Sakit. *Indonesian Journal of Public Health and Nutrition*. doi: 10.15294/ijphn.v1i3.48101.
- Dwiyanti, F. (2019). a 50-Year-Old Woman With Heart Failure With Type II Diabetes Mellitus and Hypertension As Risk Factors. *Journal Medula Unila*, 3(2), pp. 160–167. Available at: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/medula/article/view/438/439>.
- Escobar, Johao., Rawat, Anurag., Maradiaga, Fabricio., Isaak, Abraham K., Zainab, Sana., Arusi Dari, Mohammedsefa., Mekonen Gdey, Martha., Khan, Areeba. (2023). Comparison of Outcomes Between Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Patients With Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *Cureus Journal*, 15(10), pp. 1-10.
- Fountain, John H.; Lappin, Sarah L. (2022). Physiology, Renin Angiotensin System. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. PMID 29261862
- Fournier, David., Luft, Friedrich C., Bader, Michael., Ganten, Detlev., Andrade-Navarro, Miguel A. (2012). Emergence and Evolution of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Journal of Molecular Medicine*, 90(5), pp. 495-508. doi: 10.1007/s00109-012-0894-z.
- Gibson, G., Blumer, V., Mentz, R.J. and Lala, A. (2021). Universal definition and classification of heart failure: a step in the right direction from failure to function. *American College of Cardiology*.

- Heidenreich, P. A., Bozkurt, Biykem Aguilar., David., Allen, Larry A., Byun, Joni J., Colvin, Monica M., Deswal., Anita Drazner, Mark H., Dunlay, Shannon M. Evers, Linda R., Fang, James C., Fedson, Savitri E., Fonarow, Gregg C., Hayek, Salim S., Hernandez, Adrian F., Khazanie, Prateeti Kittleson, Michelle M. Lee, Christopher S. Link, Mark S., Milano, Carmelo A. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- Helmidanora, R. dan Sentat, T. (2018). Efek Hipotensif Dari ACEi dan ARB Pada Pasien Diabetes Melitus dan Hipertensi di RSUD Abdul Wahab Syahrani Samarinda. *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 3(2), pp. 186–191. doi: 10.51352/jim.v3i2.126.
- Hersunarti, N., Siswanto, B. B., Erwinanto., Nauli, S. E., Lubis, A. C., Wiryawan, N., Dewi, P. P., Pratikto, R. S., Hasanah, D. Y. (2020). Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung. *PERKI*.
- Hidayah, Nurul., Wahyuningtyas, Eka Sakti. (2018). The Relationship Between Compliance Use of Drugs and Readmission Case on Congestive Heart Failure (CHF) Patients at ICCU Tidar Magelang Hospital. *Jurnal Ilmiah Keperawatan (Scientific Journal of Nursing)*, 4(1), pp. 1-6
- Hussen, N. M., Workie, D. L. dan Biresaw, H. B. (2022). Survival Time to Complications of Congestive Heart Failure Patients at Felege Hiwot Comprehensive Specialized Referral Hospital, Bahir Dar, Ethiopia. *PLoS ONE*, 17(10 October), pp. 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0276440.
- Idu, Cicirosnita Jayadi., Tamaela, Josepha Mariana., Wicaksana, Anggi Lukman. (2021). Pemanfaatan Teknologi Dalam Mengurangi Readmission Pada Pasien Dengan Gagal Jantung: Systematic Review. *Jurnal Kesehatan*, 14(1), pp. 48-58. doi: 10.23917/jk.v14i1.11442.
- Iyngkaran, Pupalan., Thomas, Merlin., Horowitz, John D., Komesaroff, Paul., Jelinek, Michael., Hare, David L. (2021). Common Comorbidities that Alter Heart Failure Prognosis - Shaping New Thinking for Practice. *Current Cardiology Reviews*, 15(5).
- Ko D, Azizi P, Koh M, Chong A, Austin P, Stukel T, Jackevicius C. (2019). Comparative Effectiveness of ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Patients With Prior Myocardial Infarction. *Open Heart*. doi: 10.1136/openhrt-2019-001010. PMID: 31218004; PMCID: PMC6546192.
- Lee, J.-H., Kim, M.-S., Kim, E. J., Park, D.-G., Cho, H.-J., Yoo, B.-S., et al.

- (2019). KSHF Guidelines for the Management of Acute Heart Failure: Part I. Definition, Epidemiology and Diagnosis of Acute Heart Failure. *Korean Circ. J.* 49 (1), 1. doi:10.4070/kcj.2018.0373
- Lumi, Axel P., Joseph, Victor F. F., Polii, Natalia C. I. (2021). Rehabilitasi Jantung pada Pasien Gagal Jantung Kronik. *Jurnal Biomedik: JBM*, 13(3), pp: 309. doi: 10.35790/jbm.v13i3.33448.
- Madanat, Luai., Saleh, Monique., Maraskine, Marina., Halalau, Alexandra., Bukovec, Florian. (2021). Congestive Heart Failure 30-Day Readmission: Descriptive Study of Demographics, Co-morbidities, Heart Failure Knowledge, and Self-Care. *Cureus Journal*, 13(10). doi: 10.7759/cureus.18661.
- Masenga, Sepiso K., Kirabo, Annet. (2023). Hypertensive Heart Disease: Risk Factors, Complications and Mechanisms. *Journal of Frontiers in Cardiovascular Medicine*, pp. 1-16. doi: 10.3389/fcvm.2023.1205475.
- Messerli, Franz H., Bangalore, Sripal., Bavishi, Chirag., Rimoldi, Stefano F. (2018). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use?. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(13), pp. 1474-1482. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.
- Nugrahani, Annisa Dewi., Abdul Azis, Muhammad Mulki., Agustin, Dinar Fauziah. (2018). Penerapan Teknologi Mutakhir Intranasal Low Intensity Laser Therapy (ILILT) 650 nm untuk Mereduksi Viskositas Darah dan Mencegah Aktivasi NAD(P)H Oxidase (Nox) Sebagai Tatalaksana Efektif Ameliorasi Homeostasis pada Penderita Hipertensi. *Jimki*, 6(2), pp. 125-137.
- Nurkhalis and Adista, R. J. (2020). Manifestasi Klinis dan Tatalaksana Gagal Jantung. *Jurnal Kedokteran Nanggroe Medika*, 3(3), pp. 36–46.
- Pierre-Louis, B., Rodriques, Shareen Gorospe., Vanessa Guddati, Achuta K., Aronow, Wilbert S., Ahn, Chul Wright., Maurice. *et al.* (2016). Clinical Factors Associated with Early Readmission Among Acutely Decompensated Heart Failure Patients. *Archives of Medical Science*, 12(3), pp. 538–545. doi: 10.5114/aoms.2016.59927.
- Prabowo, R. K., Wayunah dan Vaeli, W. L. (2022). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Rehospitalisasi pada Pasien Congestive Heart Failure (CHF). *Bima Nursing Journal*, 4(1), pp. 47–55.
- Purwaningtyas1, A. V dan Barliana, M. I. (2021). Review: Efek Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) Dan Angiotensin Receptor Blocker (ARB) Sebagai Kardioprotektor Terhadap Cardiovascular Events. *Jurnal*

UNPAD.

- Putri, Y. A., Arminda, F. dan Effendi, R. R. (2023). Penatalaksanaan Gagal Jantung Kongestif Pada Pria Usia 73 Tahun Dengan Prinsip Pendekatan Kedokteran Keluarga. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 5(1), pp. 323–334.
- Qurrati, Mega Femina., Limantoro, Charles., Arisota, Ariosta., Setiawan, Andreas Arie., Purwoko, Yosef. (2018). Perbandingan Rawat Inap Ulang Pasien Gagal Jantung Kronik Berdasarkan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri. *Diponegoro medical journal (Jurnal kedokteran diponegoro)*, 7(2), pp. 885-891.
- Rahmawati, Cyntiya. dan Nurwahyuni, Atik. (2017). Analisis Minimalisasi Biaya Obat Antihipertensi antara Kombinasi Ramipril-Spironolakton dengan Valsartan pada Pasien Gagal Jantung Kongestif di Rumah Sakit Pemerintah XY di Jakarta Tahun 2014. *Jurnal Ekonomi Kesehatan Indonesia*, 1(4), pp. 191-200.
- Rampengan, Starry Homenta. (2014). Buku Praktis Kardiologi. *Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*, pp. 118-139.
- Rex, D. A.B., Deepak, K., Vaid, Neelanchal., Dagamajalu, Shobha., Kandasamy, Richard Kumaran., Flo, Trude Helen., Keshava Prasad, T. S. (2022). A Modular Map of Bradykinin-mediated Inflammatory Signaling Network. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 16(2), pp. 301-310. doi: 10.1007/s12079-021-00652-0
- RI, Kemenkes. (2018). Laporan Nasional Riskesdas 2018. Jakarta.
- RI, Kemenkes. (2020). Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor Hk.01.07/Menkes/6485/2021 Tentang Formularium Nasional. *Jurnal Formularium Nasional*, 5(3), pp. 248-253.
- RI, Kemenkes. (2021). Tata Laksana Gagal Jantung. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran*.
- Rincon-Choles, H. (2019). ACE Inhibitor and ARB Therapy: Practical Recommendations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 86(9), pp. 608–611. doi: 10.3949/ccjm.86a.19016.
- Rispawati, Baik Heni. (2019). Pengaruh Konseling Diet Jantung Terhadap Pengetahuan Diet Jantung Pasien Congestive Heart Failure (CHF). *REAL in Nursing Journal*, 4(4), pp. 77. doi: 10.32883/rnj.v2i2.523.
- Roger, Veronique L. (2021). Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circulation Research*, 128(10), pp. 1421-1434.

- Sastroasmoro, Sudigdo. (2014). *Dasar-dasar Metode Penelitian Klinis*. Edisi ke-5. Jakarta : Sagung Seto
- Strauss MH, Hall AS. (2017). Angiotensin receptor blockers do not reduce risk of myocardial infarction, cardiovascular death, or total mortality: further evidence for the ARB–MI paradox. *Circulation*, 135:2088–2090.
- Tran, R. H., Aldemerdash, A., Chang, P., Sueta, C. A., Kaufman, B., Asafu-Adjei, J. (2018). Guideline-Directed Medical Therapy and Survival Following Hospitalization in Patients with Heart Failure. *Pharmacotherapy* 38 (4), 406–416. doi:10.1002/phar.2091
- Ufara A, Purnamasari E , dan Usniah. (2016). Hubungan Kepatuhan Minum Obat Dengan Kejadian Rawat Inap Ulang Pada Pasien Gagal Jantung Kongestif Di Rsu Kabupaten Tangerang. *JKFT*
- Utami, Pinasti., Cahyaningsih, Indriastuti., Setiawardani, Resita Meilafika. (2018). Identifikasi Drug Related Problems (DRPs) Pada Pasien Congestive Heart Failure (CHF) di Rumah Sakit Periode Januari-Juni 2015. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 4(1), pp. 37-43. doi: 10.31603/pharmacy.v4i1.2437
- Van Riet, Evelien ES., Hoes, Arno W., Limburg, Alexander., Landman, Marcel AJ., Hoeven, Henk., Rutten, Frans H. (2014). Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail*, 16(7), pp: 772-7.
- Villanueva, Pablo Diez., Alfonso, Fernando. (2016). Heart Failure in Elderly. *Journal of Geriatric Cardiology*, 13(2), pp. 115-117, doi: 10.11909%2Fj.issn.1671-5411.2016.02.009
- Waty, M. dan Hasan, H. (2013). Prevalensi Penyakit Jantung Hipertensi pada Pasien Gagal Jantung Kongestif di RSUP H. Adam Malik Prevalence of Hypertensive Heart Disease in Congestive Heart Failure Patients. *E-Journal FK USU*, 1(1), pp. 1–5.
- Widagdo, Fatoni., Karim, Darwin. dan Novayellinda, Riri. (2015). Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Rawat Inap Ulang Dirumah Sakit Pada Pasien CHF. *Jurnal Online Mahasiswa Program Studi Ilmu Keperawatan Universitas Riau*, 2(1), pp. 580–589.
- World Health Organization. (2020). WHO Reveals Leading Causes of Death and Disability Worldwide: 2000-2019.
- Wulandari, T., Nurmainah1., Robiyanto. (2015). Gambaran Penggunaan Obat Pada Pasien Gagal Jantung Kongestif Rawat Inap di Rumah Sakit Sultan

Syarif Mohamad Alkadrie Pontianak. *Jurnal UNTAN*.

Yang, J.H., Hahn, J.Y., Song, Y.B., Choi, S.H., Choi, J.H., Lee, S.H., *et al.* (2014). Angiotensin receptor blocker in patients with ST segment elevation myocardial infarction with preserved left ventricular systolic function: prospective cohort study, *BMJ*, 349.

Yunus, N., Dwi Laksono Biworo., Agung Rudiansyah., Mohammad Illiandri., Oski. (2022). Gambaran Pemberian Ace Inhibitor atau Angiotensin Receptor Blocker pada Pasien Gagal Jantung di RSUD Ulin Banjarmasin. *Homeostasis*, 5(2), pp. 311–322.

Ziaieian B, Fonarow GC. (2016). Epidemiologi dan etiologi gagal jantung. *Nat Rev Cardiol*, 1 (6):368-78.

