

TARGET MOLEKULER DALAM FARMAKOTERAPI GAGAL JANTUNG: IMPLIKASI TERHADAP PERKEMBANGAN TERAPI MODERN

Rieka Nurul Dwi Anggraeni^{1*}, Andi Ameilia Sari Riandika¹

¹Jurusan Kimia, Universitas Negeri Makassar, Indonesia

ARTICLE INFORMATION

Received: 02 Januari 2026
Accpeted: 04 Februari 2026
Published: 25 Februari 2026

KEYWORD

Gagal jantung; target molekuler; farmakoterapi; ARNI; Inhibitor SGLT2

Heart failure; molecular targets; pharmacotherapy; ARNI; SGLT2 inhibitors

CORRESPONDING AUTHOR

Nama : Rieka Nurul Dwi Anggraeni
Address: Kota Makassar, Indonesia
E-mail : rieka.nurul.dwi@unm.ac.id
No. Tlp : +6282337357966

ABSTRACT

Gagal jantung merupakan sindrom klinis kompleks yang melibatkan perubahan hemodinamik, seluler, dan molekuler, serta menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas global. Perkembangan farmakoterapi modern menunjukkan pergeseran paradigma dari terapi simptomatik menuju terapi berbasis target molekuler. Artikel ini bertujuan untuk mengulas target molekuler utama dalam farmakoterapi gagal jantung dan implikasinya terhadap pengembangan terapi modern. Metode yang digunakan adalah tinjauan literatur naratif dengan analisis publikasi ilmiah dari tahun 2016–2026 melalui basis data PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Hasil kajian menunjukkan bahwa jalur molekuler utama yang menjadi target terapi meliputi sistem renin–angiotensin–aldosterone (RAAS), sistem saraf simpatis, jalur natriuretic peptide, transporter glukosa SGLT2, serta jalur inflamasi dan fibrosis miokard. Terapi modern seperti ARNI dan inhibitor SGLT2 menunjukkan efek kardioprotektif melalui mekanisme pleiotropik, sementara biomarker molekuler dan farmakogenomik mendukung pendekatan precision medicine. Kesimpulannya, integrasi target molekuler dalam farmakoterapi gagal jantung memberikan peluang pengembangan terapi yang lebih efektif dan individualisasi terapi berbasis karakteristik molekuler pasien.

Heart failure is a complex clinical syndrome involving hemodynamic, cellular, and molecular alterations and remains a major cause of global morbidity and mortality. Recent advances in pharmacotherapy have shifted the paradigm from symptomatic treatment toward molecular target–based therapy. This article aims to review major molecular targets in heart failure pharmacotherapy and their implications for modern therapeutic development. A narrative literature review was conducted using scientific publications from 2016–2026 retrieved from PubMed, Scopus, and Google Scholar databases. The results indicate that key molecular pathways targeted in heart failure therapy include the renin–angiotensin–aldosterone system, sympathetic nervous system, natriuretic peptide pathway, SGLT2 transporter, and inflammatory and fibrotic pathways. Modern therapies such as ARNI and SGLT2 inhibitors demonstrate cardioprotective effects through pleiotropic mechanisms, while molecular biomarkers and pharmacogenomics support the implementation of precision medicine. In conclusion, integrating molecular targets into heart failure pharmacotherapy provides opportunities for more effective and personalized therapeutic strategies.

PENDAHULUAN

Gagal jantung (heart failure, HF) adalah kondisi klinis kompleks yang terjadi ketika fungsi pompa jantung tidak mampu memenuhi kebutuhan metabolik jaringan tubuh. Penyakit ini menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas global, dengan prevalensi yang terus meningkat seiring bertambahnya usia populasi dan tingginya insidensi penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, dan kardiomiopati (Heidenreich et al., 2022; Virani et al., 2021). Di negara berkembang, termasuk Indonesia, gagal jantung memberikan beban klinis dan ekonomi yang signifikan melalui peningkatan angka rawat inap, penggunaan obat jangka panjang, serta penurunan kualitas hidup pasien (Heidenreich et al., 2022; Tsao et al., 2023).

Gagal jantung diklasifikasikan berdasarkan fraksi ejeksi menjadi HF_rEF, HF_{mr}EF, dan HF_{pf}EF, yang mencerminkan heterogenitas patofisiologi dan respons terapi (Bozkurt et al., 2021; Murphy et al., 2020). Profil risiko gagal jantung dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor hemodinamik, neurohormonal, dan metabolik, yang mendukung pendekatan terapi berbasis mekanisme molekuler (Greene et al., 2020). Secara patofisiologis, gagal jantung tidak hanya merupakan gangguan hemodinamik, tetapi juga melibatkan perubahan struktural, seluler, dan molekuler pada miokardium. Aktivasi sistem neurohormonal seperti renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) dan sistem saraf simpatis berperan penting dalam proses remodeling jantung, yang ditandai oleh hipertrofi miokard, fibrosis, dan apoptosis sel kardiomyosit (Braunwald, 2021; Wilk et al., 2025; Zannad et al., 2022). Selain itu, stres oksidatif, inflamasi kronis, serta disfungsi metabolik turut berkontribusi terhadap progresivitas penyakit dan kegagalan fungsi pompa jantung (Mann & Bristow, 2021; Sharma et al., 2021; Wilk et al., 2025). Pemahaman terhadap mekanisme molekuler ini menjadi dasar penting dalam pengembangan strategi farmakoterapi yang lebih efektif dan terarah.

Pedoman ESC dan AHA merekomendasikan pendekatan terapi bertahap berbasis bukti klinis untuk meningkatkan outcome pasien gagal jantung (Heidenreich et al., 2022; Ponikowski et al., 2016). Perkembangan terapi farmakologis gagal jantung dalam beberapa dekade terakhir menunjukkan pergeseran paradigma dari pendekatan simptomatik menuju terapi berbasis target molekuler. Obat-obatan seperti angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, angiotensin receptor blocker (ARB), beta blocker, mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), angiotensin receptor neprilysin inhibitors (ARNI), serta sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor telah terbukti memberikan manfaat klinis melalui modulasi jalur molekuler spesifik yang terlibat dalam patogenesis gagal jantung (Heidenreich et al., 2022; McDonagh et al., 2021; Packer et al., 2020). Pendekatan ini menunjukkan adanya kemajuan dalam pemahaman mekanisme patofisiologi gagal jantung dan membuka peluang pengembangan terapi yang disesuaikan dengan karakteristik individual pasien.

Selain terapi konvensional, perkembangan ilmu farmakogenomik dan *precision medicine* membuka peluang untuk individualisasi terapi berdasarkan karakteristik genetik dan molekuler pasien. Identifikasi biomarker molekuler, variasi genetik, serta pendekatan multi-omics (genomik, proteomik, dan metabolomik) diharapkan dapat meningkatkan efektivitas terapi serta mengurangi kejadian efek samping obat (Cappola & Margulies, 2022; Shah et al., 2021; Tica et al., 2025). Dengan demikian, integrasi konsep target molekuler dalam farmakoterapi gagal jantung menjadi aspek penting dalam pengembangan terapi modern yang lebih personal dan berbasis bukti ilmiah.

Berdasarkan latar belakang tersebut, artikel ini bertujuan mengulas berbagai target molekuler yang terlibat dalam patogenesis gagal jantung serta implikasinya terhadap pengembangan terapi farmakologis modern. Pemahaman mengenai target molekuler diharapkan dapat memberikan wawasan bagi tenaga kesehatan, khususnya farmasis, dalam mengoptimalkan penggunaan obat serta mendukung implementasi terapi berbasis *precision medicine* pada pasien gagal jantung.

METODE

Artikel ini disusun menggunakan pendekatan tinjauan literatur naratif dengan mengkaji publikasi ilmiah yang membahas target molekuler dalam farmakoterapi gagal jantung. Pencarian literatur dilakukan melalui basis data PubMed, Scopus, dan Google Scholar menggunakan kata kunci *heart failure*, *molecular targets*, *pharmacotherapy*, dan *precision medicine*. Rentang tahun publikasi ditetapkan antara 2016–2026 untuk menangkap perkembangan terapi modern gagal jantung, khususnya setelah diperkenalkannya terapi berbasis target molekuler seperti ARNI dan inhibitor SGLT2.

Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian asli, artikel ulasan, dan pedoman klinis internasional yang relevan dengan mekanisme molekuler dan farmakoterapi gagal jantung, tersedia dalam teks lengkap, serta dipublikasikan dalam jurnal bereputasi. Artikel dikecualikan apabila tidak secara langsung membahas target molekuler, hanya berfokus pada aspek non-farmakologis, atau memiliki keterbatasan metodologis yang signifikan. Literatur terpilih kemudian dianalisis secara kualitatif dan disintesis untuk memberikan gambaran komprehensif mengenai target molekuler dan implikasinya terhadap terapi modern gagal jantung.

HASIL & PEMBAHASAN

Sebagian besar literatur yang dianalisis dalam kajian ini berasal dari publikasi lima tahun terakhir, terutama pedoman klinis dan artikel ulasan yang mencerminkan perkembangan terkini dalam

farmakoterapi gagal jantung. Pendekatan ini dilakukan untuk memastikan bahwa pembahasan mencerminkan bukti ilmiah terbaru, khususnya terkait terapi berbasis target molekuler dan konsep precision medicine yang terus berkembang.

Berdasarkan analisis literatur yang terpilih, beberapa jalur molekuler utama teridentifikasi sebagai target farmakoterapi gagal jantung, termasuk sistem renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), sistem saraf simpatis, transporter glukosa SGLT2, serta jalur inflamasi dan fibrosis miokard. Ringkasan target molekuler dan kelas obat yang terkait disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Target Molekuler Utama dalam Farmakoterapi Gagal Jantung

Jalur Molekuler	Target Spesifik	Kelas Obat	Efek Farmakologis
RAAS	ACE, AT1 receptor, aldosterone receptor	ACE inhibitor, ARB, MRA	Menurunkan vasokonstriksi dan remodeling
Sistem simpatis	β 1-adrenergic receptor	Beta-blocker	Mengurangi toksisitas katekolamin
Natriuretic Peptide	Neprilysin	ARNI	Meningkatkan natriuresis dan vasodilatasi
Metabolik	SGLT2	SGLT2 inhibitor	Efek kardioprotektif dan diuretik
Fibrosis	TGF- β , MMP	Antifibrotik (eksperimental)	Menghambat remodeling
Biomarker	BNP, NT-proBNP	Diagnostik & prognostik	Monitoring terapi

Sumber: Cappola & Margulies, 2022; Heidenreich et al., 2022; McDonagh et al., 2021

Tabel 1 menunjukkan bahwa sebagian besar terapi gagal jantung modern menargetkan jalur neurohormonal dan metabolik. Jalur RAAS dan sistem simpatis merupakan target terapi klasik dengan bukti klinis kuat, sedangkan jalur metabolik SGLT2 mencerminkan pergeseran paradigma menuju terapi berbasis metabolisme sel miokard. Temuan ini menunjukkan bahwa pengelolaan gagal jantung saat ini tidak hanya berfokus pada hemodinamika, tetapi juga pada modulasi molekuler multi-jalur.

Secara sintesis, temuan dari berbagai studi menunjukkan bahwa efektivitas terapi gagal jantung tidak hanya ditentukan oleh kemampuan obat dalam memperbaiki parameter hemodinamik, tetapi juga oleh sejauh mana terapi tersebut mampu memodulasi jalur molekuler yang terlibat dalam progresivitas penyakit. Studi-studi yang menargetkan sistem RAAS dan sistem saraf simpatis secara konsisten melaporkan penurunan mortalitas dan morbiditas, yang memperkuat peran jalur neurohormonal sebagai fondasi terapi gagal jantung (Heidenreich et al., 2022; McDonagh et al., 2021). Sebaliknya, terapi yang menargetkan jalur metabolik dan natriuretic peptide, seperti ARNI dan inhibitor SGLT2, menunjukkan manfaat tambahan yang tidak sepenuhnya dapat dijelaskan oleh efek hemodinamik semata, mengindikasikan adanya mekanisme pleiotropik yang berkontribusi terhadap perbaikan luaran klinis.

Target Molekuler Sistem Renin–Angiotensin–Aldosterone (RAAS)

Sistem RAAS merupakan salah satu jalur molekuler utama yang berperan dalam patogenesis gagal jantung melalui vasokonstriksi, retensi cairan, dan remodeling miokard. Aktivasi kronis RAAS menyebabkan hipertrofi miokard dan fibrosis interstisial, yang berkontribusi terhadap penurunan fungsi sistolik dan diastolik jantung (Heidenreich et al., 2022; McDonagh et al., 2021). Terapi yang menargetkan jalur ini, seperti angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor), angiotensin receptor blocker (ARB), dan mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), telah terbukti menurunkan mortalitas dan morbiditas pada pasien gagal jantung dalam berbagai uji klinis (McDonagh et al., 2021; Zannad et al., 2022).

Target Molekuler Sistem Saraf Simpatik

Aktivasi sistem saraf simpatis merupakan respons kompensasi awal pada gagal jantung, namun aktivasi kronisnya bersifat kardiotoxik dan mempercepat remodeling ventrikel. Reseptor beta-adrenergik, khususnya beta-1, menjadi target molekuler utama terapi beta blocker. Studi klinis dan meta-analisis dalam dekade terakhir menunjukkan bahwa beta blocker menurunkan mortalitas, memperbaiki fraksi ejeksi, dan mengurangi risiko rawat inap pada pasien gagal jantung (Heidenreich et al., 2022; McDonagh et al., 2021).

Jalur Natriuretic Peptide dan Neprilysin

Jalur natriuretic peptide berperan dalam homeostasis cairan dan tekanan darah melalui efek vasodilatasi dan natriuresis. Enzim neprilysin menginaktivasi natriuretic peptide, sehingga menjadi target molekuler penting. Kombinasi angiotensin receptor–neprilysin inhibitor (ARNI) seperti sacubitril/valsartan menunjukkan superioritas dibandingkan ACE inhibitor dalam menurunkan mortalitas kardiovaskular dan rawat inap akibat gagal jantung pada berbagai studi sejak 2016 (Heidenreich et al., 2022; McDonagh et al., 2021).

Jika dibandingkan dengan ACE inhibitor konvensional, ARNI menunjukkan efektivitas yang lebih unggul dalam menurunkan mortalitas kardiovaskular dan angka rawat inap, sebagaimana dilaporkan secara konsisten dalam studi dan pedoman klinis terbaru (Heidenreich et al., 2022; McDonagh et al., 2021). Perbedaan efektivitas ini dapat dijelaskan melalui mekanisme ganda ARNI, yaitu penghambatan RAAS sekaligus peningkatan aktivitas natriuretic peptide, yang secara simultan menekan remodeling miokard dan memperbaiki keseimbangan cairan. Temuan ini memperkuat argumen bahwa pendekatan multi-jalur memberikan keuntungan terapeutik dibandingkan strategi yang hanya menargetkan satu jalur molekuler.

Target Molekuler Metabolik: Inhibitor SGLT2

Inhibitor sodium–glucose cotransporter-2 (SGLT2) awalnya dikembangkan sebagai obat antidiabetes, namun penelitian sejak 2017 hingga 2026 menunjukkan manfaat kardioprotektif yang signifikan pada pasien gagal jantung dengan dan tanpa diabetes. Mekanisme molekuler yang diusulkan meliputi perbaikan metabolisme miokard, pengurangan inflamasi dan stres oksidatif, serta efek diuretik osmotik yang mengurangi preload dan afterload jantung (Heidenreich et al., 2022; Packer et al., 2020). Berbeda dengan terapi neurohormonal klasik, inhibitor SGLT2 menunjukkan efektivitas yang relatif konsisten pada pasien gagal jantung dengan maupun tanpa diabetes, yang menandakan bahwa manfaat klinisnya tidak bergantung pada kontrol glikemik semata (Packer et al., 2020; Zannad et al., 2022). Perbedaan ini menegaskan bahwa modulasi metabolisme miokard, inflamasi, dan stres oksidatif merupakan determinan penting dalam progresivitas gagal jantung. Dengan demikian, inhibitor SGLT2 dapat dipandang sebagai terapi komplementer yang memperluas spektrum target molekuler dibandingkan terapi konvensional yang berfokus pada neurohormonal.

Target Molekuler Remodeling dan Fibrosis

Remodeling miokard dan fibrosis merupakan proses kunci dalam progresivitas gagal jantung. Jalur transforming growth factor- β (TGF- β), matrix metalloproteinase (MMP), dan sinyal fibroblas telah diidentifikasi sebagai target molekuler potensial. Terapi antifibrotik dan modulasi jalur sinyal seluler saat ini masih dalam tahap penelitian translasi, namun menunjukkan potensi sebagai terapi masa depan (Cappola & Margulies, 2022).

Selain terapi konvensional berbasis neurohormonal, terapi modern gagal jantung menunjukkan pendekatan berbasis mekanisme molekuler yang lebih luas, termasuk modulasi metabolisme miokard dan jalur natriuretic peptide. Ringkasan mekanisme molekuler terapi modern dan implikasi klinisnya disajikan pada Tabel 2 (Heidenreich et al., 2022; Packer et al., 2020).

Tabel 2. Mekanisme Molekuler dan Implikasi Klinis Terapi Modern

Terapi Modern	Mekanisme Molekuler	Implikasi Klinis
ARNI	Inhibisi neprilysin + blokade AT1	Penurunan mortalitas dan rawat inap
SGLT2 inhibitor	Modifikasi metabolisme miokard & diuresis osmotik	Efek proteksi jantung independen diabetes
Beta-blocker	Antagonisme β -adrenergik	Perbaikan fraksi ejeksi
MRA	Inhibisi reseptor aldosterone	Reduksi fibrosis miokard
Precision medicine	Farmakogenomik & biomarker	Terapi individualisasi

Sumber: Heidenreich et al., 2022; Packer et al., 2020

Tabel 2 mengilustrasikan mekanisme molekuler terapi modern dan implikasi klinisnya. ARNI dan SGLT2 inhibitor menunjukkan manfaat klinis yang signifikan melalui mekanisme pleiotropik, yang mengindikasikan potensi terapi disease-modifying dibandingkan terapi simptomatik konvensional.

Biomarker dan Farmakogenomik dalam Precision Medicine

Perkembangan biomarker molekuler seperti B-type natriuretic peptide (BNP) dan NT-proBNP telah membantu dalam diagnosis dan pemantauan terapi gagal jantung. Selain itu, studi farmakogenomik sejak 2016 mengidentifikasi variasi genetik pada reseptor beta-adrenergik dan gen ACE yang dapat memengaruhi respons terapi. Pendekatan precision medicine yang mengintegrasikan data genetik dan biomarker molekuler berpotensi meningkatkan efektivitas dan keamanan terapi farmakologis pada pasien gagal jantung (Cappola & Margulies, 2022; Heidenreich et al., 2022).

Biomarker molekuler memiliki peran penting dalam diagnosis, stratifikasi risiko, dan monitoring terapi gagal jantung. Biomarker klasik seperti BNP dan NT-proBNP telah digunakan secara luas, sementara biomarker baru seperti galectin-3 dan ST2 memberikan informasi prognostik tambahan (Cappola & Margulies, 2022; Tsao et al., 2023). Ringkasan biomarker molekuler pada gagal jantung disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Biomarker Molekuler pada Gagal Jantung

Biomarker	Fungsi Klinis	Keterangan
BNP	Diagnosis & prognosis	Meningkat pada overload ventrikel
NT-proBNP	Monitoring terapi	Lebih stabil secara biologis
Troponin	Kerusakan miokard	Prognostik mortalitas
Galectin-3	Fibrosis	Prediktor remodeling
ST2	Inflamasi & stres jantung	Prediktor risiko rawat inap

Sumber: Cappola & Margulies, 2022; Tsao et al., 2023

Tabel 3 menunjukkan bahwa biomarker gagal jantung mencerminkan berbagai proses patofisiologis, termasuk *overload* ventrikel, kerusakan miokard, inflamasi, dan fibrosis. Penggunaan kombinasi biomarker multimodal berpotensi meningkatkan akurasi diagnosis dan prediksi prognosis dibandingkan penggunaan biomarker tunggal. Temuan ini mendukung penerapan pendekatan precision medicine dalam manajemen gagal jantung.

Arah Masa Depan Terapi Modern

Arah pengembangan terapi gagal jantung di masa depan diperkirakan akan semakin berfokus pada pendekatan berbasis target molekuler yang spesifik dan terintegrasi. Kajian ini menunjukkan bahwa pemahaman jalur molekuler utama, seperti sistem renin-angiotensin-aldosterone, jalur natriuretic peptide, metabolisme miokard, serta mekanisme inflamasi dan fibrosis, membuka peluang bagi penelitian lanjutan untuk mengidentifikasi target terapeutik baru yang lebih selektif dan berpotensi bersifat *disease-modifying* (Cappola & Margulies, 2022; Wilk et al., 2025). Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengintegrasikan pendekatan multi-omics, termasuk genomik, proteomik, dan metabolomik, guna menghubungkan profil molekuler pasien dengan respons terhadap terapi farmakologis secara lebih presisi (Shah et al., 2021; Tica et al., 2025).

Selain implikasi bagi penelitian dasar dan translasi, pendekatan berbasis target molekuler juga memiliki potensi penerapan yang luas dalam praktik klinik dan bidang kefarmasian. Pemanfaatan biomarker molekuler seperti BNP, NT-proBNP, galectin-3, dan ST2, serta informasi farmakogenomik, dapat membantu tenaga kesehatan dalam pemilihan obat, penyesuaian dosis, dan pemantauan respons terapi secara individual, sehingga berpotensi meningkatkan luaran klinis dan mengurangi risiko efek samping (Cappola & Margulies, 2022; Tsao et al., 2023). Pendekatan ini sejalan dengan konsep *precision medicine* yang semakin direkomendasikan dalam manajemen gagal jantung modern (Heidenreich et al., 2022).

Di bidang pengembangan obat, pemahaman mekanisme molekuler gagal jantung dapat menjadi dasar bagi desain terapi kombinasi yang lebih rasional serta pengembangan terapi inovatif, termasuk terapi berbasis RNA dan modulasi jalur sinyal seluler (Poller et al., 2020). Dengan demikian, penelitian di masa depan diharapkan tidak hanya berkontribusi pada pengembangan terapi farmakologis baru, tetapi juga memperkuat implementasi terapi yang lebih individual, efektif, dan berkelanjutan dalam pengelolaan gagal jantung.

Secara keseluruhan, sintesis antar studi menunjukkan bahwa terapi gagal jantung yang paling efektif adalah terapi yang mampu menargetkan berbagai jalur patofisiologis secara simultan. Perbedaan luaran klinis antar kelas obat mencerminkan kompleksitas mekanisme molekuler gagal jantung, sehingga pendekatan terapi berbasis multi-target menjadi lebih relevan dibandingkan strategi monoterapi. Temuan ini mendukung pergeseran paradigma dari terapi simptomatik menuju terapi berbasis mekanisme molekuler yang terintegrasi.

KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan literatur, dapat disimpulkan bahwa gagal jantung merupakan penyakit kompleks yang melibatkan berbagai jalur molekuler, termasuk sistem renin–angiotensin–aldosterone, sistem saraf simpatis, jalur natriuretic peptide, transporter SGLT2, serta jalur inflamasi dan fibrosis miokard. Terapi farmakologis modern telah berkembang dari pendekatan simptomatik menjadi terapi berbasis mekanisme molekuler, dengan obat-obatan seperti ACE inhibitor, ARB, beta-blocker, MRA, ARNI, dan inhibitor SGLT2 yang terbukti memberikan manfaat klinis signifikan. Selain itu, biomarker molekuler dan pendekatan farmakogenomik berpotensi mendukung penerapan *precision medicine* dalam manajemen gagal jantung. Meskipun demikian, tinjauan ini memiliki keterbatasan karena menggunakan pendekatan naratif tanpa analisis kuantitatif dan tidak melibatkan data klinis primer, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut berbasis studi eksperimental dan uji klinis untuk mengonfirmasi efektivitas target molekuler baru dalam terapi gagal jantung. Meskipun demikian, keterbatasan kajian ini mencakup ketergantungan pada literatur yang tersedia dan pendekatan naratif tanpa analisis kuantitatif, sehingga interpretasi hasil sangat bergantung pada kualitas dan kebaruan publikasi yang digunakan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Jurusan Kimia, Universitas Negeri Makassar, atas dukungan akademik dan fasilitas yang diberikan selama penyusunan artikel ini. Penulis juga menyampaikan apresiasi kepada para peneliti dan institusi yang karyanya menjadi sumber referensi dalam tinjauan literatur ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Bozkurt, B., Coats, A. J. S., & Tsutsui, H. (2021). Universal definition and classification of heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 27(4), 387–413. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>
- Braunwald, E. (2021). Heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(14), 1785–1795. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.010>
- Cappola, T. P., & Margulies, K. B. (2022). Genetics and genomics of heart failure. *Circulation Research*, 130(11), 1728–1750. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.320581>
- Greene, S. J., Fonarow, G. C., & Butler, J. (2020). Risk profiles in heart failure: Implications for prognosis and management. *Circulation*, 141(17), 1366–1379. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040601>
- Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. *Circulation*, 145(18), e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
- Johnson, K. W., Torres Soto, J., Glicksberg, B. S., Shameer, K., Miotto, R., Ali, M., Ashley, E., &

- Dudley, J. T. (2018). Artificial intelligence in cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(23), 2668–2679. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.521>
- Krittanawong, C., Johnson, K. W., Rosenson, R. S., Wang, Z., Aydar, M., & Bangalore, S. (2019). Deep learning for cardiovascular medicine. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(25), 3158–3172. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.017>
- Mann, D. L., & Bristow, M. R. (2021). Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation*, 143(15), 1463–1475.
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., ... Zamorano, J. L. (2021). 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 42(36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Murphy, S. P., Ibrahim, N. E., & Januzzi, J. L. (2020). Heart failure with reduced ejection fraction: A review. *JAMA*, 324(5), 488–504. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>
- Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D. J., Chopra, V., Zannad, F. (2020). Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., & Rutten, F. H. (2016). 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37(27), 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Poller, W., Dimmeler, S., & Buzás, E. I. (2020). RNA-based therapeutics in cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 17(9), 493–507. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0351-9>
- Shah, S. J., Katz, D. H., Selvaraj, S., Burke, M. A., Yancy, C. W., Gheorghiade, M., & Margulies, K. B. (2021). Precision medicine for heart failure: Current and future perspectives. *JACC: Heart Failure*, 9(4), 246–260. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.11.010>
- Sharma, A., Zhao, X., Hammill, B. G., Hernandez, A. F., & Peterson, E. D. (2021). Trends in heart failure outcomes and therapies. *Journal of the American Heart Association*, 10(5), e019233.
- Tica, O., Antonescu, C., & Popescu, B. A. (2025). Pharmacogenomics in heart failure therapy. *The Pharmacogenomics Journal*, 25(2), 123–135.
- Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Alonso, A., Beaton, A. Z., Bittencourt, M. S., Boehme, A. K., Buxton, A. E., Carson, A. P., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Eze-Nliam, C., Ferguson, J. F., Generoso, G., Ho, J. E., Kalani, R., Khan, S. S., Kissela, B. M., ... Virani, S. S. (2023). Heart disease and stroke statistics—2023 update. *Circulation*, 147(8), e93–e621. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
- Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Cheng, S., Delling, F. N., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Ferguson, J. F., Gupta, D. K., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Lee, C. D., Lewis, T. T., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2021). Heart disease and stroke statistics—2021 update. *Circulation*, 143(8), e254–e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>

Wilk, J. B., Larson, M. G., Vasan, R. S., & Levy, D. (2025). Genetic determinants and molecular pathways in heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 22(1), 45–60.

Zannad, F., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., & Packer, M. (2022). SGLT2 inhibitors in heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 19(3), 173–186. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00637-3>