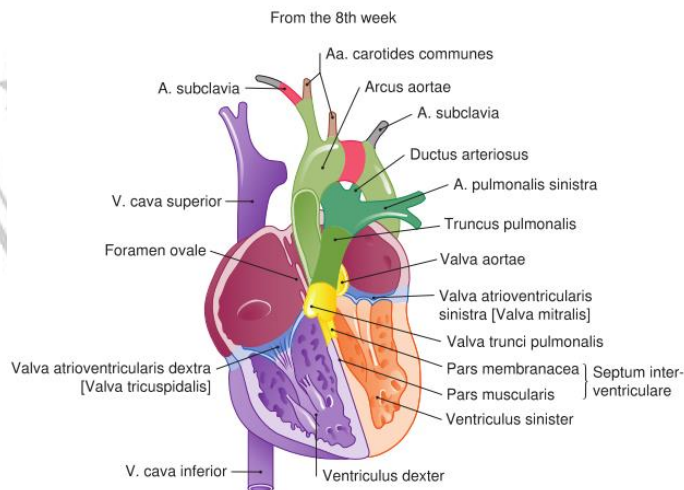


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

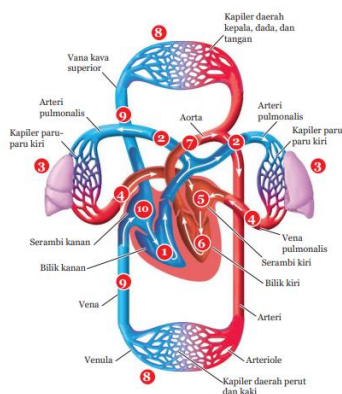
2.1 Anatomi dan Fisiologi Jantung

Jantung merupakan organ vital tubuh yang berfungsi untuk memompa darah menuju seluruh bagian dari tubuh dengan tujuan mendistribusikan oksigen serta nutrien yang dibutuhkan sel untuk kelangsungan hidupnya. Letak jantung adalah di rongga dada, yang dilapisi dengan sebuah membran pelindung atau yang dikenal dengan membran perikardium. Dinding pada jantung sendiri tersusun dari epikardium kemudian miokardium serta endokardium. Jantung memiliki ruang yang terbagi menjadi empat, ruangan tersebut merupakan dua ruang dengan dinding tipis dibagian atas yang disebut atrium. Sedangkan dua ruang lainnya yang berdinding tebal dan terletak dibawah adalah ventrikel. Antar ruang tersebut duhubungkan dengan katup – katup. Ventrikel kanan dan atrium kanan dihubungkan oleh katup trikuspidalis. Pada atrium kiri dan ventrikel kiri katup yang menghubungkan adalah katup bikuspidalis. Selain itu terdapat katup pulmonal dimana katup ini terletak antara arteri pulmonal dengan ventrikel kanan. Sedangkan diantara ventrikel kiri dan arteri kiri terdapat katup aorta. (Whitaker, 2018). Struktur anatomi dari jantung dengan lengkap terlihat pada gambar berikut:



Gambar 2.1 Anatomi Jantung (Paulsen, 2019).

Suatu sistem yang mendistribusikan nutrisi dan oksigen ke seluruh bagian tubuh adalah sistem peredaran darah atau sistem kardiovaskular. Jantung dan pembuluh darah yang ada di seluruh bagian tubuh merupakan bagian dari berjalannya sistem ini. Pada sistem ini arteri memiliki peran untuk membawa darah yang berasal dari jantung. Sedangkan vena berperan membawa darah untuk kembali menuju jantung.



Gambar 2. 2 Sistem peredaran darah (Zubaidah. Siti et al., 2017)

Pada mulanya terjadi sirkulasi sistemik, dimana ventrikel kiri akan memompa darah yang banyak mengandung oksigen menuju aorta. Kemudian darah dialirkan menuju arteri yang lebih kecil untuk masuk ke dalam jaringan kapiler. Pada jaringan kapiler darah menurunkan oksigen yang dikandungnya beserta nutrisi serta zat penting yang lain. Selain menurunkan hal tersebut darah juga mengambil karbondioksida serta produk limbah di jaringan kapiler. Darah sekarang dalam kondisi kurang akan oksigen dikumpulkan di pembuluh darah vena cava dan dialirkan menuju atrium kanan, kemudian masuk ke dalam ventrikel kanan.

Dimulailah sirkulasi pulmonal, dimana ventrikel kanan akan memompa darah yang kurang akan oksigen menuju ke arteri pulmonalis, yang bercabang menjadi arteri serta jaringan kapiler yang semakin kecil. Kapiler membentuk sebuah jaringan halus yang terletak disekitar vesikel paru atau yang disebut dengan alveolus (kantung udara seperti gelembung kecil). Pada alveolus inilah karbondioksida akan dilepas oleh darah ke udara yang ada di dalam vesikel paru dan oksigen segar akan masuk ke dalam aliran darah. Ketika seorang menghembuskan napas, karbondioksida akan secara langsung meninggalkan tubuh. Darah dengan kandungan banyak oksigen dialirkan melalui vena pulmonal

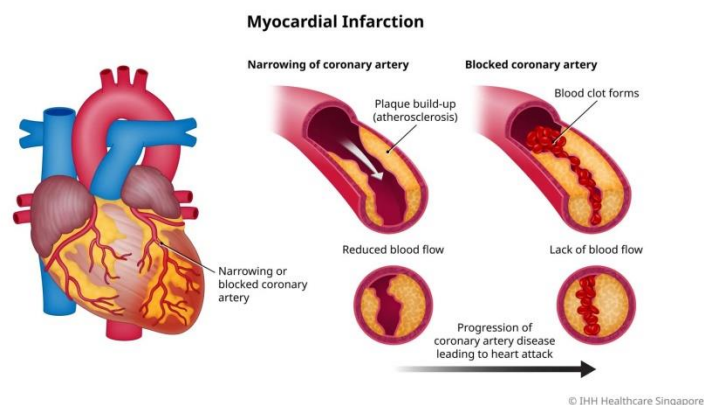
dan atrium kiri menuju ventrikel kiri. Detak jantung selanjutnya akan memulai siklus sistemik yang baru.

2.2 Tinjauan Infark Miokard akut

2.1.1 Definisi Infark Miokard akut

Infark miokard akut (IMA) merupakan suatu kondisi dimana aliran darah ke jantung tidak mencukupi sehingga tidak dapat memenuhi kebutuhan oksigen. Hal ini dikarenakan penyempitan arteri koroner yang disebabkan oleh aterosklerosis atau penyumbatan arteri oleh emboli atau thrombus. Infark miokard akut merupakan penyebab utama kematian di Indonesia jika dibandingkan dengan penyakit jantung lainnya. (Amrullah et al., 2022).

Infark miokard akut diklasifikasikan sebagai infark miokard elevasi ST (STEMI) atau infark miokard non-ST elevasi (NSTEMI), yang didefinisikan sebagai nekrosis miokard dalam situasi klinis yang konsisten dengan iskemia miokard akut. Thrombus koroner oklusif atau hampir oklusif di lokasi plak aterosklerotik yang terkikis atau pecah merupakan salah satu penyebab infark miokard akut. Kondisi pada infark miokard akut dapat mengakibatkan hilangnya miokardium, terjadinya disfungsi ventrikel sistolik dan diastolik persisten dan dapat meningkatkan kepekaan pada aritmia (Brown, 2019).



Gambar 2.3 Infark Miokard (Anonim, 2022)

Infark miokard akut (IMA) lebih jarang terjadi pada orang dewasa muda (≤ 45 tahun) dibandingkan pada individu yang lebih tua (>45 tahun) karena hanya terjadi pada 2% hingga 6% pada populasi yang lebih muda. Dalam beberapa tahun terakhir, tingkat IMA pada usia dewasa muda sudah mulai meningkat. Studi

menunjukkan bahwa pasien IMA muda berbeda dari pasien IMA yang lebih tua dalam beberapa hal, termasuk faktor risiko, karakteristik klinis, karakteristik angiografi koroner dan prognosis. Pasien IMA muda memiliki karakteristik klinis dan patofisiologi yang berbeda jika dibandingkan dengan pasien yang lebih tua. Beberapa studi melaporkan bahwa merokok, diabetes melitus, riwayat penyakit jantung koroner dalam keluarga, hipertensi, hiperlipidemia, dan obesitas berkontribusi pada serangkaian faktor risiko utama untuk IMA pada pasien muda (Lei & Bin, 2019).

2.1.2 Klasifikasi Infark Miokard akut

Infark miokard dibedakan menjadi beberapa tipe yang didasarkan pada perbedaan klinis, patologis serta prognostik yang diajukan. Klasifikasi ini dimaksudkan untuk menentukan strategi terapeutik, yang diharapkan berbeda, misalnya, antara infark miokard spontan dan infark miokard sekunder akibat peningkatan kebutuhan oksigen miokard atau vasospasme koroner (Morrow, 2017).

1) Tipe 1 (Infark Miokard Spontan)

Tipe 1 infark miokard merupakan tipe terkait dengan aterosklerotik mencakup ruptur plak, *fissuring*, ulserasi, erosi atau diseksi, yang berakibat thrombus koroner disatu ataupun lebih arteri koroner. Hal ini menyebabkan turunnya aliran darah miokard atau emboli trombotik distal dengan nekrosis miokard berikutnya. Mikroemboli trombotik distal juga diklasifikasikan sebagai MI tipe 1. Tipe 1 MI adalah paradigma klasik sindrom koroner akut.

2) Tipe 2 (Infark miokard sekunder akibat ketidakseimbangan iskemik)

Tipe 2 infark miokard diartikan sebagai infark miokard yang terjadinya adalah akibat dari ketidakseimbangan diantara pasokan serta kebutuhan oksigen pada miokard, hal ini terjadi oleh karena keadaan yang bukan CAD (*Coronary Artery Disease*). Contohnya termasuk infark miokard dengan adanya hipertensi yang tidak terkontrol, peningkatan detak jantung yang disebabkan oleh aritmia, atau anemia berat, termasuk juga gagal napas, bradikardia, dan hipotensi. Infark miokard tipe 2 juga meliputi berkurangnya pasokan oksigen darah miokard, hasil dari vasospasme koroner, disfungsi endotel, maupun emboli koroner, dan iskemia di pasien

dengan keadaan membutuhkan oksigen yang ekstrem dengan tidak disertai kelainan koroner yang tanpa diketahui.

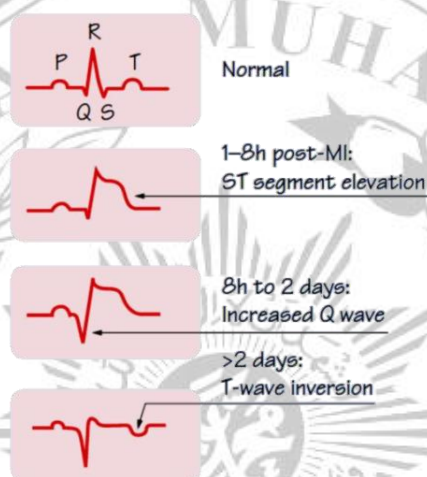
- 3) Tipe 3 (Infark miokard yang menyebabkan kematian jantung)
Kematian jantung dengan gejala sugestif iskemia miokard dan dugaan terjadinya perubahan EKG iskemik baru atau LBBB (*Left bundle branch block*) baru. Tetapi, kematian terjadi sebelum sampel darah dapat diperoleh serta sebelum biomarker jantung dapat meningkat.
- 4) Tipe 4a (Infark miokard terkait intervensi koroner perkutan / PCI)
Infark miokard tipe 4a merupakan infark miokard yang berhubungan dengan intervensi koroner perkutan. Memiliki gejala dan perubahan EKG yang sama seperti tipe 1. Angiografi koroner akan menunjukkan penyumbatan baru yang berhubungan dengan komplikasi prosedural.
- 5) Tipe 4b (Infark miokard terkait thrombosis stent)
Infark miokard tipe 4b merupakan infark miokard yang disebabkan karena stent yang ditanamkan selama intervensi perkutan kemudian terhambat karena pembentukan thrombosis di dalamnya. Dideteksi dengan angiografi koroner atau dengan naik turunnya nilai biomarker jantung.
- 6) Tipe 5 (Infark miokard terkait CABG)
Cedera atau infark miokard periproedural dapat terjadi selama pencangkokan bypass arteri koroner (CABG).

Selain itu, Infark miokard akut juga dibedakan menjadi dua kategori selain tipe diatas, dengan berdasar perolehan dari anamnesis, pemeriksaan fisik, elektrokardiogram (EKG) serta biomarker jantung terhadap infark miokard : *Non-ST-segment Elevation Miocardial Infarction* (NSTEMI) dan *ST-segment Elevation Miocardial Infarction* (STEMI). Perbedaan dari dua kategori tersebut dapat dilihat melalui pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) dengan perubahan yang terjadi pada segmen ST (Abhimantra et al., 2022).

- 1) *ST-segment elevation myocardial infarction* (STEMI)

Infark miokard kategori ini merupakan kejadian dimana terjadinya cedera atau nekrosis miokard akibat iskemia miokard transmural. (Bahrudin & Rifqi, 2022). Adanya elevasi segmen ST pada EKG dapat digunakan untuk mengidentifikasi infark miokard akut elevasi ST (STEMI), yaitu

infark miokard yang disebabkan obstruksi total arteri koroner. Hal ini mengakibatkan daerah infark yang lebih luas menutupi seluruh ketebalan miokardium. Pada infark miokard dengan elevasi segmen ST terjadi evolusi atau perubahan EKG yang menandakan perjalanan dan onset terjadinya infark. Tanpa intervensi terapi, EKG biasanya berevolusi, yang diawali dari gelombang T hiperakut, elevasi segmen ST, kemudian gelombang Q patologis, inversi gelombang T, serta yang terakhir adalah normalisasi segmen ST. Selain menyebabkan kerusakan sel miokard, efek yang ditimbulkan oleh infark juga berdampak pada sistem konduksi jantung.



Gambar 2.4 Evolusi perubahan EKG (Aaronson et al., 2013)

2) *Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI).*

Istilah “infark miokard akut non-ST elevasi (NSTEMI)” mengacu pada infark miokard di mana arteri koroner tersumbat sebagian tanpa menutupi seluruh ketebalan miokardium. Hal ini dapat diketahui dengan tanpa adanya segmen ST elevasi pada EKG.

Infark miokard non ST – elevasi (NSTEMI) sering terjadi akibat ruptur atau erosi plak aterosklerotik yang tidak stabil. Keadaan ini dapat diidentifikasi dengan ketidaksesuaian pada suplai oksigen serta kebutuhan oksigen di miokard. Kejadian ini merupakan mekanisme yang umum terjadi dengan turunnya pasokan oksigen di miokardium.

2.1.3 Etiologi Infark Miokard Akut

Terjadinya infark miokard akut akibat adanya oklusi pada satu atau sejumlah arteri koroner yang bertugas menyuplai jantung. Terhambatnya

pengaliran darah secara mendadak tersebut umumnya terjadi karena ruptur plak, erosi, fisura atau diseksi arteri koroner pemicu tersumbatnya thrombus. Infark miokard tipe 1 disebabkan oleh cedera miokard aterotrombotik koroner akut dengan ruptur plak. Sebagian besar pasien dengan infark miokard elevasi segmen ST (STEMI) dan infark miokard non-elevasi segmen ST (NSTEMI) termasuk dalam kategori ini. Infark miokard tipe 2 adalah jenis MI yang paling umum ditemui di mana ada ketidaksesuaian penyaluran suplai darah yang mengakibatkan iskemia miokard.

Ketidaksesuaian ini dapat disebabkan oleh beberapa alasan termasuk, namun tidak terbatas, pada adanya obstruksi koroner stabil yang menetap, takikardia, hipoksia atau stres. Etiologi potensial lainnya termasuk vasospasme koroner, embolus koroner, dan diseksi arteri koroner spontan. Pasien dengan kematian jantung mendadak yang meninggal sebelum peningkatan troponin termasuk ke dalam Tipe 3 MI. Tipe 4 dan 5 MI terkait dengan prosedur revaskularisasi koroner contohnya adalah cangkok bypass arteri koroner ataupun intervensi koroner perkutan (Bahrudin & Rifqi, 2022).

1) **Meningkatnya Kebutuhan Oksigen Tubuh**

Arteri koroner pada jantung yang sehat secara konstan memasok oksigen miokard selama kegiatan yang dilakukan normal. Jika kebutuhan oksigen miokard meningkat, aliran arteri koroner akan mengikutinya. Pasokan oksigen di miokard dipengaruhi oleh aliran arteri koroner serta kandungan oksigen pada darah arteri. Jika pasien tidak menderita anemia atau penyakit paru – paru, aliran oksigen biasanya akan lebih stabil karena kadar hemoglobin dan oksigenasi sistemik menentukan kadar oksigen dalam darah. Aliran koroner akan secara dinamis menyesuaikan pasokan oksigen dengan kebutuhan oksigen sel jika terjadi ketidakteraturan (Satoto, 2014). Suplai oksigen dari jantung juga mengalami peningkatan karena tingginya tekanan darah apabila terjadi dalam waktu yang lama (Amrullah et al., 2022).

2) **Berkurangnya Suplai Oksigen ke Miokard**

Penyebab kematian sel sel pada jantung adalah terjadinya ketidaksesuaian antara suplai oksigen dengan kebutuhan oksigen sehingga

terjadi infark miokard akut. Gangguan oksigenasi dapat terjadi oleh hal – hal seperti : gangguan yang terjadi di darah menyebabkan turunnya pasokan oksigen menuju miokard, pembuluh darah serta perubahan sirkulasi, maupun naiknya permintaan oksigen oleh tubuh diakibatkan aktifitas yang berlebih pada penderita penyakit jantung atau kelainan lainnya. Spasme, sumbatan pada arteri koroner, sirkulasi kolateral pada jantung dan emboli yang bersarang pada arteri koroner adalah penyebab umum dari gangguan tersebut (Sofiah & Roswah, 2022). Aliran oksigen ke seluruh tubuh dapat terganggu ketika penyumbatan arteri koroner semakin meluas. Pemompaan jantung yang tidak efektif dapat mengakibatkan penurunan pengiriman oksigen pada pasien infark miokard, sementara pada saat yang sama, semakin banyak sel yang membutuhkan oksigen. Jaringan miokard akan mati ketika pasokan oksigen jantung terbatas. Hal ini mendorong jantung untuk terlibat dalam metabolisme anaerobik sehingga dapat terus mensuplai tubuh dengan oksigen dan mempertahankan perfusi jaringan (Agustina et al., 2023).

3) **Aterosklerosis**

Diketahui berdasarkan penelitian terdahulu menjelaskan bahwa iskemik miokard pada penyakit arteri koroner disebabkan oleh plak aterosklerosis, dimana mempersempit lumen pembuluh darah sehingga membatasi suplai darah. Bagaimanapun penelitian terbaru, menunjukkan bahwa penurunan aliran darah disebabkan oleh kontriksi pembuluh darah persisten yang bersamaan dan tonus vaskular yang tidak normal. Keadaan ini mengakibatkan kegagalan sel endotel oleh aterosklerosis. Mekanisme cairan dan anatomi vaskular berhubungan dengan keadaan hemodinamik yang menyebabkan stenosis arteri koroner dan aterosklerosis (Satoto, 2014).

2.1.4 Faktor Risiko Infark Miokard Akut

Banyaknya angka kejadian dan kematian infark miokard tidak lain disebabkan oleh beberapa faktor risiko, ketepatan dan kecepatan diagnosis serta tatalaksana yang dilakukan dokter (Putra et al., 2017). Berdasarkan penelitian epidemiologi, diketahui bahwa sejumlah faktor risiko seperti riwayat keluarga, usia, jenis kelamin, hiperlipidemia, merokok, diabetes melitus, obesitas, riwayat

hipertensi, stress dan kurang aktifitas fisik, dapat meningkatkan risiko seseorang untuk mengalami infark miokard. Seseorang lebih mungkin mengalami infark miokard jika mereka memiliki faktor risiko yang lebih tinggi (Astuti & Maulani, 2018).

2.2.4.1 Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi

1. Aktivitas Fisik

Beberapa faktor risiko jantung seperti infark miokard lebih banyak pada orang yang tidak aktif. Aktifitas fisik mampu menekan 20% hingga 30% pada jantung koroner. Tetapi, penelitian telah memperlihatkan mengenai tidak semua ragam aktifitas fisik berefek pada risiko penyakit kardiovaskular. Seperti berjalan, menaiki tangga dan bersepeda dapat memberikan perlindungan terhadap penyakit kardiovaskular. Namun, aktifitas fisik lainnya seperti aktifitas rumah tangga yang intensif, kemungkinan tidak memberikan perlindungan terhadap penyakit kardiovaskular (Khadse et al., 2020).

2. Merokok

Infark miokard, kematian jantung mendadak, dan aterosklerosis dini semuanya berkorelasi kuat dengan merokok. Terdapat banyak proses yang rumit tentang bagaimana merokok dapat meningkatkan risiko infark miokard. Merokok dapat menurunkan kolesterol HDL serum dan meningkatkan kadar kolesterol LDL dan trigliserida sehubungan dengan aterosclerosis. Asap yang dihasilkan oleh rokok juga menaikkan kerusakan pada radikal bebas LDL, sehingga di dalam dinding arteri terjadi akumulasi kolesterol LDL yang teroksidasi. Merokok juga berkontribusi terhadap inflamasi pembuluh darah. Sifat aterosklerosis dapat diketahui berdasar kandungan protein C-reaktif serum yang tinggi untuk perokok daripada yang tidak merokok. Merokok dapat meningkatkan detak jantung dan tekanan darah sistolik dengan merangsang sistem saraf pusat simpatik (SNS) karena kandungan nikotin dalam rokok. Ketika permintaan darah meningkat, peningkatan aktifitas SNS juga menghasilkan vasokonstriksi arteri koroner, yang menurunkan aliran darah miokard (Rathore, 2018).

3. Konsumsi alkohol

Dalam jangka panjang mengkonsumsi alkohol secara teratur mampu menaikkan variabilitas jantung. Seperti yang diulas oleh McKee dan Britton serta beberapa sumber, mengenai kemungkinan mekanisme dampak akut pesta alkohol pada kondisi PJK (Rathore, 2018). Termasuk : (i) Pesta minuman keras dapat meningkatkan lipoprotein densitas rendah, yang pada gilirannya berhubungan pada morbiditas serta mortalitas kardiovaskular, (ii) Pesta minuman keras dihubungkan dengan meningkatnya risiko trombosis, setelah berhentinya konsumsi berat pada alkohol. (iii) Pesta minuman keras kemungkinan mempengaruhi berubahnya histologis di miokardium serta sistem konduksi konsumen, dan menurunkan batasan pada fibrilasi ventrikel (Rathore, 2018).

4. Dislipidemia

Dislipidemia adalah faktor risiko utama penyakit kardiovaskular. Naiknya partikel LDL dan naiknya kadar trigliserida padat adalah faktor risiko yang menjadi sumber terjadinya infark miokard. Studi Framingham menunjukkan hubungan antara dislipidemia dan penyakit arteri koroner. Faktor risiko aterosklerosis koroner meliputi kadar kolesterol total yang tinggi, kadar HDL yang rendah dan kadar LDL yang tinggi. Risiko infark mikard dapat diturunkan dengan mengatasi dislipidemia. (Khadse et al., 2020).

5. Diabetes melitus

Diabetes melitus tipe 2 merupakan kondisi yang kronis saat tubuh pasien tidak mampu produksi insulin yang cukup serta insulin tidak digunakan dengan efektif. Hal ini dikarenakan beberapa faktor risiko diantaranya adalah keturunan serta gaya hidup atau lingkungan. Karena diabetes melitus tipe 2 memiliki beberapa indikator kesamaan risiko pada penyakit arteri koroner (CAD), yaitu umur, tekanan darah tinggi, kelebihan berat badan, dislipidemia, kegiatan fisik serta stress. Sehingga meningkatnya prevalensi diabetes dengan tak sadar berdampak pada di meningkatnya risiko penyakit arteri koroner. Diabetes melitus merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular (CVD). Penderita diabetes melitus tipe 2

mempunyai morbiditas dan mortalitas kardiovaskular besar serta dapat menderita CVD dengan tak proporsional daripada penderita yang tidak mengalami diabetes melitus. Pasien dengan diabetes memiliki risiko menderita vaskular aterosklerotik dengan tinggi di jantung dan lokasi vaskularisasi lain (Rathore, 2018).

Karena diabetes secara negatif mempengaruhi profil lipid, mempercepat perkembangan aterosklerosis, dan mempermudah pembentukan plak aterosklerotik dapat meningkatkan risiko terkena infark miokard. Diabetes merupakan faktor risiko yang mematenkan pada infark miokard daripada penderita infark miokard yang tidak menderita diabetes.

6. Hipertensi

Semakin tinggi tekanan darah maka semakin besar terjadi risiko infark miokard. Faktor risiko utama aterosklerosis arteri koroner, yang menyebabkan serangan jantung ataupun infark miokard merupakan hipertensi. Infark miokard disebabkan oleh aterosklerosis pada arteri koroner akibat tekanan sistolik dan diastolik yang lebih besar. Infark miokard dan hipertensi memiliki hubungan yang erat. Hipertensi menyebabkan setidaknya 70% penyakit jantung pada usia lanjut (Khadse et al., 2020). Banyak proses yang berbeda dapat menjelaskan peningkatan risiko koroner pada pasien hipertensi. Hipertensi dapat mempengaruhi dan memacu efek pada atheroma, menambah tegangan terhadap plak, memberikan efek fungsional yang negatif terhadap peredaran koroner, serta mengganggu peran endotel maupun kontrol tonus simpatik. Kepatuhan yang ketat terhadap obat yang diresepkan dan penerapan perubahan gaya hidup dapat sangat menurunkan risiko infark miokard dan mengontrol hipertensi (Rathore, 2018).

7. Obesitas

Meningkatnya BMI terkait secara langsung pada kondisi infark miokard. Kegemukan adalah salah satu faktor risiko utama yang memperparah kondisi infark miokard serta dapat meningkatkan risiko terkena infark miokard akut yang lebih tinggi. Kegemukan dan obesitas dapat

mempengaruhi kesehatan, sehingga perlu dilakukan pengendalian IMT seseorang untuk mencegah infark miokard akut (Rathore, 2018).

8. Stress

Serangan jantung dan stroke meningkat akibat stress hidup kronis, isolasi sosial, dan kecemasan. Stress psikologis akut berhubungan dengan meningkatnya risiko pada penyakit jantung koroner, misalnya kesedihan intens yang berlangsung sehari – hari karena meninggalnya seseorang yang penting mampu memicu munculnya infark miokard. Stress emosional terkait erat dengan stress hemodinamik pada arteri koroner serta ruptur plak aterosklerotik, dan trombosis sebagai hasilnya (Rathore, 2018).

2.2.4.2 Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

1. Keturunan

Infark miokard dalam keluarga atau keturunan merupakan faktor risiko tersendiri untuk IMA. Peningkatan risiko IMA dapat terjadi berkaitan dengan varian genetik serta riwayat keluarga dengan saudara tingkat pertama dapat menggandakan risiko IMA. Jika seorang ayah dan ibu mengalami serangan jantung sebelum usia 55 tahun dan 65 tahun, sejarah keluarga ini menjadi sangat penting bagi generasi berikutnya dan lebih banyak lagi. Adanya riwayat orang tua dan ibu untuk infark miokard dapat meningkatkan risiko hingga 7 kali lipat pada keturunan (Khadse et al., 2020).

2. Usia

Tingkat kematian penderita infark miokard akut akan meningkat pada usia lanjut. Mekanisme meningkatnya kematian karena usia lanjut belum diketahui. Terdapat kurang lebih 80% kematian karena penyakit jantung di usia 65 tahun atau di atasnya. (Rathore, 2018).

3. Jenis Kelamin

Laki – laki biasanya menderita infark miokard akut lebih cepat dibandingkan wanita. Peningkatan terjadinya infark miokard pada perempuan dapat terjadi setelah monopause, meskipun begitu tetap tidak

sama dengan tingkat yang terjadi di laki - laki. Namun, baik pria maupun wanita banyak yang meninggal karena penyakit jantung (Rathore, 2018).

2.1.5 Epidemiologi Infark Miokard Akut

Menurut data dari organisasi kesehatan dunia atau yang biasa disebut dengan *World Health Organization* (WHO) di tahun 2019, terdapat 19,7 juta orang yang tersebar diseluruh dunia meninggal karena penyakit kardiovaskular. Negara – negara berpenghasilan rendah hingga menengah menyumbang mayoritas kematian ini. Penelitian di China, dari 4 rumah sakit umum yang diteliti periode Mei 2015 hingga November 2018, teridentifikasi 1.962 kasus infark miokardium akut. Meskipun belum terdapat data yang pasti tentang infark miokard akut di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar (Riskedas) yang dilakukan pada tahun 2018 memperlihatkan apabila insiden penyakit kardiovaskular secara keseluruhan di Indonesia, termasuk IMA, adalah 1,5%. Diurutan pertama terdapat Provinsi Kalimantan Utara dengan prevalensi 2,2%. Kemudian pada urutan kedua dengan prevalensi 2,0% yaitu Provinsi Yogyakarta.

Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskedas) tahun 2018, terdapat peningkatan penderita penyakit jantung serta pembuluh darah tiap tahunnya. Setidaknya sekitar 1.017.290 individu di Indonesia mengalami penyakit kardiovaskular. Sedangkan di Jawa Timur, jumlah penderita penyakit jantung adalah sebanyak 151.878 dengan prevalensi yang cukup tinggi yaitu 1,5% (RISKESDAS, 2018). Di RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo Bojonegoro, tercatat dalam Rekapitulasi Laporan Rekam Medis bahwa pada tahun 2018, kasus pasien dengan diagnosa infark miokard berjumlah 244 orang, dengan kasus meninggal dunia sejumlah 25 orang (Sosodoro et al., 2022).

2.1.6 Pemeriksaan Penunjang Infark Miokard Akut

2.1.6.1 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik ini memiliki tujuan mengidentifikasi pemicu dan dapat meluruskan diagnosis banding. Ketika digabungkan antara keluhan angina atau disebut anamnesis dengan pemeriksaan fisik dapat memperlihatkan tingkat kemungkinan rasa nyeri dada yang merupakan tanda adanya sindrom koroner akut. Hasil pemeriksaan fisik untuk infark miokard akut dapat bervariasi sesuai dengan gejala yang dialami. Beberapa pasien mungkin tenang dan nyaman

sementara yang lain mungkin tertekan dan sakit parah. Tetapi sebagian besar pasien dengan infark miokard pucat dan berkeringat.

2.1.6.2 Pemeriksaan Elektrokardiogram

Landasan utama dalam menetapkan diagnosa infark miokard adalah dengan pemeriksaan elektrokardiogram. Elektrokardiogram merupakan rekaman potensial listrik yang timbul karena aktifitas pada jantung. Aktifitas listrik timbul pada waktu otot-otot jantung berkontraksi merupakan hasil yang dapat direkam. Oleh karena itu, dapat menginterpretasikan adanya infark, iskemia serta aritmia. EKG pada pasien infark miokard akut harus segera dilaksanakan dikarenakan perubahan EKG pada pasien IMA bersifat sementara. Hasil EKG diperoleh dan ditafsirkan dalam waktu 10 menit.

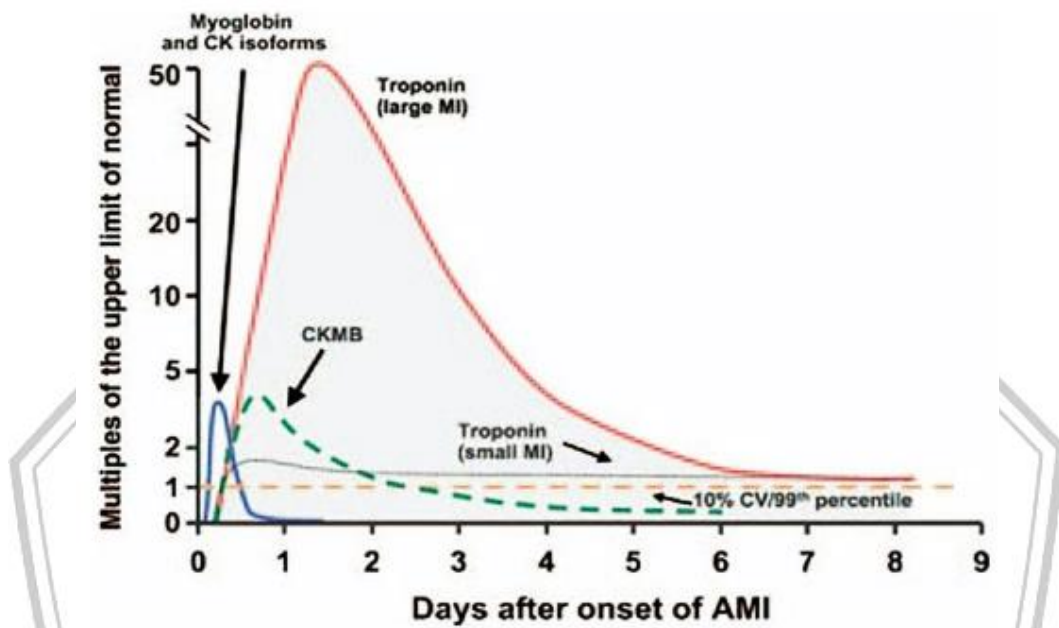
Elektrokardiogram (EKG) 12 sadapan merupakan pemeriksaan penunjang yang essential pada pasien IMA untuk mencari tanda dari peningkatan segmen ST. Elektrokardiogram 12 sadapan memiliki indikasi dalam pemeriksaan yaitu setiap pasien yang merasakan nyeri pada dada yang cenderung pada manifestasi klinis iskemia, serta pada saat yang sama mendeteksi terdapatnya aritmia yang membahayakan jiwa. Tujuan utama elektrokardiogram adalah untuk mendeteksi iskemia atau cedera koroner akut pada departemen gawat darurat yang luas dan bergejala. EKG serial dapat digunakan untuk mengikuti dengan cepat perubahan waktu.

EKG 12 sadapan digunakan untuk mengklasifikasikan pasien menjadi salah satu dari beberapa kelompok : (1) Depresi segmen maupun inversi gelombang T, yang diikuti dengan elavasi segmen ST yang tidak persisten (<20 menit); (2) Gelombang Q yang menetap; (3) Non-diagnostik; (4) Normal. Infark miokard akut tidak dikesampingkan apabila hasil EKG normal. Kesalahan dalam penafsiran adalah relatif umum dan kegagalan untuk mengidentifikasi berisiko tinggi memiliki efek negatif pada kualitas perawatan pasien.

2.1.6.3 Pemeriksaan Biomarker Jantung

Pemeriksaan biomarker jantung dapat digunakan untuk melihat terdapatnya nekrosis pada miosit untuk membedakan keadaan nyeri dada yang timbul pada kondisi infark maupun yang tidak. Kemampuan untuk dapat

membedakan keadaan antara tidak adanya peningkatan segmen ST (UAP, STEMI) dengan adanya peningkatan segmen ST pada NSTEMI, dapat dilakukan dengan pemeriksaan ini. Hal ini dikarenakan pada NSTEMI biomarker jantung mengalami kenaikan. Beberapa jenis biomarker jantung adalah *Creatinin Kinase – MB* (CK-MB) dan troponin I/T



Gambar 2.5 Grafik serum jantung dalam darah (Dasgupta & Wahed, 2021)

Troponin I/T memiliki kepekaan atau sensitifitas dan spesifitas yang lebih tinggi apabila dibandingkan dengan CK-MB, troponin I/T lebih mampu menjelaskan adanya infark miokard akut. Peningkatan pada troponin I/T dapat dideteksi dengan kurun waktu 3 hingga 4 jam setelah onset cedera miokard. Level serum dapat tetap meningkat selama 10 hingga 14 hari untuk troponin I dan troponin T (Amitava et al, 2021). Tetapi pemeriksaan CK-MB tetap dapat dilakukan apabila pemeriksaan troponin I/T tidak tersedia dalam fasilitas kesehatan tertentu. Kadar CK-MB mengalami kenaikan pada darah perifer dengan kurun waktu 4-9 jam setelah onset SKA, menjangkau puncak dalam 24 jam setelah onset SKA serta bertahan selama dua sampai tiga hari.

Tabel 2. 1 Biomarker jantung (Dasgupta & Wahed, 2021)

| Biomarker Jantung | Meningkat | Puncak | Menetap | Keterangan |
|------------------------------|---|---------------|----------------|--|
| <i>Creatinin Kinase – MB</i> | 4 – 9 jam | 24 jam | 48 – 72 jam | Biomarker yang banyak digunakan sebelumnya, sekarang penerapannya terbatas |
| Troponin I | 3 – 4 jam (troponin I sensitivitas tinggi) | 12 – 24 jam | 10 – 14 hari | Troponin jantung I adalah penanda yang paling spesifik dari cedera miokard |
| Troponin T | 3 – 4 jam (troponin T sensitivitas tinggi) | 12 – 24 jam | 10 – 14 hari | Troponin T sedikit kurang spesifik dibandingkan troponin I |

2.1.6.4 Pemeriksaan Noninvasif

Ekokardiografi adalah teknik diagnostik non-invasif untuk penyediaan informasi tentang fungsi jantung dan hemodinamik serta merupakan yang paling sering digunakan tes diagnostik kardiovaskular setelah elektrokardiografi (EKG) dan rontgen dada. Ekokardiografi mempunyai sensitivitas yang baik untuk dapat mendeteksi disfungsi ventrikel kanan, sehingga dapat mendukung dalam diagnosis infark miokard akut apabila hasil yang diperoleh dari pemeriksaan EKG meragukan. Dengan pemeriksaan ekokardiografi diperoleh hasil diskinesia ataupun hipokinesia di dinding ventrikel kanan, gerakan paradoks di septum intraventrikuler serta regurgitasi pada bikuspid dan trikuspid (Kurnia, 2020). Pemeriksaan ekokardiografi transtorakal yang dilakukan pada saat istirahat memberitahukan peran secara umum ventrikel kiri serta sebagai penentu dalam diagnosis banding. Akinesia maupun hipokinesia di dinding ventrikel kiri akan terlihat ketika terjadi iskemia serta normal kembali apabila iskemia telah hilang.

Ekokardiografi merupakan pemeriksaan yang paling umum digunakan untuk mengukur fraksi ejeksi. Fraksi ejeksi adalah satu dari banyak indikator untuk menetapkan atau memberi nilai pada fungsi jantung. Apabila nilai fraksi ejeksi jantung kurang dari 40% hal ini berarti fungsi jantung sudah menurun dan diduga kuat mengalami gagal jantung dan prognosis yang buruk. Nilai 40% hingga kurang dari 55% berarti fungsi jantung di bawah normal serta menunjukkan terjadi kerusakan jantung sebelumnya yang disebabkan serangan

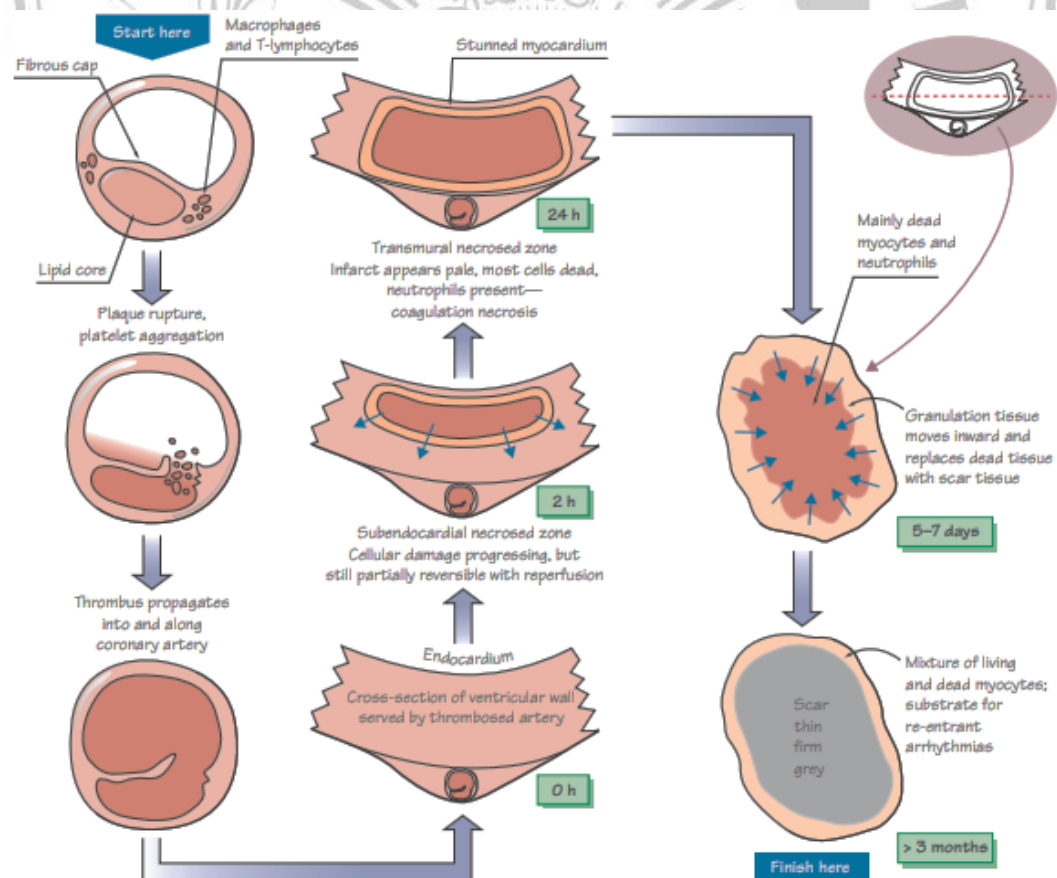
jantung, fraksi ejeksi normal pada pria yaitu $\geq 55\%$ dan $\geq 60\%$ pada wanita, hal ini menunjukkan fungsi jantung normal (Lam & Solomon, 2021).

2.1.6.5 Pemeriksaan Invasif

Pemeriksaan angiografi koroner adalah prosedur pemeriksaan invasif yang merupakan *gold standard* dalam menetapkan diagnosis infark miokard akut. Pemeriksaan angiografi dapat menunjukkan lokasi pembuluh darah yang mengalami oklusi dan dapat menunjukkan level keparahan infark miokard akut. Pemeriksaan angiografi biasanya dilaksanakan secara simultan dengan tindakan intervensi koroner perkutan primer (Kurnia, 2020).

2.1.7 Patofisiologi Infark Miokard Akut

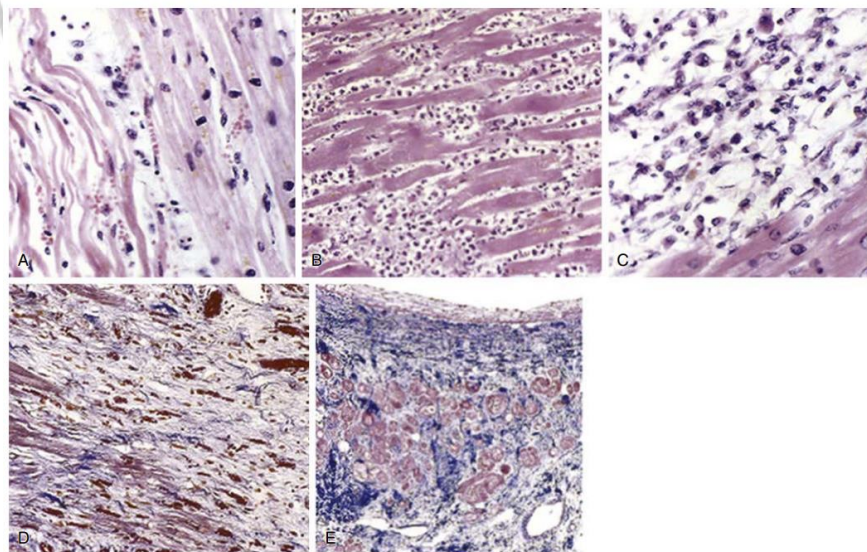
Infark miokard akut seringkali dipicu oleh ruptur lesi aterosklerosis yang ada di arteri koroner. Keadaan ini mengakibatkan terbentuknya trombus yang dapat menyebabkan tersumbatnya arteri, dimana dapat menurunkan ataupun menghentikan suplai darah menuju jantung.



Gambar 2.6 Patofisiologi Infark Miokard Akut (Aaronson, 2013)

Plak koroner yang cenderung mengalami ruptur biasanya berukuran kecil dan non-obstruktif dengan inti besar kaya lipid yang ditutupi oleh selubung fibrosa tipis. Plak tersebut mengandung banyak makrofag dan limfosit-T yang kemungkinan melepaskan metaloprotease dan sitokin yang melemahkan selubung fibrosa, menyebabkan plak mudah robek atau mengalami erosi akibat ketegangan dari regangan yang disebabkan oleh aliran darah.

Plak yang ruptur memicu terjadinya agregasi trombosit dan membentuk trombus di pembuluh darah yang dilewatinya. Pasien yang mengalami iskemia dalam waktu yang lama dan berat menyebabkan terbentuknya regio nekrosis di dinding miokard. Zona nekrosis ini dapat tetap reversibel dengan bantuan reperfusi. Zona yang mengalami infark ataupun yang tidak akan mengalami perubahan progresif dalam hitungan jam, hari, dan minggu setelah trombosis koroner. Nekrosis mulai berkembang di subendokardium, daerah nekrotik tumbuh ke luar menuju epikardium. Setelah 24 jam nekrosis mencakup seluruh dinding ventrikel, sebagian besar sel mati. Setelah 6-7 hari jaringan granulasi muncul bergerak menuju ke zona infark. Jaringan granulasi kemudian mengalami maturasi secara progresif mengubah jaringan mati menjadi jaringan parut. Setelah 2-3 bulan, infark telah membaik yang ditandai dengan daerah dinding ventrikel yang tidak berkontraksi, menipis, kencang dan berwarna abu-abu pucat.



Gambar 2.7 Urutan temuan patologis selama infark miokard (Morrow, 2017).

Pada gambar di atas, bagian (A) merupakan potongan miokardium 1 hari pasca infark menunjukkan nekrosis miosit bersama dengan “serat bergelombang” (kiri, memanjang dan sempit) dibandingkan dengan serat normal yang berdekatan (kanan). Ruang yang melebar di antara serat-serat yang sekarat mengandung cairan edema dan neutrofil, “penanggap pertama” selama cedera iskemik. Bagian (B) merupakan leukosit polimorfonuklear yang banyak mengisi miokardium yang mengalami infark setelah 3 sampai 4 hari. Bagian (C) merupakan penghancuran arsitektur miokardium yang hampir sempurna mencirikan bagian miokardium yang terkena dampak paling parah 7 sampai 10 hari setelah presentasi. (D) Jaringan granulasi mengandung kolagen (biru) dan pembuluh baru. (E) Infark miokard yang membaik menunjukkan daerah penggantian miosit oleh jaringan parut kolagen. Hanya beberapa serat otot jantung yang bertahan di bagian ini (Morrow, 2017).

2.1.8 Manifestasi Klinik

Infark miokard akut memiliki manifestasi klinis diantaranya adalah nyeri dada substernal atau sesak dengan atau tanpa radiasi ke lengan kiri, leher, rahang, daerah interscapular atau epigastrium. Nyeri dada dapat digambarkan sebagai rasa terbakar seperti gangguan pencernaan. Pasien biasanya menyangkal rasa sakit tetapi menggambarkan sensasi ketidaknyamanan dada. Durasi ketidaknyamanan biasanya berkepanjangan kurang lebih 20 menit, tetapi dapat bertambah dan berkurang atau bahkan hilang sama sekali. Selain itu, mungkin terdapat gejala vagal terkait mual, muntah, pusing, dan diaforesis. Tingkat keparahan nyeri dada, umumnya dinilai pada skala 1 sampai 10 (Brown, 2019).

1. Nyeri Dada

Nyeri dada merupakan manifestasi klinis yang utama akibat infark miokard akut. Keadaan ini memungkinkan terjadi dikarenakan oksigen miokard tidak dapat memenuhi kebutuhan oksigen di jantung. Nyeri dada yang muncul pada infark miokard akut sering terlihat sama dengan angina, tetapi nyeri dada pada infark miokard akut lebih parah daripada nyeri dada akibat angina. Nyeri dada yang muncul pada infark miokard akut biasanya terjadi kurang lebih dalam waktu 20 menit.

2. Sesak Nafas

Setelah pengembangan STEMI, akan terjadi peningkatan tingkat pernapasan, sesak napas yang terjadi dapat disebabkan karena terjadinya peningkatan tekanan akhir diastolik ventrikel kiri secara tiba-tiba. Selain itu, sesak napas juga ditimbulkan akibat dari kecemasan serta rasa sakit yang mempengaruhi psikologis sehingga membuat rasa tidak nyaman. Pasien dengan edema paru dapat bernapas lebih sering seperti empat puluh kali per menit. Hal yang perlu diingat bahwa tidak selalu laju pernapasan akan meningkat pada pasien syok kardiogenik. Pasien usia lanjut yang menderita syok kardiogenik atau gagal jantung dapat mengalami pernapasan yang tidak normal, terutama setelah adanya gangguan serebrovaskular atau penggunaan terapi opiat.

3. Gangguan Gastrointestinal

Mual dan muntah seringkali terjadi pada pasien infark miokard akut, hal ini terjadi akibat peningkatan kerja vagal serta rangsangan diafragma dapat menyebabkan cegukan pada infark miokard akut.

4. Kelainan lainnya

2.1.9 Komplikasi Infark Miokard Akut

a) Ventricular Septal Rupture (VSR)

VSR adalah salah satu komplikasi pada infark miokard akut yang berat dan langka dengan angka mortalitas yang tinggi. Komplikasi mekanis ini umumnya terjadi 10 – 14 hari setelah infark miokard. Mekanisme ruptur septum adalah nekrosis koagulasi jaringan iskemik dengan infiltrasi neutrofilik, yang akhirnya menyebabkan penipisan dan pelemahan miokardium septum. Pasien dengan VSR mengalami manifestasi klinis nyeri dada, dispnea dan syok kardiogenik.

b) Ventricular Septal Defect (VSD)

Defek septal ventrikel umumnya terjadi 3 – 5 hari setelah infark transmural. Manifestasi klinis yang terjadi yaitu keruskan murmur (maksimal pada batas sternum kiri bawah) hingga kolaps sirkulasi. Defek septal ventrikel merupakan hubungan abnormal diantara ventrikel kanan dan ventrikel kiri melalui defek pada dinding septum.

Darah dengan kandungan oksigen yang mengalir ke ventrikel kanan dari ventrikel kiri bercampur dengan darah terdeoksigenasi.

c) Regurgitasi mitral akut

Komplikasi ini disebabkan oleh ruptur parsial otot papilaris iskemik yang terlihat 3 – 5 hari setelah infark transmural. Regurgitasi mitral akan bertambah parah dan fatal apabila terjadi ruptur lengkap. Infark miokard inferior sering dikaitkan dengan kejadian ini. Manifestasi klinis dari komplikasi ini adalah edema paru akut dan syok.

d) Aritmia

Aritmia pada pasien dengan infark miokard, sebagian besar kasus aritmia ventrikel terjadi dalam waktu 48 jam setelah timbulnya gejala. Infark miokard akut ditandai dengan disfungsi otonom umum yang menghasilkan peningkatan otomatisitas miokardium dan sistem konduksi. Ketidakseimbangan elektrolit (misalnya hipokalemia dan hipomagnesemia) dan hipoksia selanjutnya berkontribusi pada perkembangan aritmia jantung.

e) Syok kardiogenik

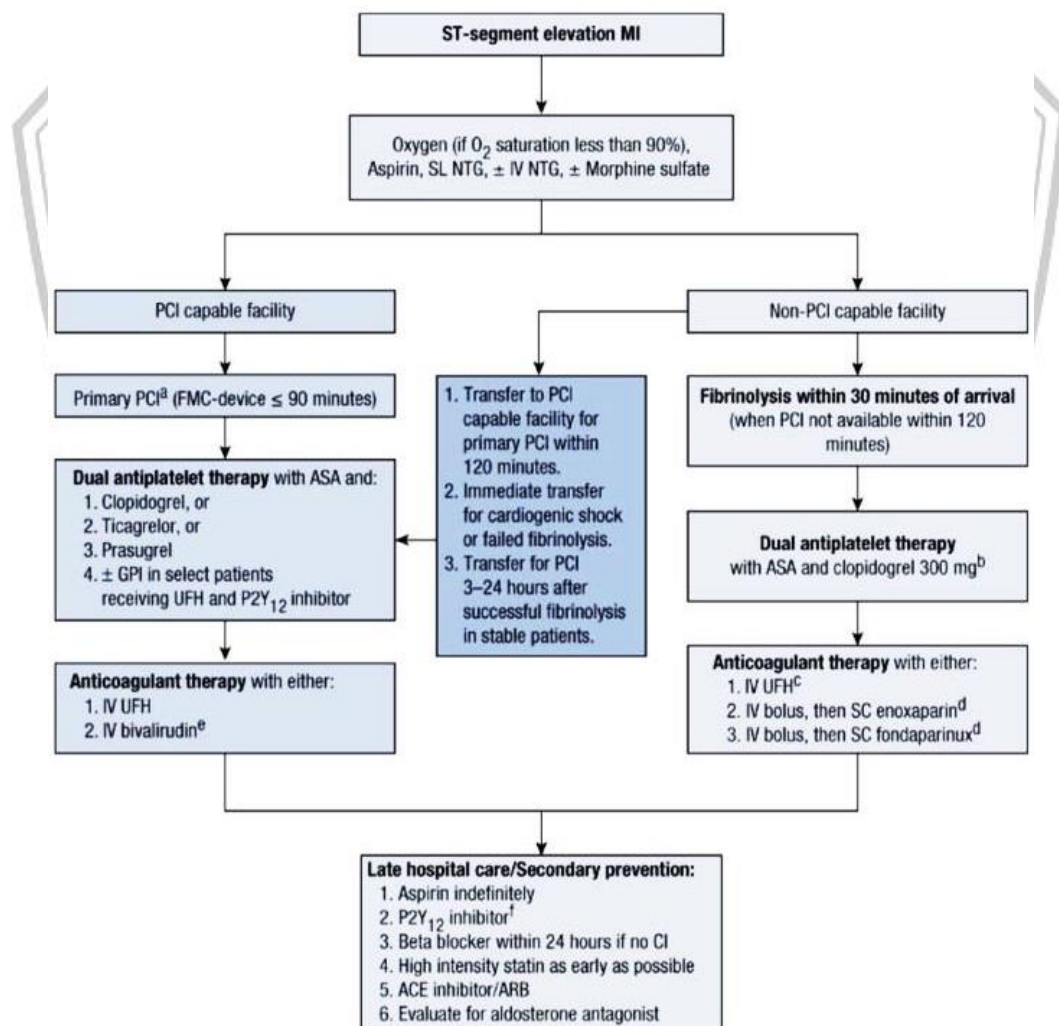
Syok kardiogenik muncul dengan tekanan darah sistolik rendah dan tanda – tanda klinis hipoperfusi. Disfungsi ventrikel kiri (LVD) merupakan penyebab syok kardiogenik yang sering terjadi. Sehingga akan terjadi penurunan curah jantung dan selanjutnya penurunan tekanan darah arteri. Secara bersamaan, sistem simpatik tubuh merepon penurunan tekanan darah dengan meningkatkan vasokonstriksi.

2.1.10 Tatalaksana Terapi Infark Miokard Akut

2.1.9.1 STEMI

Selain terapi reperfusi, seluruh pasien dengan STEMI serta diluar kontraindikasi diharuskan mendapat sejumlah terapi di awal hari rawat inap dan penggunaannya lebih banyak pada bagian gawat darurat: (1) oksigen intranasal (apabila mengalami rendahnya saturasi oksigen), (2) sublingual (SL) nitroglicerine (NTG), (3) aspirin, (4) inhibitor platelet P2Y12, dan (5) antikoagulan dengan bivalirudin, unfractionated heparin (UFH), enoxaparin, atau fondaparinux

(bergantung pada strategi reperfusi). Pemberian penghambat reseptor glikoprotein IIb/IIIa (GPI) bersama unfractionated heparin kepada pasien yang menerima PCI primer. NTG intravena dapat diberikan untuk pasien tertentu. Dapat diberikan β -Blocker untuk pasien dengan hipertensi dan iskemia yang sedang berlangsung tetapi tanpa syok kardiogenik atau kontraindikasi lainnya. Morfin dapat diberikan untuk angina refraktori sebagai analgesik serta venodilator untuk penurunan preload, namun penggunaannya harus dibatasi. Terapi *angiotensin-converting enzyme inhibitor* direkomendasikan dalam kurun waktu 24 jam terhadap pasien dengan infark miokard dinding anterior atau *Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)* dari 40% atau maupun dibawahnya tanpa adanya kontraindikasi (Dipiro et al., 2017).

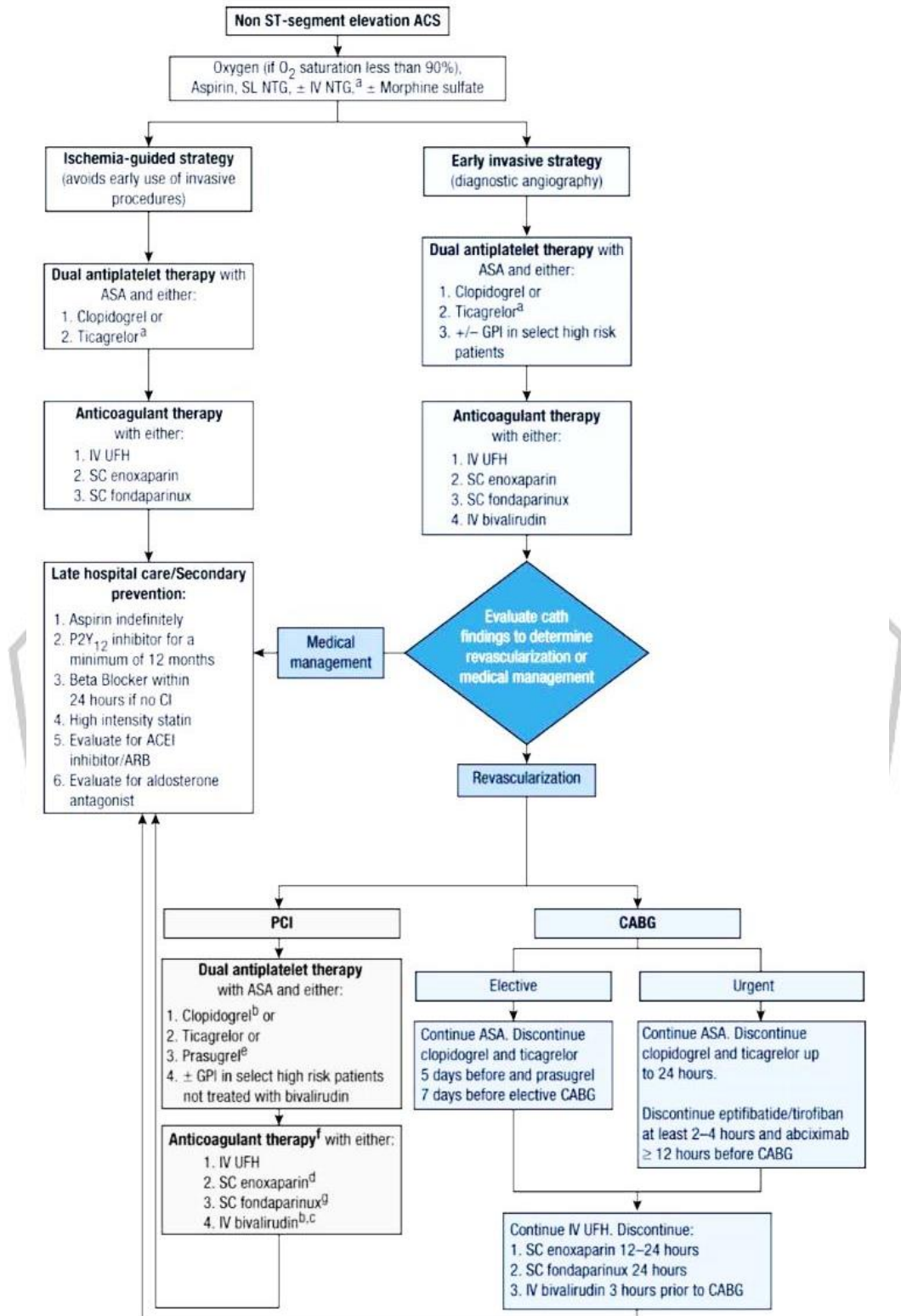


Gambar 2.8 Tatalaksana STEMI (Dipiro et al., 2017)

2.1.9.2 NSTEMI

Pemberian terapi berupa oksigen intranasal (apabila mengalami kurangnya saturasi oksigen), aspirin, SL NTG, dan antikoagulan, baik UFH, enoxaparin, fondaparinux, atau bivalirudin. Pasien dengan risiko tinggi diharuskan melanjutkan ke angiografi dini dan dapat menerima GPI (opsional dengan UFH atau enoxaparin atau bivalirudin). Berikan inhibitor P2Y12 untuk semua pasien, pilihan dan waktu tergantung pada pendekatan intervensi yang dipilih. Diberikan IV β -blocker dan IV NTG untuk pasien tertentu. Memulai β -blocker oral pada kurun waktu 24 jam pertama terhadap pasien dengan tidak adanya syok kardiogenik. Morfin juga diberikan kepada pasien dengan refractory angina. Terapi fibrinolitik tidak diberikan pada pasien NSTEMI (Dipiro et al., 2017)

Umumnya terapi awal dari pasien dengan NSTEMI mirip pada terapi pasien dengan STEMI. Berdasarkan panduan penatalaksanaan sindrom koroner akut (PERKI) pada tahun 2018, terapi untuk pasien dengan NSTEMI meliputi terapi anti iskemia (*Beta Bloker*, nitrat, *Calcium Chanel Blockers*), terapi antiplatelet, penghambat reseptor glikoprotein IIb/IIIa, terapi antikoagulan, kombinasi antiplatelet dan antikoagulan, terapi inhibitor ACE dan penghambat reseptor angiotensin serta terapi statin (PERKI,2018).



Gambar 2. 9 Tatalaksana NSTEMI (Dipiro et al., 2017)

2.1.9.3 Terapi Farmakologi Infark Miokard Akut

2.1.9.3.1 Analgesik Opioid

Salah satu jenis analgesik yang direkomendasikan untuk infark miokard adalah analgesik opioid, contohnya morfin. Sebagai obat analgesik opioid yang kuat, morfin menghasilkan efek analgesik dan sedatif yang signifikan dengan merangsang aksi zat antinyeri endogen enkephalin serta mengaktifkan reseptor opioid di sistem saraf pusat. Pemberian morfin memiliki tujuan untuk mengurangi rasa sakit, kecemasan dan dispnea. Morfin mampu mengurangi rasa nyeri yang ditimbulkan oleh infark miokard akut. Nyeri ini biasanya bersifat parah dan menyiksa yang dapat menjalar ke leher, rahang, pundak, lengan maupun punggung. Namun penggunaannya harus dibatasi, karena morfin intravena dapat mengurangi kemanjuran antiplatelet pada pasien dengan infark miokard (Chen et al., 2023).

2.1.9.3.2 Terapi Vasodilator Nitrat pada IMA

Obat – obatan yang termasuk golongan ini misalnya nitroglicerine menyebabkan vasodilatasi sehingga menurunkan *left ventricle end diastolic pressure* (LVEDP) dan tekanan pengisian ventrikel sehingga mendistribusikan suplai oksigen ke jantung yang selanjutnya melebarkan pembuluh darah epikardial dan kolateral sehingga meningkatkan suplai darah ke miokardium iskemik. Nitroglicerine dengan mengaktifkan guanylate cyclase (atrial natriuretic peptide reseptor A) merangsang pembentukan cyclic guanosine monophosphate (cGMP) intraseluler sehingga selanjutnya menyebabkan relaksasi sel-sel otot polos dan vasodilatasi yang meningkatkan aliran darah ke miokardium dan karena vasodilatasi tersebut mengurangi preload miokard dan juga mengurangi tekanan dinding jantung. Nitrat hanya digunakan untuk menghilangkan gejala dan memiliki pengaruh nilai pada tingkat kematian pada infark miokard. Menurut penelitian Winanda et al. (2019), ISDN dapat digunakan untuk mengurangi gejala yang disebabkan oleh turunnya pasokan oksigen, yang paling utama yaitu nyeri. Vasodilator lain yang dapat digunakan adalah ISMN dan nitroglicerine.

Tabel 2. 2 Jenis dan dosis nitrat untuk terapi IMA (PERKI,2018)

| Golongan Nitrat | Rute | Onset | Dosis |
|----------------------------|-------------|--------------|---|
| Isosorbid dinitrate (ISDN) | Intravena | 1 menit | 1,25-5 mg/jam |
| | Sublingual | 3-4 menit | 2,5-15 mg |
| Isosorbid Mononitrate | Per oral | 3-4 menit | Oral 2x20 mg/hari |
| | | 30-60 menit | Lepas lambat: 120-240 mg/hari |
| Nitrogliserin | Intravena | 1 menit | 5-200 mcg/menit |
| | Sublingual | 2 menit | 0,3-0,6 mg – 1,5 mg |
| Gliseril trinitrat | Sublingual | 3 menit | 0,3-0,6 mg dapat diulang s/d 5x, tiap 5 menit |
| | Patch | | 10-5 g selama 24 jam |
| | Transdermal | 1-2 jam | |

2.1.9.3.3 Terapi Antiplatelet pada IMA

Terapi antiplatelet adalah salah satu pengobatan untuk infark miokard akut. Tujuan terapi antiplatelet adalah pencegahan aktivasi platelet dan agregasi, menghambat terbentuknya trombus pada arteri yang menyebabkan berkembangnya infark miokard akut. Terapi antiplatelet dipilih berdasarkan kriteria berikut : waktu, keamanan, kemanjuran, biaya, karakteristik pasien dan preferensi pasien. Efektivitas diukur dengan seberapa baik pengobatan mencapai tujuannya. Terapi antiplatelet terdiri dari terapi antiplatelet tunggal (SAPT) dan terapi antiplatelet ganda (DAPT).

Terapi antiplatelet merupakan salah satu bagian penting dalam manajemen pasien infark miokard akut. Terapi dengan dual antiplatelet (DAPT) direkomendasikan pada pasien dengan infark miokard akut baik itu yang menjalani strategi terapi invasif maupun konservatif. Pemilihan DAPT tergantung dari kondisi klinis pasien, risiko iskemik dan perdarahan, serta ketersediaan obat. Penggunaan obat inhibitor reseptor ADP P2Y12 yang lebih poten seperti ticagrelor bersama aspirin lebih diutamakan daripada klopidogrel pada pasien infark miokard akut dikarenakan mempunyai onset kerja yang lebih cepat dan potensi yang lebih besar (Sungkar, 2019).

Tabel 2. 3 Contoh dan dosis antiplatelet untuk terapi IMA (PERKI,2018)

| Antiplatelet | Dosis |
|---------------------|--|
| Aspirin | Dosis loading 150 – 300 mg, dosis pemeliharaan 75 – 100 mg |
| Ticagrelor | Dosis loading 180 mg, dosis pemeliharaan 2 x 90 mg/hari |
| Clopidogrel | Dosis loading 300 mg, dosis pemeliharaan 75 mg/hari |

2.1.9.3.4 Terapi Antikoagulan pada IMA

Kombinasi antikoagulan dengan agen antiplatelet lebih efektif dalam mengurangi kejadian trombotik berulang pada ACS non-ST elevasi dibandingkan penggunaan antiplatelet saja (Onwordi et al., 2018). Pilihan untuk terapi antikoagulan pada pasien dengan angina tak stabil atau NSTEMI antara lain enoxaparin (Lovenox), unfractionated heparin, bivalirudin (Angiomax) dan fondaparinux (Arixtra).

Tabel 2. 4 Contoh dan dosis antikoagulan untuk terapi IMA (PERKI,2018)

| Antikoagulan | Dosis |
|---------------------|--|
| Fondaparinux | 2,5 mg subkutan |
| Enoxaparin | 1 mg/kg, 2x/hari subkutan |
| Heparin | Bolus i.v 60 U/g, dosis maksimal 4000 U Infus i.v 12 U/kg selma 24 – 48 jam dengan dosis maksimal |

2.1.9.3.5 Terapi Statin Pada IMA

Terapi penurunan lipid intensif dengan statin tidak hanya meningkatkan tingkat kelangsungan hidup tetapi juga mengurangi perkembangan aterosklerosis. Obat golongan statin dapat berdampak pada luasnya daerah infark. Dimana pasien yang sudah lama menggunakan statin mempunyai luas area infark yang lebih kecil dibandingkan dengan pasien yang tidak mengkonsumsi obat statin (Abhimantra et al., 2022). Penggunaan fluvastatin pada terapi statin dalam jangka waktu 30 hari baik sebelum maupun sesudah dilakukannya operasi,

dikombinasikan bersama β -blocker, dapat menurunkan terjadinya risiko infark miokard serta kematian sampai 50% (Marantuan, 2020).

Tabel 2. 5 Contoh dan dosis statin untuk terapi IMA (PERKI,2018)

| Statin | Dosis |
|--------------|-----------------|
| Rosuvastatin | 10 – 20 mg/hari |
| Atorvastatin | 20 – 40 mg/hari |

2.1.9.3.6 Terapi CCB

Obat yang tergolong CCB ini digunakan untuk mengobati gejala iskemia pada pasien yang tidak dapat menggunakan β -blocker. Cara kerja CCB pada hipertensi dan angina adalah dengan mencegah kalsium memasuki sel otot polos arteri. CCB yang menurunkan denyut jantung (diltiazem atau verapamil) lebih disukai. Nifedipine tidak digunakan karena dapat mengaktifkan sistem saraf simpatis, menyebabkan takikardia dan memperburuk iskemia miokard.

Tabel 2. 6 Contoh dan dosis CCB untuk terapi IMA (PERKI,2018)

| CCB | Dosis |
|------------|------------------------------------|
| Verapamil | 180 – 240 mg/hari dibagi 2-3 dosis |
| Diltiazem | 120 – 360 mg/hari dibagi 3-4 dosis |
| Nifedipin | GITS (long acting) 30 – 90 mg/hari |
| Amlodipine | 5 – 10 mg/hari |

2.1.9.3.7 Terapi *Beta Blockers* pada IMA

Antagonis reseptor beta adrenergik adalah penghambat kompetitif yang memusuhi situs reseptor beta adrenergik untuk katekolamin endogen yaitu adrenalin dan noradrenalin, dari sistem saraf simpatik. Dalam pengelolaan infark miokard, obat – obatan ini mengurangi potensi iskemik miokard melalui pengurangan kebutuhan oksigen pada miokard dengan menurunkan denyut jantung, kontraktilitas miokard dan tekanan darah sehingga kemudian menghilangkan nyeri dada iskemik. Selain itu obat ini memiliki sifat antiaritmia potensial dan mereka mengurangi risiko fibrilasi ventrikel sehingga mengurangi risiko kematian jantung mendadak yang mungkin terjadi karena pelepasan ketokolamin atau iskemia yang berlebihan. *Beta blockers* selain dari

pengelolaan infark miokard, agen ini digunakan sebagai antihipertensi untuk mengurangi tekanan darah karena efek inotropik negatifnya yang mengurangi curah jantung, sifat kronotropik negatif yang menurunkan denyut jantung saat istirahat maupun saat berolahraga, menurunkan aliran simpatik kranial dan mengurangi pelepasan renin dari ginjal sehingga memperbaiki dan mempertahankan status hemodinamik dengan mengurangi kemacetan miokard. Bekerja pada kontraktilitas jantung dan mengurangi pengeluaran energi jantung. Obat – obatan dalam kelas ini yang untuk pengelolaan infark miokard adalah metoprolol, esmolol, dan atenolol.

Tabel 2. 7 Contoh dan dosis beta blocker untuk terapi IMA (PERKI,2018)

| Beta Blocker | Dosis |
|---------------------|------------------------------------|
| Atenolol | 50 – 200 mg/hari |
| Bisoprolol | 10 mg/hari |
| Carvedilol | 2 x 6,25 mg/hari 2 x 25 mg/hari |
| Propranolol | 2 x 20-80 mg/hari |
| Metoprolol | 50 – 200 mg/hari |

2.1.9.3.8 Terapi ACEI pada IMA

Agen ini menghambat enzim pengubah agiotensin, sehingga mengurangi aktivitas sistem renin – angiotensin aldosteron dengan menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, sehingga mengurangi sekresi korteks adrenal dan pelepasan aldosteron selanjutnya terhambat. Obat ini mengurangi resistensi arteriol dan meningkatkan kapasitas vena, sehingga menurunkan indeks jantung, volume sekuncup dan curah jantung. *Angiotensin converting enzyme inhibitor* dengan mencegah pelepasan bradikinin dan pembentukan angiotensin II mengakibatkan vasodilatasi pada arteri serta vena sehingga terjadi penurunan preload jantung, afterload jantung dan tekanan darah arteri. Ini menghambat remodeling jantung dan pembuluh darah yang terkait dengan infark miokard sehingga mencegah remodelling ventrikel dan hipertrofi ventrikel sehingga mengurangi angka kematian setelah infark miokard. *Angiotensin converting enzyme inhibitors* seperti kaptopril, enalapril, quinapril dan lisinopril memiliki keuntungan terbesar pada pasien disfungsi ventrikel.

Penghambat enzim konversi angiotensin telah terbukti meningkatkan atau memberikan efek positif pada luaran infark miokard atau gagal jantung melalui meningkatnya peran endotel, memperbaiki sistem kardiovaskular serta menurunkan terjadinya. Penghambat enzim konversi angiotensin menekan produksi angiotensin II. Oleh karena hal tersebut dapat memberikan tambahan perlindungan pada jantung. Mekanisme ini dapat menjelaskan mengapa ACEI lebih efektif daripada ARB dalam menurunkan risiko MACE (*Major Adverse Cardiac Event*), revaskularisasi yang berulang, stroke, serta rawat inap kembali karena kondisi gagal jantung akibat infark miokard. Diketahui berdasarkan penelitian menjelaskan bahwa ACEI memiliki risiko kejadian MACE yang lebih sedikit daripada penggunaan ARB pada infark (Darwis et al., 2023).

Tabel 2. 8 Contoh dan dosis ACEI untuk terapi IMA (PERKI,2018)

| ACEI | Dosis |
|------------|---------------------------------------|
| Captopril | 2-3 x 6,25 – 50 mg |
| Ramipril | 2,5 – 10 mg/hari dalam 1 atau 2 dosis |
| Lisinopril | 2,5 – 20 mg/hari dalam 1 dosis |
| Enalapril | 5 – 20 mg/hari dalam 1 atau 2 dosis |

2.1.9.3.9 Terapi ARB pada IMA

Agen ini memodulasi jalur renin angiotensin aldosteron dengan memusuhi aktivasi reseptor angiotensin – II sehingga menyebabkan vasodilatasi, mengurangi sekresi vasopresin, dan menurunkan pembentukan serta pelepasan aldosteron dari korteks adrenal. Obat ini menimbulkan efek anti-hipertensi dengan memusuhi reseptor angiotensin yang menginduksi vasokonstriksi, pelepasan adrenalin, reabsorpsi air, serta respons hipertrofik, yang difungsikan terutama sebagai alternatif pada pasien yang tidak dapat mentolerir efek samping seperti batuk kering terus-menerus, angioedema dan hiperkalemia terkait penghambat ACEI. Penghambat reseptor angiotensin seperti irbesartan, candesartan, valsartan, azilsartan, eprosartan mesylate dan losartan harus digunakan pada individu dengan STEMI yang tidak dapat mentolerir penghambat enzim pengubah angiotensin.

2.1.9.3.10 Terapi Fibrinolitik pada IMA

Terapi fibrinolitik adalah bentuk pengobatan yang dapat digunakan untuk mengobati kondisi seperti trombosis vena, infark miokard (STEMI), emboli paru, tromboemboli arteri dan stroke iskemik yang disebabkan oleh adanya bekuan darah atau trombus (Safitri, 2023). Terdapat beberapa fasilitas kesehatan yang tidak memiliki fasilitas PCI, maka dari itu terapi fibrinolitik dapat diindikasikan terhadap pasien STEMI yang tidak memiliki kontraindikasi saat pertama kali datang di pelayanan kesehatan tanpa adanya fasilitas PCI, dengan target terapi fibrinolitik dalam kurun waktu 30 menit (Bambari et al., 2021). Tenaga medis yang memberikan terapi fibrinolitik diharuskan memahami dan mengikuti standar prosedur yang sudah ditetapkan sangat disarankan untuk meninjau riwayat kesehatan pasien, termasuk riwayat operasi, trauma, alergi dan riwayat penggunaan obat sebelumnya, untuk memastikan ada tidaknya kontraindikasi penggunaan fibrinolitik. Fibrinolitik dapat diberikan jika pasien tidak menunjukkan kontraindikasi (Anggreani et al., 2022).

2.3 Tinjauan Antiplatelet Pada IMA

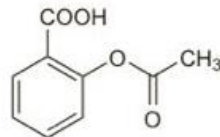
Trombosit atau platelet adalah komponen vital pada hemostatis normal. Komponen ini penting karena dapat menempel pada dinding pembuluh yang sedang mengalami cedera endotel, melepaskan mediator vasoaktif dan protrombotik yang menyebabkan vasokonstriksi dan meningkatkan koagulasi, serta membentuk agregat yang mempengaruhi hemostatis primer. Meskipun adhesi trombosit, aktivasi, dan agregasi dapat dilihat sebagai perbaikan fisiologis respons terhadap pecahnya plak aterosklerotik, respons yang berlebihan dapat menyebabkan pembentukan trombus intraluminal, oklusi vaskular dan iskemia atau infark (Tangkudung et al., 2021). Antiplatelet adalah agen dengan peran melakukan penghambatan dalam pelepasan serta agregasi platelet. Diberikannya antiplatelet memiliki tujuan guna melakukan minimalisasi pada meluasnya ataupun penghambatan terbentuknya trombus yang baru.

Antiplatelet digolongkan menurut mekanisme aksi. Diantara golongan antiplatelet berdasarkan mekanisme aksi adalah; pertama ialah siklooksigenase – 1 (COX -1) inhibitor, contohnya aspirin; kedua ialah adenosine diphosphate (ADP) antagonis reseptor misalnya saja klopidoogrel; ketiga yaitu glikoprotein IIb /

IIIa antagonis, misalnya eptifibatide. Dipyridamol sendiri merupakan penghambat phosphodiesterase (Katzung, 2018).

2.2.1 Tinjauan Aspirin

2.2.1.1 Struktur Kimia Aspirin



Gambar 2. 10 Struktur Kimia Aspirin (Martindale, 2009).

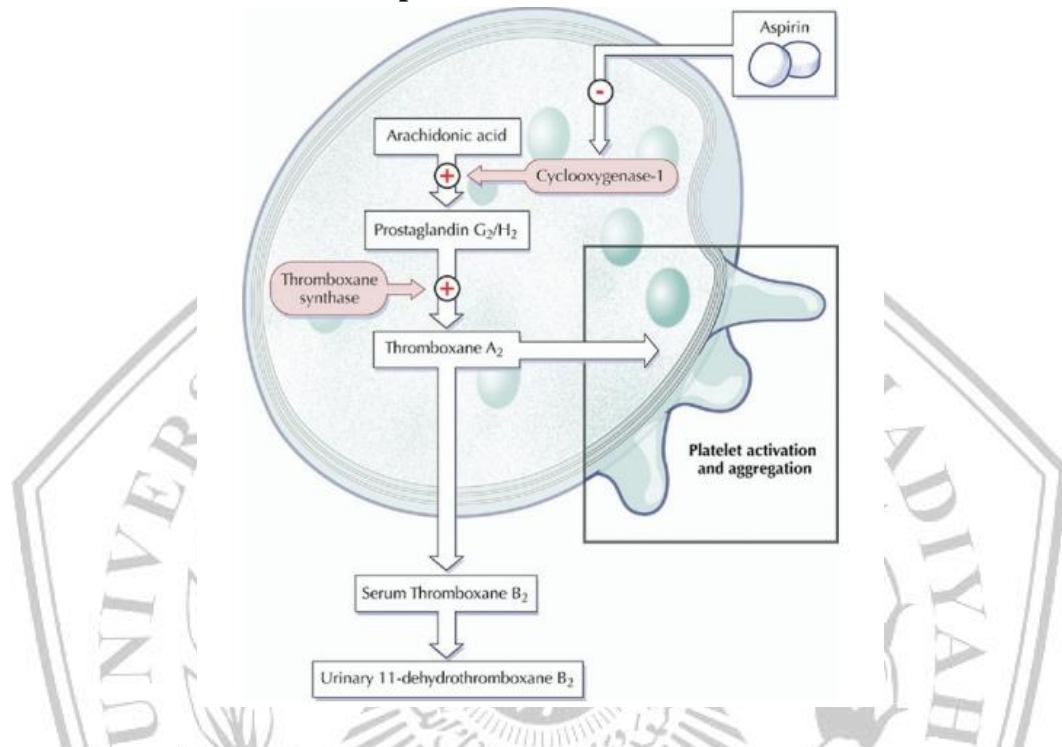
Rumus molekul aspirin adalah $C_9H_8O_4$. Seorang ilmuwan yang berasal dari perusahaan Bayer yaitu Felix Hoffman telah menyempurnakan struktur dari asam asetil salisilat menjadi bentuk yang lebih murni dan stabil. Hal ini dilakukan dengan asetilasi gugus fenol pada tahun 1897. Hasil dari asetilasi pada gugus tersebut memberikan efek analgesik yang lebih poten. Pada akhirnya perusahaan Bayer mematenkan dengan nama paten aspirin (Rahmadanita & Sumarno, 2020).

2.2.1.2 Farmakokinetika Aspirin

Setelah menelan tablet biasa yang tidak dilapisi enterik, aspirin cepat diserap, tetapi hanya sekitar 70% utuh sebagai asam asetilsalisilat karena hidrolisis lintas pertama di hati, dan dengan demikian sirkulasi portal adalah tempat sebagian besar penghambatan trombosit memiliki kesempatan untuk terjadi. Begitu berada di sirkulasi, aspirin dengan cepat dihidrolisis menjadi asam salisilat, metabolit yang lebih stabil dengan waktu paruh lebih lama. Tingkat penyerapan lebih lanjut tertunda dan berkurang dengan adanya makanan. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa formulasi aspirin salut tidak bioekuivalen dengan aspirin biasa tanpa salut, dan pada beberapa pasien yang mengonsumsi aspirin salut enterik dengan makanan, kadar salisilat plasma tidak terdeteksi (Angiolillo et al., 2022). Menurut Rambe (2004) farmakokinetik aspirin adalah sebagai berikut : mula kerja sekitar 20 menit sampai 2 jam; waktu paruh dalam 15 – 20 menit; asam asetil salisilat memiliki bioavailabilitas yang bergantung pada bentuk sediaan, dosis obat, waktu pengosongan lambung, pH lambung dan

ukuran partikel; metabolisme asam asetil salisilat sebagian dihidrolisa menjadi asam salisilat selama di distribusikan ke semua jaringan; ekskresi asam asetil salisilat dieliminasi oleh ginjal dalam bentuk asam salisilat dan oksidasi serta konjugasinya.

2.2.1.3 Farmakodinamika aspirin



Gambar 2.11 Mekanisme aspirin (Gasparyan et al., 2008)

Siklooksigenase (COX), juga dikenal sebagai prostaglandin endoperoksidase sintase, adalah glikoprotein terikat membran dengan tiga isoform (COX-1, -2, dan -3) COX-1 diekspresikan dalam berbagai jenis sel, termasuk sel endotel dan trombosit. Pada COX-1, yang menghasilkan prostaglandin G₂/H₂ dari asam arakidonat. Gugus asetil yang besar memblokir akses asam arakidonat ke tempat pengikatan aktif COX-1, yang menyebabkan penghambatan aktivitas enzim yang tidak dapat diubah. Aspirin adalah satu-satunya penghambat COX yang menghasilkan penghambatan ireversibel.

Ketika COX-1 pada membran trombosit diasetilasi oleh aspirin, penghambatan berlangsung seumur hidup trombosit, yaitu 7-10 hari. Memblokir COX-1 dan produksi prostaglandin juga menghambat produksi tromboxan A₂ (TxA₂) dan prostasiklin. TxA₂ adalah aktivator trombosit, sehingga kegunaan aspirin dalam pencegahan kejadian kardiovaskular berasal dari kemampuan untuk

menghambat agregasi trombosit. Namun, pemblokiran produksi prostaglandin yang juga diproduksi oleh COX-1 menyebabkan peningkatan permeabilitas penghalang lambung, yang menyebabkan cedera akut dan langsung (Angiolillo et al., 2022).

2.2.1.4 Dosis Aspirin

Pada pasien dengan ACS, berdasarkan pedoman American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) merekomendasikan bahwa aspirin harus diberikan dengan dosis muatan awal 162–325 mg serta dilanjutkan dengan dosis 75–162 mg setiap harinya (Dai & Ge, 2012).

2.2.1.5 Indikasi Aspirin

Aspirin diindikasikan untuk terapi SKA termasuk infark miokard dengan elevasi ST (STEMI), infark miokard tanpa elevasi segmen ST (NSTEMI) dan angina pectoris tidak stabil (UA) (Dai & Ge, 2012). Pada pasien angina pectoris, aspirin telah terbukti mengurangi risiko infark miokard fatal atau non-fatal. Selain itu aspirin juga diindikasikan untuk terapi stroke tromboemboli, pencegahan sekunder kejadian kardiovaskular, pencegahan sekunder sindrom koroner akut, pencegahan sekunder angina stabil kronis, pencegahan sekunder stroke dan *transient ischemic attack*.

2.2.1.6 Bentuk Sediaan

Tabel 2. 9 Daftar obat aspirin yang tersedia di Indonesia (MIMS,2023)

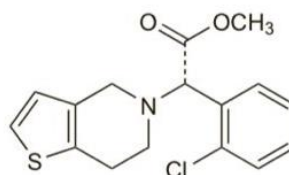
| Nama Merk | Jenis Sediaan | Rute Pemberian | Dosis |
|-----------------------------------|---|----------------|--|
| Ascardia (Pharos) | Tablet salut enterik (Asam asetilsalisilat 80 mg) | Oral | Dosis lazim 80-160 mg/hari. Infark miokard sampai dengan 300 mg/hari |
| Aspilets (Darya - Varia) | Tablet kunyah (Asam asetilsalisilat 80 mg) | Oral | Sehari 1x1 tab |
| Cardio aspirin (Bayer Healthcare) | Tablet salut enterik (Asam asetil salisilat 100 mg) | Oral | Sehari 1x100 mg |

Lanjutan Halaman 39

| Nama Merk | Jenis Sediaan | Rute Pemberian | Dosis |
|----------------------------------|--|----------------|-----------------------|
| Farmasal (Fahrenheit) | Tablet salut enterik (Asam asetilsalisilat 100 mg) | Oral | Sehari 1x1 tab |
| Miniaspi 80 (Mersi Farma) | Tablet salut enterik (Asam asetil salisilat 80 mg) | Oral | 80 – 160 mg/hari |
| Proxim (Sanbe Farma) | Tablet (Asam asetil salisilat 80 mg) | Oral | Dewasa sehari 1x1 tab |
| Thrombo aspillets (Medifarma) | Tablet salut enterik (Asam asetilsalisilat 80 mg) | Oral | Sehari 1x1-2 tab |

2.2.2 Tinjauan Klopidogrel

2.2.2.1 Struktur Kimia Klopidogrel



Gambar 2. 12 Struktur kimia klopidogrel (Duong et al., 2022).

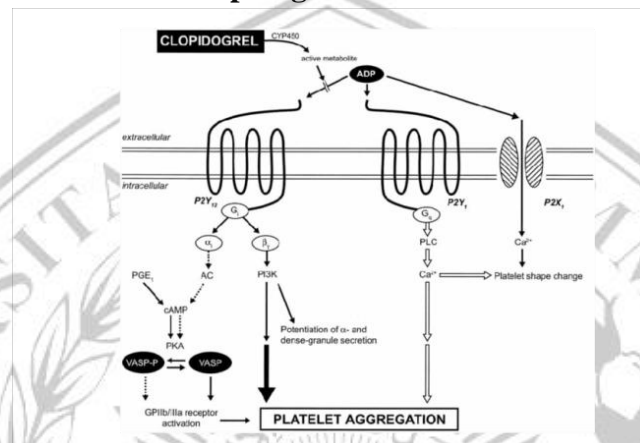
Klopidogrel merupakan obat antiplatelet yang banyak digunakan untuk mengurangi risiko trombosis, infark miokard, dan kematian pada pasien dengan sindrom koroner akut (ACS) dan mereka yang menjalani intervensi koroner perkutan (PCI). Klopidogrel adalah turunan tienopiridine generasi kedua, yang mempunyai rumus molekul $C_{16}H_{14}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$.

2.2.2.2 Farmakokinetika Klopidogrel

Klopidogrel diserap dengan cepat tetapi tidak sempurna setelah dosis oral, penyerapan setidaknya 50% dan dimetabolisme secara ekstensif di hati, terutama menjadi turunan asam karboksilat yang tidak aktif, metabolisme

dimediasi oleh isoenzim sitokrom P450 CYP3A4 dan CYP2B6, dan pada tingkat lebih rendah oleh CYP1A2, CYP1A1, dan CYP2C19. Klopido­grel dan turunan asam karboksilat sangat terikat dengan protein. Klopido­grel dan metabolitnya diekskresikan dalam urin dan feses, sekitar 50% dari dosis oral diperoleh kembali dari urin dan sekitar 46% dari feses. Klopido­grel berikatan dengan protein plasma dan jaringan serta waktu paruhnya adalah 7–8 jam (Komosa et al., 2014).

2.2.2.3 Farmakodinamika Klopido­grel



Gambar 2.13 Mekanisme Klopido­grel (Sambu et al., 2011)

Klopido­grel menunjukkan efek farmakodinamiknya dengan mengikat P2Y₁₂ secara spesifik dan ireversibel, sub­type reseptor adenosin difosfat (ADP), pada permukaan trombosit. P2Y₁₂ adalah reseptor berpasangan G-protein. Aktivasi reseptor P2Y₁₂ memicu kaskade kompleks peristiwa intraseluler, menghasilkan fosforilasi protein kinase (PKA) dari fosfoprotein yang distimulasi oleh vasodilator stimulated phosphoprotein (VASP) dan selanjutnya aktivasi reseptor glikoprotein (GP) IIb/IIIa, pelepasan granula, amplifikasi trombosit agregasi, dan stabilisasi agregat trombosit. Pengikatan clopidogrel yang ireversibel ke reseptor P2Y₁₂ akibatnya mengakibatkan inaktivasi reseptor GP IIb/IIa dan destabilisasi trombus selama umur trombosit (Jiang et al., 2015).

Oleh karena itu, setiap faktor yang mempengaruhi jalur transduksi sinyal yang bergantung pada P2Y₁₂ dan/atau independen P2Y₁₂ yang berdampak pada aktivasi trombosit harus dipertimbangkan saat mengevaluasi respons pasien terhadap pengobatan clopidogrel dan resistensi clopidogrel (Jiang et al., 2015). Obat ini secara ireversibel memodifikasi struktur reseptor platelet P2Y₁₂ dengan

secara langsung dan spesifik menghambat aktivasi kompleks GP IIb/IIIa (Komosa et al., 2014).

2.2.2.4 Dosis Klopido­grel

Dosis klopido­grel yang dianjurkan adalah dosis muatan tunggal 300 - 600 mg dan 75 mg/hari (Morrow, 2017). Penelitian yang dilakukan pada pasien yang menerima dosis muatan klopido­grel 300 – 600 mg. Kemudian dilanjutkan dosis pemeliharaan 75 mg/hari selama minimal tujuh hari, telah menunjukkan bahwa regimen ini dapat menurunkan kejadian tromboemboli dibandingkan dengan kontrol yang tidak menerima terapi antiplatelet (Tangkudung et al., 2021)

2.2.2.5 Indikasi Klopido­grel

Menurut America Heart Association (AHA) klopido­grel memiliki indikasi sebagai terapi penyakit kardiovaskular dengan adanya aterosklerosis seperti yang terjadi pada sindrom koroner akut, stroke, serta pasien yang memperoleh terapi *percutaneous coronary intervetion* (PCI) dengan katup sintetik. Pemakaian klopido­grel untuk berbagai penyakit aterosklerosis pada jantung serta pembuluh darah telah terbukti dapat mengurnagi angka kematian, kejadian infark miokard serta keadaan buruk lainnya (Wijaya, 2021).

2.2.2.6 Bentuk Sediaan

Tabel 2. 10 Daftar obat klopido­grel yang tersedia di Indonesia (MIMS, 2023)

| Nama Merk | Jenis Sediaan | Rute Pemberian | Dosis |
|----------------------------|---|----------------|---|
| Agrelano (Ikapharmindo) | Tablet salut selaput (Clopidogrel 75 mg) | Oral | Dewasa 75 mg 1x/hari. IMA non gelombang Q 300 mg, dilanjutkan dengan dosis 75 mg 1x/hari |
| Artepid (Pharos) | Tablet salut selaput (Clopidogrel 75mg) | Oral | Dewasa 75 mg 1x/hari |
| Clogin (Interbat) | Tablet salut selaput (Clopidogrel 75 mg) | Oral | Dewasa dan lanjut usia 75 mg 1x/hari |

Lanjutan halaman 42

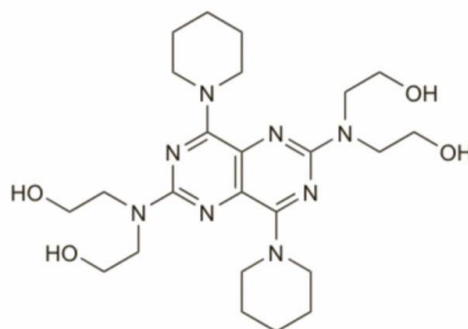
| Nama Merk | Jenis Sediaan | Rute Pemberian | Dosis |
|----------------------------------|--|-----------------------|--|
| Plavix (Kalventis Sinergi Farma) | Tablet salut selaput (Klopidogrel 75 mg) | Oral | Dewasa dan lanjut usia sehari 1x75 mg |
| Rinclo (Yarindo Farmatama) | Tablet salut selaput (Klopidogrel 75 mg) | Oral | Deawasa dan lanjut usia sehari 1x75 mg |
| Clopidogrel (Hevpharm Jaya) | Kaplet salut selaput (Clopidogrel 75 mg) | Oral | Sehari 1 x 75 mg |
| Copidrel (Pertiwi Agung) | Tablet (Klopidogrel 75 mg) | Oral | Sehari 1x75 mg |
| CPG (Kalbe Farma) | Tablet (Klopidogrel 75 mg) | Oral | Sehari 1x75 mg |
| Febogrel (Otto) | Tablet salut selaput (Klopidogrel 75 mg) | Oral | Sehari 1x75 mg |
| Medigrel (Promedrahardjo) | Tablet salut selaput (Klopidogrel 75 mg) | Oral | Dewasa dan lansia sehari 1x75 mg |
| Pidovix (Lapi) | Tablet salut selaput (Klopidogrel 75 mg) | Oral | Dewasa dan lanjut usia sehari 1x75 mg |

Lanjutan Halaman 43

| Nama Merk | Jenis Sediaan | Rute Pemberian | Dosis |
|----------------------------|---|-----------------------|---------------------------------------|
| Placta (Actavis) | Tablet salut selaput (Klopidogrel 75 mg) | Oral | Dewasa dan lanjut usia sehari 1x75 mg |
| Pladogrel (Farenheit) | Tablet (Klopidogrel 75 mg) | Oral | Dewasa sehari 1x75 mg |
| Platogrix (Sanofi Aventis) | Tablet salut selaput (Klopidogrel 75 mg) | Oral | Dewasa sehari 1x75 mg |
| Therodel (Sanbe) | Tablet salut selaput (Klopidogrel 75 mg) | Oral | Dewasa dan lansia sehari 1x75 mg |
| Simclovix (Simex) | Tablet salut selaput (Klopidogrel 75 mg) | Oral | Dewasa dan lansia sehari 1x75 mg |

2.2.3 Tinjauan Dipiridamol

2.2.5.1 Struktur Kimia Dipiridamol



Gambar 2.4 Struktur kimia dipiridamol (Hanwar et al., 2017).

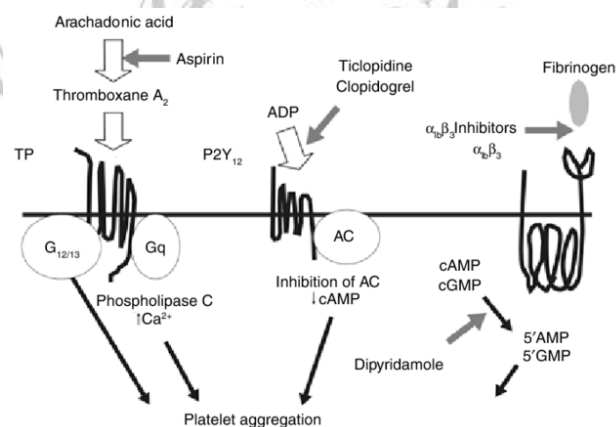
Dipiridamol mempunyai efek peningkatan selektif dan berkepanjangan di aliran darah koroner, meningkatkan pembentukan pembuluh darah kolateral yang kemudian dapat meningkatkan suplai oksigen ke miokardium dan kinerja jantung (Hanwar et al., 2017). Dipiridamol memiliki rumus molekul $C_{24}H_{40}N_8O_4$.

2.2.5.2 Farmakokinetika Dipiridamol

Penyerapan dipiridamol tidak sepenuhnya dilakukan di saluran pencernaan dengan konsentrasi plasma puncak terjadi sekitar 75 menit setelah dosis awal. Dipiridamol lebih dari 90% terikat oleh protein plasma. Waktu paruh terminal 10 jam (Eikelboom et al., 2012). Dipiridamol dimetabolisme di hati dan terutama diekskresikan sebagai glukuronida di empedu. Ekskresi dapat diperlambat oleh resirkulasi enterohepatik. Sejumlah kecil diekskresikan dalam urin. Dipiridamol didistribusikan dalam hati.

2.2.5.3 Farmakodinamika Dipiridamol

Fungsi dipiridamole adalah menghambat fungsi phosphodiesterase dan adenosine deaminase. Phosphodiesterase berguna untuk konversi cyclic adenosine monophosphate (cAMP) dan cyclic guanine monophosphate (cGMP) menjadi ekuivalen non-sikliknya. Penghambatan enzim ini meningkatkan konsentrasi intraseluler molekul messenger sekunder cyclic adenosine monophosphate (cAMP) dan cyclic guanine monophosphate (cGMP). Peningkatan cAMP dan cGMP menghambat agregasi platelet dan trombosis terkait platelet secara reversibel. Tindakan anti-platelet ini memungkinkan indikasinya untuk profilaksis tromboemboli dalam penggantian katup mekanis sebagai tambahan untuk antikoagulan dan penggunaannya dalam profilaksis stroke sekunder.



Gambar 2.14 Mekanisme Dipiridamol (Nappi, 2008)

Dipiridamole adalah pyrimidopyrimidine yang menghambat penyerapan adenosin menjadi trombosit, sel endotel, dan eritrosit. Penghambatan ini menyebabkan peningkatan konsentrasi adenosin lokal yang merangsang platelet adenilat siklase dan meningkatkan kadar siklik adenosine monophosphate (cAMP). Ketinggian AMP siklik menurunkan kemampuan trombosit untuk diagregasi oleh agonis trombosit seperti faktor pengaktif trombosit (PAF), kolagen, dan ADP (Michelson, 2002).

2.2.5.4 Dosis Dipiridamol

Dosis oral dipiridamol yaitu 300-600 mg sehari dalam 3-4 dosis terbagi. Sedangkan kombinasi aspirin dengan dipiridamole diberikan sebagai sediaan *extended-release*, dengan dosis 200 mg dua kali sehari.

2.2.5.5 Indikasi Dipiridamol

Dipiridamole, diberikan sendiri atau dengan aspirin, mengurangi kekambuhan stroke pada pasien dengan penyakit serebrovaskular iskemik. Kombinasi aspirin dan dipiridamole juga mengurangi gabungan stroke nonfatal, infark miokard nonfatal, dan kematian vaskular dibandingkan dengan aspirin saja. (Leonardi-Bee et al., 2005). Dipiridamole adalah agen antiplatelet yang disetujui FDA untuk digunakan sebagai agen tambahan dalam profilaksis tromboemboli pada mereka yang menjalani penggantian katup. Selain penggunaannya sebagai agen tunggal, kombinasi aspirin dan dipiridamole *extended-release* juga memiliki kegunaan klinis. Formulasi ini memperoleh persetujuan FDA untuk pencegahan stroke dan sebagai terapi alternatif bagi penderita sakit kepala yang tidak tertahankan.

2.2.5.6 Bentuk Sediaan

Tabel 2. 11 Daftar obat dipiridamol (PIONAS)

| Nama Merk | Jenis Sediaan | Rute Pemberian | Dosis |
|---------------------------------------|--|-------------------|----------------------|
| Aggrenox (Boehringer Ingelheim) | Kaptabs pelepasan lambat (aspirin 25 mg dan dipiridamol 200 mg) | Oral | Dewasa 2x1 kapsul |

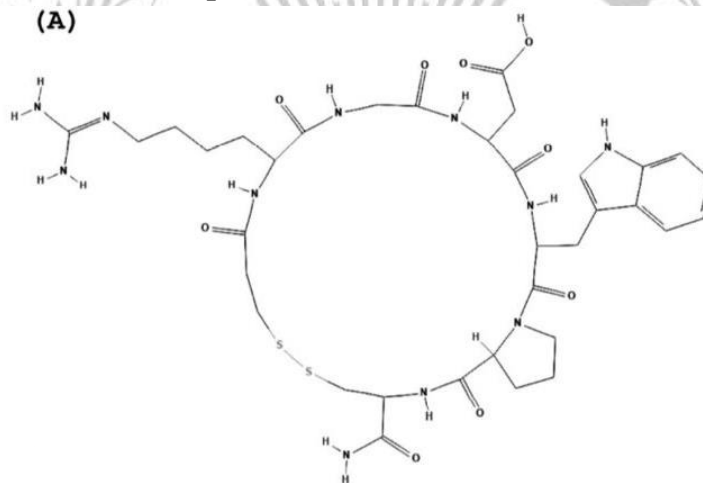
Lanjutan Halaman 46

| Nama Merk | Jenis Sediaan | Rute Pemberian | Dosis |
|---|--|----------------|--|
| Persantin (Boehringer Ingelheim) | Tablet salut gula (Dipiridamol 25 mg, 75 mg) | Oral | Dewasa (Tablet konvensional : 75- 100 mg po 3-4 kali/hari Dewasa (Extended relaese) :200 mg 2x1 po |
| Vasokor (Medikon Prima Laboratories) | Tablet salut selaput (Dipiridamol 25 mg) | Oral | Dewasa (Tablet konvensional) : 75-100 mg po 3-4 kali/hari |

2.2.4 Tinjauan Eptifibatide

2.2.4.1 Struktur Kimia Eptifibatide

(A)



Gambar 2.15 Struktur Kimia Eptifibatide (Tonin & Klen, 2023)

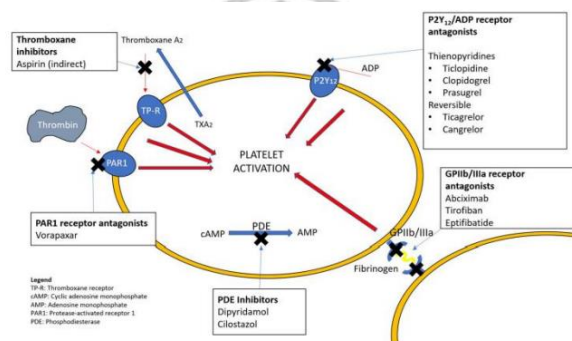
Eptifibatide adalah peptida siklik yang berasal dari protein keluarga disintegrin, barbourin. Rumus molekulnya adalah $C_{35}H_{49}N_{11}O_9S_2$, dan massa molekulnya adalah 832,0 g/mol.

2.2.4.2 Farmakokinetika Eptifibatide

Salah satu ciri dari peptida adalah waktu paruhnya yang pendek pada aliran darah, yang dihasilkan dari pembelahan oleh protease dan peptidase. Waktu paruh eliminasi yang singkat tersebut dimaksudkan untuk mengatur konsentrasi dan fungsinya. Waktu paruh eliminasi plasma eptifibatide adalah 2,5 jam. Volume

distribusi eptifibatide adalah 0,2 hingga 0,3 L/kg (Tonin & Klen, 2023). Selain itu, pembersihan ginjal menyumbang sekitar 50% dari total pembersihan tubuh. Oleh karena itu, eptifibatida terdeaminasi dan metabolit polar diekskresikan dalam urin. Metabolisme hati bukanlah jalur utama eliminasi sebagian besar peptida, namun dapat memainkan peran penting dalam metabolisme beberapa obat peptida.

2.2.4.3 Farmakodinamika Eptifibatide



Gambar 2. 16 Mekanisme eptifibatide (Tangkudung et al., 2021)

Eptifibatide bersaing dengan fibrinogen, dimana fibrinogen berperan dalam mengaktivasi platelet sehingga pembentukan trombus dapat dihambat. Eptifibatide merupakan penghambat spesifik reseptor GP IIb/IIIa, yang membatasi efek farmakologis trombotisit dan prekursorinya. Tujuan pengobatan adalah mencapai 80% penghambatan agregasi trombotisit tergantung pada dosis dan konsentrasi obat (Tonin & Klen, 2023).

2.2.4.4 Dosis Eptifibatide

Dua dosis bolus 180 µg/kg per menit diberikan dengan selang waktu 10 menit diikuti dengan infus 2 µg/kg per menit (Morrow, 2017).

2.2.4.5 Indikasi Eptifibatide

Eptifibatide adalah agen antiplatelet oleh karena itu, digunakan pada penyakit di mana pembentukan trombus merupakan bagian penting dari patogenesis atau komplikasi. Seperti pengobatan antitrombotik lainnya, pertimbangan harus diberikan pada trade-off antara risiko cedera iskemik dan perdarahan saat pemberian eptifibatide. FDA mengindikasikan penggunaannya untuk pengobatan ACS dan intervensi koroner perkutan (PCI).

2.2.4.6 Bentuk Sediaan

Tabel 2.12 Daftar obat eptifibatide yang tersedia di Indonesia (ISO, 2019)

| Nama Merk | Jenis Sediaan | Rute Pemberian | Dosis |
|-------------------------------------|--|-------------------|--|
| Integrilin (Schering- plough) | Vial (inj bolus) 2mg/100ml, vial (infus IV) 0,75mg/100ml | Injeksi | Sindrom koroner akut : Dewasa 180mcg/kgBB secara bolus IV diikuti infus 2.0mcng/kgBB/menit |

2.4 Penelitian Penunjang

Berikut adalah penelitian yang berkaitan dengan skripsi ini, termasuk referensi dari penelitian sebelumnya yang relevan dengan latar belakang permasalahan dalam skripsi ini, dan penulis sedikit banyak terinspirasi oleh penelitian tersebut dalam pembuatan skripsi ini :

Beberapa penelitian terkait penggunaan antiplatelet sebagai terapi infark miokard akut telah dilakukan antara lain oleh Costa di tahun 2022 tentang frekuensi penghambatan fungsi trombosit yang berlebihan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi prevalensi reaktivitas trombosit yang rendah pada pasien dengan infark miokard akut yang diobati dengan ticagrelor dan aspirin. Penelitian ini dilakukan pada 50 pasien dengan infark miokard di Rumah Sakit Israelta Albert Einstein. Pasien diberikan pengobatan antiplatelet ticagrelor dengan dosis muatan 180 mg diikuti dosis pemeliharaan (1 x 90 mg) po dan dikombinasikan bersama aspirin (1 x 100 mg) po. Pada penelitian ini menunjukkan pasien dengan infark miokard akut yang menjalani terapi ticagrelor bersama aspirin memiliki prevalensi reaktifitas trombosit yang rendah (Costa et al., 2022).

Selanjutnya penelitian terkait penggunaan antiplatelet sebagai terapi infark miokard akut telah dilakukan antara lain yang dilakukan oleh Yu pada tahun 2018 di Rumah Sakit Hebei, China. Penelitian ini dilatarbelakangi untuk membandingkan kemanjuran terapi kombinasi dengan pengobatan aspirin tunggal. Pada penelitian ini 68 pasien sebagai kelompok pengamatan dan 68 pasien sebagai kelompok kontrol. Pada kelompok kontrol diberikan aspirin dengan dosis muatan 300 mg dilanjutkan dosis (1 x 100 mg) po. Pada kelompok pengamatan diberikan

aspirin dengan dosis muatan 300 mg dilanjutkan klopido­grel (1 x 75 mg) po. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar puncak CK-MB, cTnl dan CK pada pasien yang menjalani terapi aspirin bersama klopido­grel secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang menerima terapi aspirin saja (Yu et al., 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Moon pada tahun 2021 tentang terapi antiplatelet terhadap kualitas hidup pasien pada sindrom koroner akut. Penelitian ini dilakukan pada 113 pasien yang dibedakan menjadi dua kelompok perlakuan yang dilakukan di Rumah Sakit Universitas Dong – A, Busan. Kelompok perlakuan pertama (56 pasien) yang menerima ticagrelor (2 x 90 mg) po dan kelompok perlakuan kedua (57 pasien) yang menerima klopido­grel (1 x 75 mg) po. Pada penelitian ini memberikan hasil ticagrelor tidak mengurangi kualitas hidup terkait kesehatan seperti fungsi fisik dan peran fisik secara signifikan selama enam bulan setelah PCI pada pasien *acute coronary sindrom* dibandingkan klopido­grel (Moon et al., 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh Lee pada tahun 2021 tentang terapi antiplatelet pada penderita infark miokard non-ST-elevasi dengan menggunakan studi kohort retrospektif berbasis populasi nasional di Taiwan. Pada penelitian ini pasien pada kelompok ticagrelor menerima dosis (2 x 90 mg) po dan kelompok klopido­grel menerima dosis (1 x 75 mg) po. Semua pasien menerima aspirin dengan dosis (1 x 100 mg) po selama masuk NSTEMI. Pada penelitian ini memberikan hasil pasien yang diobati dengan ticagrelor memiliki kejadian vaskular iskemik yang serupa dan risiko perdarahan besar seperti pasien yang diobati dengan clopidogrel. Tidak terdapat masalah keamanan pada ticagrelor. Ticagrelor dikaitkan dengan risiko stroke iskemik yang jauh lebih rendah mengingat populasi Asia memiliki kecenderungan terkena stroke (Lee et al., 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh Roh pada tahun 2021, “*Clinical Impact of Single and Dual Antiplatelet Therapy Beyond 12 Months on Ischemic Risk in Patients With Acute Myocardial Infarction*”. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki hasil klinis terapi antiplatelet tunggal (SAPT) versus ganda (DAPT)

setelah 12 bulan pada pasien dengan IMA stabil dan implantasi *drug eluting stent* (DES) generasi kedua. Dari 13.104 pasien dari database Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health, peneliti memilih 4.604 pasien yang menjalani PCI dengan DES generasi kedua dan tidak menunjukkan kejadian klinis yang merugikan dalam 12 bulan, mereka diklasifikasikan ke dalam kelompok SAPT (aspirin atau clopidogrel) atau DAPT (aspirin dan clopidogrel). Memberikan hasil penggunaan SAPT dikaitkan dengan peristiwa jantung dan serebrovaskular merugikan utama termasuk gabungan dari semua penyebab kematian, infark miokard (MI), dan stroke yang lebih rendah secara signifikan antara 12 dan 36 bulan dibandingkan dengan penggunaan DAPT (Roh et al., 2021) .

