

**PENGARUH CANDESARTAN TERHADAP PERBAIKAN
FRAKSI EJEKSI PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DENGAN
PENURUNAN FUNGSI SISTOLIK DI RS BETHESDA
YOGYAKARTA**

KARYA TULIS ILMIAH

Dimaksudkan untuk memenuhi sebagian syarat

memperoleh gelar sarjana kedokteran

di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun oleh

Christyowati Dwi Ariesta

41160083

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA

YOGYAKARTA

2020

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
SKRIPSI/TESIS/DISERTASI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Christyowati Dwi Ariesta
NIM : 41160083
Program studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Skripsi

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*None-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**“PENGARUH CANDESARTAN TERHADAP PERBAIKAN FRAKSI EJEKSI
PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DENGAN PENURUNAN FUNGSI
SISTOLIK DI RS BETHESDA YOGYAKARTA”**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Noneksklusif ini Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Yogyakarta
Pada Tanggal : 12 Agustus 2020

Yang menyatakan



(Christyowati Dwi Ariesta)
NIM. 41160083

LAMPIRAN PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

**PENGARUH CANDESARTAN TERHADAP PERBAIKAN
FRAKSI EJEKSI PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DENGAN
PENURUNAN FUNGSI SISTOLIK DI RS BETHESDA YOGYAKARTA**

telah diajukan dan dipertahankan oleh:

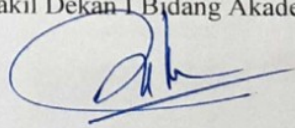
**CHRISTYOWATI DWI ARIESTA
41160083**

dalam Ujian Skripsi Program Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana dan dinyatakan DITERIMA untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada tanggal 22 Juli 2020

Nama Dosen	Tanda Tangan
1. dr. Lidwina Br Tarigan, Sp.JP (K) (Dosen Pembimbing I/Ketua Tim)	: 
2. dr. M.M.A. Dewi Lestari, M.Biomed (Dosen Pembimbing II)	: 
3. dr. Sapto Priatmo, Sp.PD (Dosen Penguji)	: 

Yogyakarta, 3 Agustus 2020
Disahkan oleh:


Dekan
dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D

Wakil Dekan I Bidang Akademik

dr. Christiane Marlene Sooi, M.Biomed

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

PENGARUH CANDESARTAN TERHADAP PERBAIKAN FRAKSI EJEKSI PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DENGAN PENURUNAN FUNGSI SISTOLIK DI RS BETHESDA YOGYAKARTA

Yang telah saya kerjakan sebagai salah satu syarat untuk menjadi sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, bukan merupakan hasil tiruan atau duplikasi dari karya pihak lain di perguruan tinggi atau instansi manapun, kecuali sumber informasi yang tercantum sebagaimana mestinya sebagai acuan pendukung penelitian.

Apabila di kemudian hari didapati bahwa hasil skripsi saya adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya tulis pihak lain, maka saya bersedia untuk diberikan sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 22 Juli 2020



Christyowati Dwi Ariesta
41160083

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : CHRISTYOWATI DWI ARIESTA

NIM : 41160083

Demi mengembangkan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*) atas karya tulis ilmiah saya yang berjudul:

PENGARUH CANDESARTAN TERHADAP PERBAIKAN FRAKSI EJEKSI PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DENGAN PENURUNAN FUNGSI SISTOLIK DI RS BETHESDA YOGYAKARTA

Dengan diberikannya Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 22 Juli 2020

Christyowati Dwi Ariesta

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat kemurahan serta kasih karunia-Nya sehingga penulis dimampukan untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “Pengaruh Candesartan Terhadap Perbaikan Fraksi Ejeksi Pada Pasien Gagal Jantung Dengan Penurunan Fungsi Sistolik di RS Bethesda Yogyakarta”. Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang senantiasa menolong, menguatkan, serta membimbing penulis menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini sejak awal hingga akhir, yaitu:

1. Tuhan Yesus, yang telah menunjukkan kasih setia-Nya kepada penulis serta mengaruniakan hikmat sehingga penulis dapat mengerjakan dan menyelesaikan karya tulis ilmiah ini sesuai dengan waktu-Nya yang terbaik.
2. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan kesempatan kepada seluruh mahasiswa kedokteran angkatan 2016 untuk dapat melakukan penulisan karya tulis ilmiah.
3. dr. Lidwina Br Tarigan, Sp.JP (K) selaku Dosen Pembimbing I yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian mengenai topik kardiovaskuler serta telah meluangkan waktu ditengah-tengah kesibukan untuk memberikan masukan, motivasi, dan juga mengarahkan penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah.

4. dr. M.M.A. Dewi Lestari, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing II yang selalu menyediakan waktu, semangat, dan saran kepada penulis dalam menyelesaikan kesulitan yang dihadapi sehingga karya tulis ilmiah dapat selesai dengan baik.
5. dr. Sapto Priatmo, Sp.PD selaku Dosen Penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan masukan terhadap penulisan karya tulis ilmiah hingga selesai.
6. dr. Sutaryanu, Sp.Rad selaku Dosen Pembimbing Akademik yang selalu memberikan dukungan doa dan motivasi serta tidak lelah mengingatkan penulis untuk selalu menyerahkan segala pekerjaan penulis kepada Tuhan selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
7. dr. Yohana dan Pak Yuzon selaku Tim Komite Etik RS Bethesda Yogyakarta yang telah memberikan izin penelitian kepada penulis sehingga penelitian ini dapat dilakukan di RS Bethesda Yogyakarta.
8. Ibu Yulis, Ibu Kristin, Ibu Rahma, Pak Koko, dan seluruh staff Bagian Rekam Medik RS Bethesda Yogyakarta yang telah memberikan izin untuk mengambil data rekam medik serta memberikan semangat dan sukacita selama proses pengambilan data.
9. Bapak Kukuh Triyatmaka dan Ibu Christiana Sri Kusumastuti selaku orang tua penulis serta Christyowati Primi Sagita dan Timoty Cahyo Prakarsa selaku kakak dan adik penulis yang meskipun saling berjauhan namun tetap dengan kasih yang lembut selalu memberikan penguatan melalui doa dan

komunikasi sehari-hari serta mendukung keperluan sarana-prasarana kepada penulis sehingga karya tulis ilmiah ini selesai.

10. Para sahabat PGU (Stefani Oktavia Sitompul, Desy Tiovanda Lumban Gaol, Valaenthina C. Bemey, Ni Nyoman Widya Kusuma Wardani, dan Gabriela Anggita Panggabean) dimana salah satu diantaranya juga merupakan partner bimbingan dalam penelitian topik kardiovaskuler, yang selalu memberi dukungan berupa waktu dan kasih kepada penulis serta membantu mempersiapkan seluruh rangkaian proses penyusunan dan penyelesaian karya tulis ilmiah.
11. Pengurus PMKK Agape, terkhusus untuk Divisi Doa Periode 2019 (Grace dan Valen) serta Sahabat Doa penulis kasihi, Sasa, yang telah memberikan dukungan semangat dan doa kepada penulis selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
12. Elisabet Dhuitasari selaku sahabat penulis yang telah menolong dan memberikan masukan, semangat, serta doa kepada penulis sejak penulisan kerangka karya tulis ilmiah ini hingga selesai.
13. Kak Kiky dan Fehren selaku saudara KTB serta Yuanita Sekar Chintani selaku adik mentor penulis terkasih yang senantiasa mendukung penulis di dalam doa dan persekutuan selama pembuatan karya tulis ilmiah.
14. Sinta Putri Nirmala dan Yediva Khrismasari yang merupakan teman seperjuangan penulis selama penyusunan karya tulis ilmiah selalu memberi

dorongan dan semangat serta saling bertolong-tolong menanggung beban selama proses penulisan karya tulis ilmiah.

15. Para Laboran dan teman-teman Asisten Dosen Patologi Anatomi yang selalu memberikan keceriaan dan semangat selama penyusunan karya tulis ilmiah di tengah-tengah tanggung jawab mengajar adik-adik 2017-2019.
16. Rafika Rizky Aulia Rahman, Indita Putri Kusumawardani, Mahendra Tirta Saputra, Julyani Margareth, Agatha Putri Cahyaningsih, Daniel Hendy, Stephanus Catur, Odelia Yora, dan Yulinar Rizky Rachmawati, selaku teman-teman penulis yang telah memberikan semangat jauh sebelum penulisan karya tulis ilmiah ini dimulai dan mempercayai penulis dalam menyelesaikan studi sebagai mahasiswa kedokteran.

Penulis menyadari bahwa masih ada banyak kekurangan dari penulisan karya tulis ilmiah ini. Oleh karena itu, penulis berharap dapat menerima kritik dan saran mengenai karya tulis ilmiah ini sehingga penulis dapat menjadi lebih baik di kemudian hari dalam membuat karya-karya penulisan lain. Akhir kata, penulis berharap kiranya karya tulis ilmiah ini dapat memberikan manfaat dan menjadi berkat bagi kepentingan berbagai pihak serta dapat diterapkan dalam dunia kedokteran.

Yogyakarta, 22 Juli 2020

Christyowati Dwi Ariesta

PENGARUH CANDESARTAN TERHADAP PERBAIKAN FRAKSI EJEKSI PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DENGAN PENURUNAN FUNGSI SISTOLIK DI RS BETHESDA YOGYAKARTA

Ariesta, C.D¹, Tarigan, L.Br², Lestari, M.M.A.D³

^{1,2,3} *Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana*

Korespondensi : Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25, Yogyakarta, 55224. Telp: (0274) 563929, Fax: (0274) 8509590. Email: kedokteran@staff.ukdw.ac.id. Website: <http://www.ukdw.ac.id>

ABSTRAK

Latar belakang : Gagal jantung umumnya dikelompokkan menjadi gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik (LVEF < 40%) dan fungsi sistolik normal (LVEF ≥ 50%). Terapi obat terbukti meningkatkan prognosis melalui penurunan angka mortalitas dan rawat inap yang sangat besar bagi pasien dengan gagal jantung fraksi ejeksi menurun. Peningkatan fraksi ejeksi berhubungan dengan penurunan risiko kematian atau angka rawat inap. Candesartan menjadi obat alternatif ACEI yang paling sering digunakan dan terbukti lebih unggul diantara obat golongan ARB dalam menurunkan angka mortalitas dan risiko rawat inap pada gagal jantung fraksi ejeksi menurun. Namun, pengaruh candesartan sebagai terapi standar dalam memperbaiki fraksi ejeksi masih belum jelas.

Tujuan : Mengetahui peningkatan fraksi ejeksi sebelum dan sesudah mendapatkan pengobatan candesartan dalam jangka waktu 3-30 bulan pada pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik.

Metode : Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik (LVEF < 40%) yang menggunakan candesartan selama rawat jalan periode 2014-2019 di RS Bethesda Yogyakarta. Sampel dalam penelitian ini sebanyak 26 orang dengan teknik pengambilan sampel menggunakan *purposive sampling*. Data pasien diambil dari rekam medik pasien gagal jantung dan dicatat dalam *case report form*.

Hasil : Analisis statistik menggunakan uji T-berpasangan diperoleh adanya perbedaan rerata fraksi ejeksi yang bermakna antara sebelum dan sesudah diberikan pengobatan Candesartan ($p = 0,001$). Uji sub-analisis ANOVA didapatkan tidak ada pengaruh yang bermakna dari kombinasi obat gagal jantung lainnya (Diuretik, Beta-blocker, dan Antagonis Aldosteron) terhadap perbaikan fraksi ejeksi ($p = 0,872$).

Kesimpulan : Candesartan meningkatkan fraksi ejeksi secara bermakna pada pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik di RS Bethesda Yogyakarta.

Keywords : Candesartan, Diuretik, Beta-blocker, Antagonis Aldosteron, Fraksi Ejeksi, Gagal Jantung

THE EFFECT OF CANDESARTAN ON THE IMPROVEMENT OF EJECTION FRACTION IN HEART FAILURE REDUCED EJECTION FRACTION PATIENTS AT BETHESDA HOSPITAL YOGYAKARTA

Ariesta, C.D¹, Tarigan, L.Br², Lestari, M.M.A.D³

^{1,2,3} *Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University.*

Correspondence: Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25, Yogyakarta, 55224. Telp: (0274) 563929, Fax: (0274) 8509590. Email: kedokteran@staff.ukdw.ac.id. Website: <http://www.ukdw.ac.id>

ABSTRACT

Background: Heart failure have been divided into a group with reduced ejection fraction (LVEF < 40%) and preserved ejection fraction (LVEF ≥ 50%). Evidence shows that drug therapy had improved prognosis by decreased mortality rates and the risk of admission to hospital for heart failure patients with reduced ejection fraction. An increased of ejection fraction was associated with a lower mortality rates or hospitalization. Candesartan are the most commonly used as an alternative drug of an ACEI and being proven superior to other ARB associated with reducing mortality rates and the risk of admission to hospital for heart failure reduced ejection fraction (HF_rEF). However, the effect of candesartan as a standard therapy to improve the ejection fraction is still unclear.

Objectives: The study aimed to observe the improvement of ejection fraction in heart failure patients with reduced ejection fraction before and after receiving candesartan treatment within a period of 3 to 30 months.

Methods: This study was carried out by a retrospective cohort design. The population of this study was the outpatients with heart failure that had a reduced ejection fraction (LVEF < 40%) and received candesartan as a heart failure treatment during 2014-2019 at Bethesda Hospital Yogyakarta. There were 26 patients listed in this study by using purposive sampling method. The data for this study was taken from medical report of heart failure patients and recorded on the case report form.

Results: The statistical analysis by using t-pair test shows there is a significant difference of ejection fraction before and after candesartan consumption ($p = 0,001$). In addition, the ANOVA sub-analysis shows there is no significant effect of improved ejection fraction from the other heart failure drug combination (Diuretic, Beta-blocker, and Aldosterone Antagonist) ($p = 0,872$).

Conclusion: Candesartan has significantly improved the ejection fraction in heart failure reduced ejection fraction patients at Bethesda Hospital, Yogyakarta.

Keywords: Candesartan, Diuretic, Beta-blocker, Aldosterone Antagonist, Ejection Fraction, Heart failure

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Pertanyaan Penelitian.....	7
1.4 Tujuan Penelitian.....	7
1.4.1 Tujuan Umum.....	7
1.4.2 Tujuan Khusus.....	7
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
1.5.1 Bagi Pasien.....	7
1.5.2 Bagi Institusi Rumah Sakit.....	8
1.5.3 Bagi Peneliti.....	8

1.6 Keaslian Penelitian.....	8
------------------------------	---

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka.....	12
2.1.1 Definisi.....	12
2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko.....	12
2.1.3 Klasifikasi Gagal Jantung.....	15
2.1.4 Patofisiologi.....	17
2.1.5 Gejala Klinis dan Diagnosis.....	22
2.1.6 Terapi Gagal Jantung.....	26
2.1.7 Candesartan.....	31
2.2 Landasan Teori.....	35
2.3 Kerangka Teori.....	37
2.4 Kerangka Konsep.....	38
2.5 Hipotesis.....	38

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian.....	39
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	39
3.3 Populasi dan Sampel.....	39
3.3.1 Populasi penelitian.....	39
3.3.2 Sampel penelitian.....	40
3.4 Perhitungan Besar Sampel.....	41

3.5 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	41
3.5.1 Variabel.....	41
3.5.2 Definisi operasional.....	42
3.6 Instrumen dan Bahan Penelitian.....	45
3.7 Pelaksanaan Penelitian.....	46
3.8 Analisa Data.....	46
3.8.1 Analisis deskriptif.....	46
3.8.2 Analisis bivariat.....	46
3.8.3 Analisis multivariat.....	47
3.9 Etika Penelitian.....	48
3.10 Jadwal Penelitian.....	49

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian	50
4.1.1 Analisis Deskriptif	50
4.1.2 Analisis Bivariat	56
4.1.3 Sub-analisis Uji ANOVA	57
4.2 Pembahasan	62
4.2.1 Karakteristik Pasien	62
4.2.2 Pengaruh Pengobatan Candesartan Terhadap Perubahan Fraksi Ejeksi.....	74

4.2.3 Pengaruh Kombinasi Obat Gagal Jantung Lain Terhadap Perubahan Fraksi Ejeksi	78
4.3 Kelemahan Penelitian	86
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	88
5.2 Saran	88
5.2.1 Bagi Tenaga Medis di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.....	88
5.2.2 Bagi Peneliti Selanjutnya	88
DAFTAR PUSTAKA.....	90
LAMPIRAN.....	101
Lampiran 1: Surat Izin Penelitian	101
Lampiran 2: Surat Kelayakan Etik.....	102
Lampiran 3: Formulir Egibilitas	103
Lampiran 4: Formulir Pengambilan Data	104
Lampiran 5: Tabel Analisis Data SPSS.....	107

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian.....	9
Tabel 2.1 Klasifikasi Gagal Jantung berdasarkan Abnormalitas Struktur Jantung Menurut ACC/AHA 2005.....	15
Tabel 2.2 Klasifikasi Fungsional Gagal Jantung Menurut NYHA 1994.....	16
Tabel 2.3 Kriteria Diagnosis Framingham untuk Gagal Jantung.....	23
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	42
Tabel 3.2 Jadwal Pelaksanaan Penelitian.....	49
Tabel 4.1 Data Karakteristik Dasar Pasien	52
Tabel 4.2 Distribusi Riwayat Penyakit Berdasarkan Jenis Kelamin	53
Tabel 4.3 Distribusi Riwayat Penyakit Berdasarkan Usia	53
Tabel 4.4 Distribusi Fraksi Ejeksi Berdasarkan Jenis Kelamin	55
Tabel 4.5 Analisis Deskriptif Fraksi Ejeksi <i>Pre-Post</i> Pengobatan Candesartan...55	
Tabel 4.6 Hasil Uji Normalitas Menggunakan Uji Kolmogorov-Smirnov.....	56
Tabel 4.7 Analisis Bivariat Perbedaan Fraksi Ejeksi Sebelum dan Sesudah Pengobatan Candesartan	57
Tabel 4.8 Sub-analisis Obat Lainnya Terhadap Selisih Fraksi Ejeksi <i>Pre-Post</i> Pengobatan	58
Tabel 4.9 Sub-analisis Kombinasi Candesartan dengan Obat Lainnya Terhadap Selisih Fraksi Ejeksi <i>Pre-Post</i> Pengobatan	59
Tabel 4.10 Uji ANOVA	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Teori Frank-Starling	19
Gambar 2.2 Tahap Perkembangan Gagal Jantung dan Rekomendasi Terapi.....	27
Gambar 2.3 Kerangka Teori.....	37
Gambar 2.4 Kerangka Konsep.....	38
Gambar 3.1 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	46

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyakit yang masih menjadi penyebab utama kematian baik di negara maju maupun negara berkembang (PERKI, 2015). Penyakit kardiovaskuler menyumbang angka kematian sebesar 36,4% dari total kejadian kematian yang terjadi pada semua umur dan jenis kelamin di Indonesia tahun 2017. Angka kematian tersebut diprediksikan akan mengalami peningkatan 1,75% setiap tahun (Ministry, *et al.*, 2019)

Gagal jantung diketahui sebagai tahap akhir dari seluruh penyakit kardiovaskuler dengan prevalensi penyakit yang cukup banyak. Di Amerika, sekitar 5,7 juta penduduk secara klinis menderita gagal jantung. Faktanya, hal tersebut menjadi alasan umum penduduk di Amerika Serikat dengan usia ≥ 65 tahun pergi ke rumah sakit. Lebih dari 650.000 kasus gagal jantung baru terjadi tiap tahun dan angka kejadian ini tetap stabil dalam beberapa dekade (Yancy, *et al.*, 2013).

Menurut data riset kesehatan dasar Indonesia tahun 2018, penyakit jantung di Indonesia memiliki prevalensi sebesar 1,5% (Kemenkes, 2018). Namun, tidak terdapat data secara spesifik dari penyakit jantung yang menunjukkan pada prevalensi gagal jantung. Prevalensi gagal jantung

disebutkan pada data riset kesehatan dasar Indonesia tahun 2013 yang menunjukkan angka sebesar 0,13% atau diperkirakan sebanyak 229.696 orang. Prevalensi penyakit gagal jantung di Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) tahun 2013 sebesar 0,25% atau diperkirakan sebanyak 6.943 jiwa (Kemenkes, 2013). Angka prevalensi gagal jantung DIY tahun 2013 menempati peringkat tertinggi dari seluruh provinsi di Indonesia (Kemenkes, 2013). Jumlah kasus gagal jantung di DIY menurut data rawat inap rumah sakit di Indonesia tahun 2015 kemudian mengalami penurunan menjadi sekitar 1.300 jiwa (Kemenkes, 2017). Pada tahun 2018, prevalensi penyakit jantung kembali meningkat, yaitu kurang lebih sebesar 2% (Kemenkes, 2018). Gagal jantung dapat dikatakan bersifat progresif dan membutuhkan waktu bertahun-tahun untuk berkembang, sehingga prevalensi penderita gagal jantung diperkirakan akan meningkat seiring dengan meningkatnya umur (Yancy, *et al.*, 2013).

Gagal jantung disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler seperti gangguan endokardium, miokardium, perikardium, katup jantung, dan pembuluh darah, serta penyakit metabolisme (Kemp & Conte, 2012). Menurut gambaran data profil kesehatan Daerah Istimewa Yogyakarta tahun 2017, gagal jantung yang sering terjadi di DIY antara lain disebabkan oleh infark miokard sebanyak 2.295 jiwa dengan riwayat sebagai pasien rawat jalan (Dinkes-DIY, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Randolph tahun 2015 memberikan informasi bahwa angka kematian pada penyakit gagal jantung kongestif yang disebabkan oleh infark miokard lebih tinggi

secara signifikan daripada yang disebabkan oleh hipertensi, sebagai faktor predisposisi maupun faktor pemberat terjadinya gagal jantung (Hutahean, 2015).

Pada gagal jantung terjadi disfungsi ventrikel. Jantung dapat mengalami penurunan kontraktilitas dalam memompa darah akibat dilatasi ventrikel dan disertai penurunan fraksi ejeksi sebesar $< 40\%$ (*reduced ejection fraction*), sehingga terjadi disfungsi sistolik ventrikel dan dikenal sebagai gagal jantung sistolik. Namun, ada pula saat dimana jantung mengalami penebalan dan juga kekakuan otot, pengisian ventrikel menjadi terganggu karena hilangnya relaksasi ventrikel yang adekuat. Keadaan tersebut menimbulkan terjadinya disfungsi diastolik ventrikel, dengan fraksi ejeksi $\geq 50\%$ (*preserved ejection fraction*) dan dikenal sebagai gagal jantung diastolik (Ponikowski, *et al.*, 2016). Penilaian fraksi ejeksi digunakan sebagai parameter hemodinamik untuk melihat tingkat keparahan dari gagal jantung serta respon terhadap terapi. Semakin parah suatu keadaan gagal jantung, maka semakin tinggi pula angka mortalitas dan morbiditas pasien (King, *et al.*, 2012).

Angka mortalitas antara gagal jantung sistolik dan diastolik berbeda. Peningkatan angka mortalitas gagal jantung sistolik disebabkan oleh adanya kegagalan pompa jantung. Pada gagal jantung diastolik, angka mortalitas cenderung meningkat akibat dari penyakit non-kardiovaskuler seperti kanker, gagal ginjal kronik stadium akhir, dan stroke (Zafirir, *et al.*, 2011). Meskipun demikian, gagal jantung sistolik memiliki angka mortalitas yang

lebih buruk dibandingkan dengan gagal jantung diastolik (Olofsson & Boman, 2015). Adanya terapi obat dapat meningkatkan prognosis untuk pasien dengan gagal jantung sistolik (LVEF < 40%) berupa penurunan angka mortalitas dan morbiditas (Bolam, *et al.*, 2018).

Pengobatan gagal jantung ditujukan untuk mengurangi angka mortalitas maupun morbiditas, serta pencegahan yang difokuskan pada aspek pengurangan sindrom klinik berupa beban volume berlebih (kongesti) dan memperkuat kontraktilitas dari disfungsi miokard ventrikel (Hardman & E.Limbird, 2012). Menurut *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guideline* tahun 2013, gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik (LVEF < 40%) termasuk dalam kategori stadium C dengan rekomendasi obat rutin dikonsumsi antara lain diuretik, ACE Inhibitor (ACEI) atau *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB), antagonis aldosteron, dan β -Blocker. Ada pula obat yang digunakan dalam keadaan tertentu pada pasien gagal jantung antara lain digoksin dan *Hydralazine-Isosorbide Dinitrate* (H-ISDN) (PERKI, 2015).

Aktivasi dari neurohormonal sebagai mekanisme kompensasi dari patofisiologi gagal jantung, terutama mekanisme sistem renin angiotensin-aldosteron (RAAS) dan sistem saraf simpatik memainkan peran pusat kontrol dalam perkembangan gagal jantung. Rekomendasi terapi golongan ACEI atau ARB digunakan untuk memberikan efek menghambat mekanisme RAAS. Golongan ARB dipertimbangkan untuk pasien yang intoleran terhadap golongan ACEI akibat dari efek samping berupa batuk

(PERKI, 2015). Meskipun demikian, golongan ARB seringkali dikatakan memiliki keberhasilan pengobatan yang serupa tetapi tidak lebih unggul dari ACEI (Popescu & Malik, 2018).

Candesartan merupakan salah satu jenis obat dari golongan ARB. Penelitian dari *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM) menyimpulkan bahwa candesartan dapat mentoleransi efek samping ACEI sebagai obat alternatif dan secara bermakna mengurangi mortalitas dan morbiditas kardiovaskular pada pasien yang sebelumnya pernah menerima ACEI (Granger, *et al.*, 2003). Penggunaan ARB dikatakan memiliki hubungan yang bermakna pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi $\geq 45\%$ dan tidak bermakna pada gagal jantung dengan fraksi ejeksi $< 45\%$ dalam mengurangi angka mortalitas (Zhang, *et al.*, 2011). Namun, penelitian lain oleh Peh, *et al.* (2012) pada gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun (LVEF $< 40\%$) menunjukkan bahwa diantara obat golongan ARB, candesartan lebih unggul dibandingkan dengan losartan dan valsartan terkait dengan penurunan risiko rawat inap ulang dan angka mortalitas paling rendah. Penurunan angka mortalitas dari gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik (LVEF $< 40\%$) kemungkinan dapat dipengaruhi oleh adanya peningkatan dari fraksi ejeksi yang kemudian akan menyebabkan adanya perbaikan fungsi pompa jantung, sehingga dapat kembali bekerja optimal untuk memompa darah ke seluruh tubuh.

Candesartan merupakan obat yang paling sering digunakan di antara obat golongan ARB. Penelitian yang dilakukan pada salah satu rumah sakit di Surakarta menunjukkan bahwa candesartan merupakan penggunaan obat ARB terbanyak, yaitu sebesar 12,47% atau sekitar 52 dari 135 pasien (Marwati, 2018). Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta merupakan rumah sakit tipe B yang cukup banyak dikunjungi oleh pasien dari semua kalangan. Pada Poli Kardiovaskuler, jumlah penderita gagal jantung cukup banyak ditangani oleh dokter spesialis jantung dan pembuluh darah. Sebagian besar pasien menggunakan candesartan sebagai obat alternatif saat melakukan rawat jalan karena bantaknya keluhan batuk dari penggunaan obat ACEI. Pemberian candesartan harapannya memiliki efek dan hasil akhir pengobatan yang menguntungkan bagi pasien. Sejauh ini belum ada yang melakukan penelitian lebih lanjut yang melihat seberapa besar pengaruh dari obat candesartan bagi pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik (LVEF < 40%) terhadap perubahan fraksi ejeksi. Oleh karena itu, dengan memperhatikan adanya latar belakang di atas, akan menjadi dasar dari dilakukannya penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah candesartan dapat memperbaiki fraksi ejeksi pada pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik.

1.3 Pertanyaan Penelitian

Apakah candesartan berpengaruh secara bermakna terhadap perbaikan fraksi ejeksi pada pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik di RS Bethesda Yogyakarta?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk melihat efektivitas candesartan pada pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik.

1.4.2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui gambaran dari fraksi ejeksi pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik yang menerima candesartan.
- b. Mengetahui pengaruh dari candesartan dalam memperbaiki fraksi ejeksi dilihat berdasarkan sebelum dan sesudah menerima pengobatan selama 3-30 bulan pada pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Pasien

Penelitian diharapkan dapat membantu dalam memberikan gambaran dari manfaat candesartan terhadap perbaikan fungsi jantung kepada pasien gagal jantung penurunan fungsi sistolik.

1.5.2 Bagi Institusi Rumah Sakit

Penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai dasar pertimbangan pemilihan pengobatan yang ditujukan kepada pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik sehingga pasien dapat tertangani dengan baik.

1.5.3 Bagi Peneliti

Penelitian dapat berguna dalam menambah pengetahuan mengenai keberhasilan pengobatan candesartan pada pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik, serta menjadi patokan untuk melakukan penelitian selanjutnya.

1.6 Keaslian Penelitian

Belum ada penelitian yang menjelaskan mengenai pengaruh dari candesartan terhadap perbaikan fraksi ejeksi pada pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik yang dilihat melalui ekokardiografi dilakukan di RS Bethesda Yogyakarta. Tabel 1.1 menunjukkan penelitian terdahulu dengan judul mengenai candesartan yang mendukung serta mengarah pada penelitian ini sebagai bentuk dari bukti keaslian penelitian.

Tabel 1.1. Keaslian Penelitian

No	Peneliti dan Judul Penelitian	Metode Penelitian	Sampel	Hasil
1	Karmila, <i>et al.</i> (2019) Gambaran Penggunaan Obat Angiotensin II Receptor Blockers Pada Pasien Gagal Jantung Rawat Inap di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Kota Pontianak	<i>Cross sectional</i>	28 pasien dari 241 pasien gagal jantung tahun 2016 yang memenuhi kriteria inklusi.	Penggunaan ARB bervariasi. antara lain Valsartan (60%), Telmisartan (39,28%), Kandesartan (10,71%), Irbesartan (3,57%), dan kombinasi Telmisartan+Valsartan (3,57%) dengan dampak penurunan TDS/TDD secara berturut-turut sebesar 9/9 mmHg, 10/16 mmHg, 44/20 mmHg, 30/30 mmHg, dan 10/10 mmHg. Hasil ini menunjukkan pula bahwa kandesartan memberikan penurunan tekanan darah yang lebih efektif sehingga dapat dijadikan alternatif yang aman serta efektif untuk pasien intoleran ACE-inhibitor.
2	Dewi, <i>et al.</i> (2016) <i>Analysis Of Change In NT-proBNP After Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) Therapy In Patient With Heart Failure</i>	Prospektif	14 dari 16 pasien gagal jantung yang menggunakan terapi ARBs.	Terapi ARBs dapat mengubah NT-proBNP secara signifikan setelah dua bulan terapi, yaitu 7 pasien mengalami penurunan NT-proBNP > 25%

- | | | | |
|---|--------------|---|---|
| <p>3 Desai, <i>et al.</i> (2012)</p> <p><i>Comparative Effectiveness of Individual Angiotensin Receptor Blockers on Risk Mortality in Patients With Chronic Heart Failure</i></p> | Retrospektif | <p>1536 dari 31123 pasien gagal jantung yang menggunakan ARB dan telah dilakukan pemilihan kriteria inklusi dan eksklusi.</p> | <p>Efektivitas terapi ARB dalam menurunkan mortalitas tidak berbeda dengan praktik klinis lain.</p> |
| <p>4 Peh, <i>et al.</i> (2012)</p> <p><i>Differential Outcomes in Chronic Heart Failure Treated With The Angiotensin Receptor Blockers Candesartan, Valsartan, and Losartan</i></p> | Retrospektif | <p>90 dari 547 pasien yang dengan LVEF $\leq 40\%$ mendapatkan ARBs</p> | <p>Candesartan memiliki hasil mortalitas kematian dalam 1 tahun terendah yaitu 5,4% dan nilai kembali lagi untuk berobat terendah yaitu 35,7%. Candesartan lebih unggul dari ARB lain bila digunakan untuk gagal jantung.</p> |
-

Beberapa penelitian sebelumnya yang telah meneliti candesartan dengan melihat hasil akhirnya yang diukur dari tekanan darah, NT-proBNP, angka mortalitas dan morbiditas, dan angka rawat inap ulang oleh pasien gagal jantung. Pada penelitian yang akan dilakukan oleh peneliti kali ini akan melihat hasil akhir yang diukur dari fraksi ejeksi melalui ekokardiografi.

Candesartan yang diteliti sebelumnya dibandingkan dengan sesama jenis obat golongan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARBs) maupun dengan golongan lain seperti ACE-Inhibitor untuk melihat jenis obat mana yang memiliki efek yang lebih baik dan menguntungkan bagi pasien. Berbeda dengan penelitian ini, akan diikutsertakan obat-obatan tambahan anti gagal jantung sebagai kombinasi yang akan ikut diteliti keberadaannya untuk melihat peran pengobatan mana yang sebenarnya mempengaruhi fraksi ejeksi pada pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Candesartan meningkatkan fraksi ejeksi secara bermakna pada pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik.

5.2 Saran

5.2.1. Bagi tenaga medis di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta

1. Tenaga medis diharapkan dapat melanjutkan penggunaan candesartan dengan tetap melakukan evaluasi efek samping dari pengobatan.
2. Tenaga medis mampu melakukan evaluasi pengobatan secara teratur, seperti ekokardiografi, sehingga perubahan fraksi ejeksi dapat dikontrol dan tenaga medis dapat menyepakati strategi pengobatan yang tepat sasaran dengan pasien.

5.2.2. Bagi peneliti selanjutnya

1. Peneliti selanjutnya diharapkan dapat menggunakan metode penelitian yang berbeda, seperti kohort prospektif atau *pre-post* eksperimental menggunakan data primer, sehingga peneliti

dapat menentukan dengan pasti dan membuat jangka waktu evaluasi ekokardiografi pasien gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik menjadi seragam.

2. Peneliti selanjutnya diharapkan dapat meneliti obat tambahan lain yang sebagian besar digunakan oleh pasien gagal jantung dengan kemungkinan dapat mempengaruhi perbaikan fraksi ejeksi, seperti anti-platelet dan nitrat; serta meneliti sub-analisis faktor lain, seperti usia dan jenis kelamin.
3. Peneliti selanjutnya dapat meneliti terkait pengaruh dari candesartan berdasarkan pada penyebab gagal jantung tertentu.

© UKDW

DAFTAR PUSTAKA

- Aimo, A., Vergaro, G., Barison, A., Maffei, S., Borelli, C., Morrone, D., *et al.* 2018. Sex-related Differences in Chronic Heart Failure. *International Journal of Cardiology*, Volume 25, pp. 145-151.
- Anter, E., Jessup, M., and Callans, D. J. 2009. Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation AHA Journal*, Volume 119, pp. 2516-2525.
- Asif Husain, M. S. A., Mitra, M., and Bhasin, P. S. 2011. A Review on Candesartan: Pharmacological and Pharmaceutical Profile. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, Volume 1, pp. 12-17.
- Bangsawan, M., and Purbianto. 2013. Faktor Resiko Yang Mempercepat Terjadinya Komplikasi Gagal Jantung Pada Klien Hipertensi. *Jurnal Keperawatan*, Oktober, Volume IX, pp. 145-150.
- Barrios, V., Escobar, C., and Calderon, A. 2007. Candesartan: from left ventricular hypertrophy to heart failure, a global approach. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, Volume 5, pp. 825-834.
- Bolam, H., Morton, G., and Kalra, P. R. 2018. Drug Therapies in Chronic Heart Failure: a Focus on Reduced Ejection Fraction. *Clinical Medicine*, 18(2), pp. 138-145.
- Casu, G., and Merella, P. 2015. Diuretic Therapy in Heart Failure – Current Approaches. *European Cardiology*, 10(1), pp. 42-47.
- Catena, C., Colussi, G., Brosolo, G., Iogna-Prat, L., and Sechi, L.A. 2012. Aldosterone and Aldosterone Antagonists in Cardiac Disease: What is Known, What is New. *American Journal of Cardiovascular Disease*, 2(1), pp. 50-57.

- CDC. 2017. *National Diabetes Statistics Report 2017: Estimates of Diabetes and its Burden in the United States*, Atlanta: CDC.
- Chan, A. K., Sanderson, J.E., Wang, T., Lam, W., Yip, G., Wang, M., *et al.* 2007. Aldosterone Receptor Antagonism Induces Reverse Remodeling When Added to Angiotensin Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 50, pp. 591-596.
- Damman, K., Tang, W. H. W., Felker, M., Lassus, J., Zannad, F., Krum, H., *et al.* 2014. Current Evidence on Treatment of Patients With Chronic Systolic Heart Failure and Renal Insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 63, pp. 853-871.
- Daniati and Erawati. 2018. Hubungan Tekanan Darah Dengan Kadar Kolesterol LDL (Low Density Lipoprotein) Pada Penderita Penyakit Jantung Koroner di RSUP Dr.M.Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Perintis*, 5(2), pp. 153-158.
- Desai, R. J., Ashton, C.M., Deswal, A., Morgan, R.O., Mehta, H.B., Chen, H., *et al.* 2012. Comparative effectiveness of individual angiotensin receptor blockers on risk of mortality in patients with chronic heart failure. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, Volume 21, pp. 233-240.
- Dewan, P., Rørth, R., Jhund, P.S., Shen, L., Raparelli, V., Petrie, M.C., *et al.* 2019. Differential Impact of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction on Men and Women. *Journal of American College of Cardiology*, Volume 73, pp. 30-40.
- Dewi, I. K., Aminuddin, M., and Zulkarnain, B. S. 2016. Analysis Of Change In NT-proBNP After Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) Therapy In Patient With Heart Failure. *Folia Medica Indonesiana*, Volume 52, pp. 305-309.

- Dézsi, C. A., and Szentes, V. 2017. The Real Role of β -Blockers in Daily Cardiovascular Therapy. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 17(5), pp. 361-373.
- Dinkes-DIY. 2017. *Profil Kesehatan Provinsi Di Yogyakarta*, Yogyakarta: Dinas Kesehatan Daerah Istimewa Yogyakarta.
- Dorland, 2010. *Kamus Kedokteran Dorland*. 31 ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Dunlay, S. M., Givertz, M.M., Aguilar, D., Allen, L.A., Chan, M., Desai, A.S., *et al.* 2019. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure, A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure*, Volume 25, pp. 584-619.
- Dunlay, S.M., Weston, S.A., Jacobsen, S.J., and Roger, V.L. 2009. Risk Factors for Heart Failure: A Population-Based Case-Control Study. *American Journal of Medicine* 122(11):1023-1028.
- Ferri, F. F., 2019. *Ferri's Clinical Advisor 2020, 1st Edition*. 1 ed. Philadelphia: Elsevier.
- Feryadi, R., Sulastri, D., and Kadri, H. 2014. Hubungan Kadar Profil Lipid dengan Kejadian Hipertensi pada Masyarakat Etnik Minangkabau di Kota Padang Tahun 2012. *Jurnal Kesehatan Andalas*, Volume 3, pp. 206-211.
- Firdiansyah, M. H. 2014. Hubungan Antara Rasio Kadar Kolesterol Total Terhadap High-Density Lipoprotein (HDL) dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner di RSUD Moewardi. *Skripsi*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Garg, R., Aggarwal, S., Kumar, R., and Sharma, G. 2015. Association of atherosclerosis with dyslipidemia and co-morbid conditions: A descriptive study. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 6(1), pp. 163-168.

- Gold. Standard. 2019. *Drug Monograph: Candesartan*. [Online] Available at: https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-2240?scrollTo=%23Indications [Accessed 12 Desember 2019].
- Granger, C. B., McMurray, J.J.V., Yusuf, S., Held, P., Michelson, E.L., Olofsson, B., *et al.* 2003. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet*, Volume 362, pp. 772-776.
- Groote, P. d., Fertin, M., Pentiah, A.D., Goéminne, C., Lamblin, N., and Bauters, C. 2014. Long-Term Functional and Clinical Follow-Up of Patients With Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction After β -Blocker Therapy. *Circulation Heart Failure*, Volume 7, pp. 434-439.
- Gunawan, S. G. 2017. *Farmakologi dan Terapi*. 6 ed. Jakarta: FK UI.
- Hardman, J. G., and E.Limbird, L. 2012. *Goodman & Gilman: Dasar Farmakologi Terapi*. 10 ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Harigustian, Y., Dewi, A., and Khoiriyati, A. 2016. Gambaran Karakteristik Pasien Gagal Jantung Usia 45-65 Tahun di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Gamping Sleman. *Indonesian Journal of Nursing Practices*, Volume 1, pp. 55-60.
- Hutahean, R. S. P. 2015. *Perbandingan Angka Kematian Penyakit Gagal Jantung Kongestif yang Disebabkan oleh Hipertensi dan Infark Miokardium*. Yogyakarta: Universitas Kristen Duta Wacana.
- Kemenkes. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Kemenkes. 2017. *Profil Penyakit Tidak Menular Tahun 2016*, Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

- Kemenkes. 2018. *Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018*, Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kemp, C. D., and Conte, J. V. 2012. The Pathophysiology of Heart Failure. *Cardiovascular Pathology*, Volume 21, pp. 365-371.
- KG,B., and AN,M. 2019. *Candesartan*. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519501/#!po=17.5000> [Accessed 8 Oktober 2019].
- Kikuchi, K., Tancharoen, S., Ito, T., Yamashita, Y.M., Miura, N., Kawahara, K., *et al.* 2013. Potential of The Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) Telmisartan, Irbesartan, and Candesartan for Inhibiting the HMGB1/RAGE Axis in Prevention and Acute Treatment of Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, Volume 14, pp. 18899-18924.
- King, M., Kingery, J., and Casey, B. 2012. Diagnosis and Evaluation of Heart Failure. *Am Fam Physician*, Volume 85, pp. 1161-1168.
- Konstam, M. A., Kramer, D.G., Patel, A.R., Maron, M.S., and Udelson, J.E. 2011. Left Ventricular Remodeling in Heart Failure. *Journal of American College Cardiology*, Volume 4, pp. 98-108.
- Kumar, A., Aronow, W.S., Vadnerkar, A., Sivan, K., and Mittal, S. 2009. Effects of Increased Dose of Diuretics on Symptoms, Weight, 6-Minute Walk Distance, and Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in 51 Patients With Symptomatic Heart Failure Caused by Reduced Left Ventricular Eje. *American Journal of Therapeutics*, Volume 16, pp. 5-7.
- Lenarda, A. D., Sabbadini, G., Pinamonti, B., and Sinagra, G. 2000. Echocardiographic Follow-Up of Patients With Heart Failure. Which Parameters Should Be Measured? How Often?. *Ital Heart J Suppl*, 1(11), pp. 1404-1410.

- Lilly, L. S. 2011. *Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty*. 5th Edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Liu, X., Yu, H., Pei, J., Chu, J., Pu, J., and Zhang, S. 2014. Clinical Characteristics and Long-term Prognosis in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in China. *Heart, Lung and Circulation*, Volume 23, pp. 818-826.
- Lupón, J., Díez-López, C., Antonio, M., Domingo, M., Zamora, E., Moliner, P., *et al.* 2017. Recovered Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Outcomes: a prospective study. *European Journal of Heart Failure*, Volume 19, pp. 1615-1623.
- Maestre, A., Gil, V., Gallego, J., Aznar, J., Mora, A., and Martín-Hidalgo, A. 2009. Diagnostic accuracy of clinical criteria for identifying systolic and diastolic heart failure: cross-sectional study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, Volume 15, pp. 55-61.
- Magyar, K. Gal, R., Riba, A., Habon, T., Halmosi, R., and Toth, K. 2015. From Hypertension to Heart Failure. *World Journal of Hypertension*, 5(2), pp. 85-92.
- Mann, D. L. 2019. Management of Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. In: *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition*. Philadelphia: Elsevier, pp. 490-522.
- Ma'rufi, R., and Rosita, L.. 2014. Hubungan Dislipidemia dan Kejadian Penyakit Jantung Koroner. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 6(1), pp. 47-53.
- Marwati, D. 2018. Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien Gagal Jantung Rawat Inap di Rumah Sakit "X" Tahun 2016. *Publikasi Ilmiah*. Surakarta : Universitas Muhammadiyah Surakarta.

- Matsuo, Y., Kasama, S., Toyama, T., Funada, R., Takama, N., Koitabashi, N., *et al.* 2016. Comparative effects of long-acting and short-acting loop diuretics on cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Open Heart*, 3(1), pp. 1-9.
- Maurer, M. S., Sackner-Bemstein, J.D., Rumbarger, L.E., Yushak, M., King, D.L., & Burkhoff, D. 2009. Mechanisms Underlying Improvements in Ejection Fraction With Carvedilol in Heart Failure. *Circulation Heart Failure*, Volume 2, pp. 189-196.
- Meredith, P. A. Östergren, J., Anand, I., Puu, M., Solomon, S.D., Michelson, E.L., *et al.* 2008. Clinical Outcomes According to Baseline Blood Pressure in Patients With a Low Ejection Fraction in the CHARM (Candesartan in Heart failure: Assesment of Reduction in Mortality and morbidity) Program. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 52, pp. 2000-2007.
- Messerli, F. H., Rimoldi, S. F., and Bangalore, S. 2017. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *Journal of American Collage of Cardiology*, 5(8), pp. 543-551.
- Ministry. of. Health., National. Population. a. P. B., and Statistics. I., 2019. *Indonesia Demographic and Health Survey*. United States: ICF International.
- Miura, M., Sugimura, K., Sakata, Y., Miyata, S., Tadaki, S., Yamauchi, T., *et al.* 2016. Prognostic Impact of Loop Diuretics in Patients With Chronic Heart Failure-Effect of Addition of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor and β -Blockers. *Circulation Journal*, 80:1396-1403.
- Mori, T., Hayashi, T., Sohmiya, K., Okuda, N., Shimomura, H., Ohkita, M., *et al.* 2005. Mechanisms of Combined Treatment With Celiprolol and

- Candesartan for Ventricular Remodeling in Experimental Heart Failure. *Circ J*, Volume 69, pp. 596-602.
- Oh, G. C., and Cho, H.-J. 2020. Blood pressure and heart failure. *Clinical Hypertension*, 26(1), pp. 1-8.
- Ohishi, M. 2018. *Hypertension with Diabetes Melitus: Physiology and Pathology*, Japan: Springer Nature.
- Ohkuma, T., Komorita, Y., Peters, S. A., and Woodward, M. 2019. Diabetes as a Risk Factor for Heart Failure in Women and Men: a Systematic Review and Meta-Analysis of 47 Cohorts Including 12 Million Individuals. *Diabetologia*, Volume 62, pp. 1550-1560.
- Olofsson, M., and Boman, K. 2015. Impact on Mortality of Systolic and/or Diastolic Heart Failure in The Elderly—10 Years of Follow-up. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*, 6(1), pp. 20-26.
- Peh, L., Ong, K. X., and Yeo, P. S. D. 2012. *Differential Outcomes in Chronic Heart Failure Treated With The Angiotensin Receptor Blockers Candesartan, Valsartan, and Losartan*. Singapore, The 16th Annual Scientific Meeting.
- PERKI. 2015. *Buku Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung*. 1 ed. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular.
- Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., Bueno, H., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., *et al.* 2016. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, Volume 37, pp. 2129-2200.
- Popescu, W. M., and Malik, A. 2018. Heart Failure and Cardiomyopathies. In: *Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease 7th Edition*. Philadelphia, PA: Elsevier.

- Rampengan, S. H. 2014. *Peran Terkini Beta-Bloker Pada Pengobatan Kardiovaskular*. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
- Rogers, J. G., and O'Connor, C. M. 2019. Heart Failure: Pathophysiology And Diagnosis. In: *Goldman-Cecil Medicine 25th Edition*. Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Romiti, G. F., Recchia, F., Zito, A., Visioli, G., Basili, S., and Raparelli, V. 2020. Sex and Gender-Related Issues in Heart Failure. *Heart Failure Clinical*, Volume 16, pp. 121-130.
- Savarese, G., Vedin, O., D'Amario, D., Uijl, A., Dahlström, U., Rosano, G., *et al.* 2019. Prevalence and Prognostic Implications of Longitudinal Ejection Fraction Change in Heart Failure. *Journal of American College of Cardiology*, Volume 7, pp. 306-317.
- Schofield, J. D., Liu, Y., Rao-Balakrishna, P., Malik, R.A., and Soran, H. 2016. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Ther*, Volume 7, pp. 203-219.
- Sherwood, L., 2016. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Edisi 8 ed. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- Struthers, A. D., and Unger, T. 2011. Physiology of Aldosterone and Pharmacology of Aldosterone Blocker. *European Heart Journal Supplements*, Volume 13, pp. B27-B30.
- Sugumar, H., Nanayakkara, S., Prabhu, S., Voskoboinik, A., Kaye, D.M., Ling, L., *et al.* 2019. Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: Dangerous Interactions. *Cardiology Clinics*, 37(2), pp. 131-138.
- Tadic, M., and Cuspidi, C. 2015. Type 2 Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: From Mechanism to Clinical Practice. *Archives of Cardiovascular Disease*, Volume 108, pp. 269-276.

- Tambuwun, C. F., Panda, A. L., and Rampengan, S. H. 2016. Gambaran Pasien Gagal Jantung dengan Penyakit Hipertensi yang Menjalani Rawat Inap di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode September – November 2016. *Jurnal e-Clinic*, 4(2).
- Velagaleti, R. S., Massaro, J., Vasan, R.S., Robins, S.J., Kannel, W.B., & Levy, D. 2009. Relations of Lipid Concentrations to Heart Failure Incidence: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 120(23), pp. 2345-2351.
- Victe, D. C., and Ariwibowo, D. D. 2018. Perbedaan Rerata Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri Pasca Intervensi Koroner Perkutan di RSUD Cengkareng Periode 2011-2014. *Tarumanegara Medical Journal*, Volume 1, pp. 62-66.
- Vizzardi, E., D'Aloia, A., Giubbini, R., Bordonali, T., Bugatti, S., Pezzali, N., *et al.* 2010. Effect of Spironolactone on Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes in Patients With Class I or II Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, Volume 106, pp. 1292-1296.
- Wongcharoen, W., and Chen, S.-A. 2012. The Pathophysiology of Atrial Fibrillation in Heart Failure. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, Volume 3, pp. 865-869.
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, Jr, D.E., Drazner, M.H., *et al.* 2013. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*, 15 October, 62(0735-1097), pp. 1496-1539.
- Yeantesa, P., and Karani, Y. 2018. Etiologi dan Patofisiologi Kardiomiopati Dilatasi. *Jurnal Kesehatan Andalas*, Volume 7, pp. 135-143.
- Zhang, Y., Fonarow, G.C., Sanders, P.W., Farahmand, F., Allman, R.M., Aban, I.B., *et al.* 2011. A Propensity-Matched Study of the Comparative Effectiveness of Angiotensin Receptor Blockers Versus Angiotensin-

Converting Enzyme Inhibitors in Heart Failure Patients Age >65 Years.
Am J Cardiol, Volume 108, pp. 1443-1448.

©UKDW