

BAB II

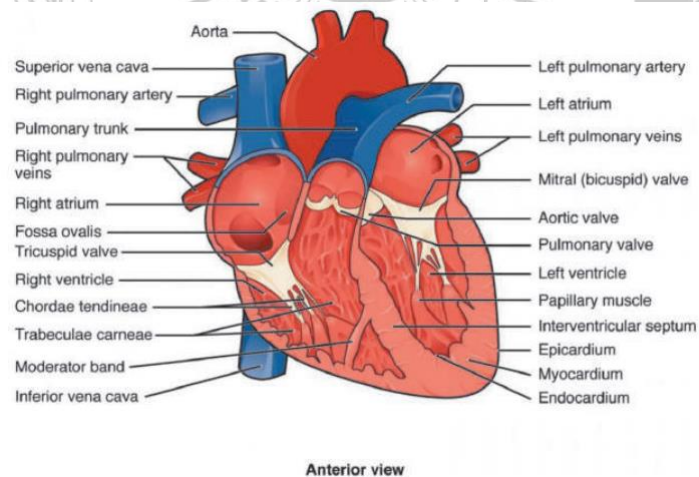
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Jantung

2.1.1 Definisi Jantung

Jantung merupakan sebuah organ yang letaknya pada rongga toraks diantara paru-paru, memiliki peran sentral dalam sistem kardiovaskular manusia. Fungsi pokok sistem ini adalah mengangkut nutrisi serta oksigen ke seluruh tubuh. Jantung, sebagai organ empat bilik, bertanggung jawab untuk memompa darah ke seluruh tubuh. Proses ini melibatkan penerimaan darah terdeoksigenasi dari tubuh, mengirimkannya ke paru-paru untuk dioksigenasi, menerima kembali darah teroksigenasi dari paru-paru, dan akhirnya mendistribusikannya ke seluruh tubuh. Dari segi histologis, fitur seluler jantung memainkan peran penting dalam menjaga fungsi normal dan beradaptasi dengan kondisi tertentu (Chaudhry R, 2022).

2.1.2 Anatomi Jantung



Gambar 2. 1 Lapisan Jantung (*OpenStax*, 2016)

Jantung diperkirakan mempunyai panjang 12 cm, lebar 9 cm, dan tebal 6 cm, pada wanita dewasa memiliki massa rata-rata 250 gram dan sedangkan pria dewasa 300 g. Dibagian paling atas terdapat pangkal jantung tepatnya dibelakang sternum,

dimana semua pembuluh darah besar memasuki dan meninggalkan bagian ini (Mc Cohany, D. 2007). Jantung beroperasi sebagai pompa yang mengalirkan darah beroksigen ke seluruh tubuh. Dengan rata-rata detaknya sekitar 100.000 kali sehari, jantung memompa lebih dari 4.300 galon darah selama periode tersebut. Puncak jantung, yang terbentuk oleh ujung ventrikel kiri, mengarah ke depan, bawah, dan kiri, dan terletak di atas diafragma. Dinding jantung terdiri dari tiga lapisan, meliputi:

1. Epikardium (lapisan terluar): Lapisan membran serosa yang melibatkan mesotelium, melapisi lapisan pendukung jaringan ikat areolar.
2. Miokardium (lapisan tengah): Terdiri dari berbagai lapisan jaringan otot yang saling berhubungan dengan jaringan ikat, pembuluh darah, dan saraf.
3. Endokardium (lapisan terdalam): Lapisan paling dalam dari jantung, mencakup katup, dan dilapisi oleh simple squamous epithelium.

Miokardium, sebagai komponen jaringan otot jantung yang membentuk sekitar 95% dinding jantung, memiliki peran dalam menjalankan fungsi pemompaan jantung. Meskipun strukturnya mirip dengan otot rangka, otot jantung beroperasi secara involunter (tidak dapat dikendalikan secara sadar) seperti otot polos, dengan serat-seratnya membentuk pola melingkar di sekitar jantung. Lapisan terdalam dari dinding jantung, yang disebut endokardium, terdiri dari sel endotel yang melapisi bagian dalam dinding jantung dan membentuk permukaan katup jantung.

Jantung terdiri dari empat ruang, termasuk atrium kanan, atrium kiri, ventrikel kanan, dan ventrikel kiri. Fungsi utama ventrikel adalah menerima darah dari atrium dan memompa darah ke seluruh tubuh melalui arteri. Struktur jantung juga dilengkapi dengan empat katup, yang terdiri dari dua katup atrioventrikular (AV) dan dua katup semilunar. Katup atrioventrikular terletak diantara atrium dan ventrikel, dengan katup tricuspid disisi kanan dan katup mitral disisi kiri (Mc Cohany, 2007).

Perjalanan darah dimulai dengan darah yang telah teroksigenasi di paru-paru, lalu kembali ke jantung melalui atrium kiri. Dari sana, ventrikel kiri memompa darah beroksigen ke seluruh tubuh melalui aorta. Setelah melepas oksigen ke seluruh tubuh, darah yang kembali ke atrium kanan memiliki kadar oksigen yang

berkurang. Hal ini dikenal sebagai sirkulasi sistemik, dengan bagian atas mewakili sirkulasi paru-paru (darah bergerak ke dan dari paru-paru), sementara bagian bawah merupakan sirkulasi sistemik (darah mengalir ke dan dari seluruh tubuh). Di sisi kanan, dimana ventrikel kiri memompa, terjadi perpindahan darah yang kaya oksigen, sedangkan di sisi kiri, dimana ventrikel kanan memompa, terjadi perpindahan darah dengan kadar oksigen yang lebih rendah (Mc Cohany, 2007).

2.1.3 Histologi Jantung

Kerangka berserat, otot jantung, dan sistem konduksi impuls merupakan kerangka dasar jantung. Pangkal jantung mengandung struktur yang sangat padat yang dikenal sebagai kerangka berserat atau jantung. Fungsi kerangka fibrosa termasuk menyediakan kerangka yang kuat untuk kardiomyosit, mengikat daun katup, dan bertindak sebagai isolasi listrik yang memisahkan konduksi di atrium dan ventrikel.

Dinding jantung terbagi menjadi beberapa lapisan berikut: epikardium, miokardium, dan endokardium. Ketiga lapisan jantung ini secara embriologis setara dengan tiga lapisan pembuluh darah: tunika adventisia, tunika media, dan tunika intima. Kantung berlapis ganda berisi cairan yang dikenal sebagai perikardium mengelilingi jantung. Dua lapisan perikardium disebut perikardium fibrosa/parietal bagian luar dan perikardium serosa/visceral bagian dalam. Epikardium merupakan perikardium visceral, yang mendasari jaringan ikat fibroelastik, dan jaringan adiposa. Arteri dan vena koroner, pembuluh limfatik, dan saraf berjalan di bawah epikardium. Endokardium tersusun dari endotel serta lapisan jaringan ikat subendotel. Subendokardium terletak di antara endokardium dan miokardium dan berisi sistem penghantar impuls.

Sistem penghantar impuls memiliki sel jantung khusus bermaksud menghantarkan impuls listrik ke seluruh jantung. Impuls listrik dimulai di nodus sinoatrial (SA), yang letaknya di persimpangan vena cava superior dan atrium kanan. Impuls ini berjalan ke seluruh atrium hingga mencapai nodus atrioventrikular (AV), yang letaknya diantara septum interatrial dan interventrikular. Ketika serabut berjalan ke inferior, serabut tersebut menembus badan fibrosa sentral kerangka jantung untuk membentuk berkas His. Serabut ini

adalah serabut Purkinje setelah membelah di dalam septum interventrikular dan bercabang menjadi ventrikel.

Katup merupakan komponen penting pada jantung. Mereka tidak hanya bertindak sebagai pintu keluar, tetapi juga mencegah aliran balik ke dalam ruangan. Katup aorta, yang memisahkan aorta dari ventrikel kiri, dan katup pulmonal, yang memisahkan arteri pulmonalis dari ventrikel kanan, dikenal sebagai katup semilunar. Dua katup atrioventrikular (AV) adalah katup trikuspid dan mitral. Katup trikuspid menandai pemisahan antara atrium kanan dan ventrikel kanan, sedangkan katup mitral memisahkan atrium kiri dari ventrikel kiri. Aspek unik dari katup AV adalah perlekatannya pada ventrikel dengan bantuan chordae tendinae yang dimasukkan ke otot papiler ventrikel. (Arackal, A, 2023)

2.1.4 Fisiologi Jantung

Sistem kardiovaskular berperan dalam menyediakan suplai darah ke seluruh tubuh dan memiliki kemampuan untuk mengontrol kecepatan serta jumlah darah yang mengalir melalui pembuluh darah. Komponen utama sistem ini melibatkan jantung, arteri, vena, dan kapiler. Jantung dan pembuluh darah bekerja secara sinergis, memastikan aliran darah yang cukup untuk seluruh anggota tubuh. Regulasi sistem kardiovaskular terbentuk melalui berbagai mekanisme responsif, seperti perubahan volume darah, hormon, elektrolit, osmolaritas, obat-obatan, kelenjar adrenal, ginjal, serta faktor-faktor lainnya. Sistem saraf parasimpatis dan simpatis pula turut berperan dalam pengaturan sistem kardiovaskular, menambah kompleksitas dalam kontrolnya. Dengan koordinasi yang rumit antara berbagai faktor ini, sistem kardiovaskular memastikan bahwa kebutuhan darah setiap bagian tubuh terpenuhi secara efisien.

Jantung adalah organ tubuh yang memompa darah melalui pembuluh. Memompa darah langsung ke arteri, lebih khusus lagi, aorta atau arteri pulmonalis. Pembuluh darah sangat penting karena mengontrol jumlah aliran darah ke bagian tubuh tertentu. Pembuluh darah meliputi arteri, kapiler, dan vena. Arteri berfungsi sebagai pembuluh darah yang mengalirkan darah keluar dari jantung dan dapat dikelompokkan menjadi arteri besar dan arteri kecil.. Arteri besar berfungsi menerima tekanan aliran darah tertinggi dan memiliki dinding yang lebih tebal serta

elastis untuk menanggung tekanan tinggi tersebut. Di sisi lain, arteri yang lebih kecil, seperti arteriol, memiliki lebih banyak otot polos yang dapat berkontraksi atau berelaksasi untuk mengatur aliran darah ke bagian tubuh tertentu. Karena menghadapi tekanan darah yang lebih rendah, arteriol tidak perlu seelastis arteri yang lebih besar. Arteriol memiliki peran signifikan dalam menyediakan resistensi dalam sirkulasi pulmonal karena dindingnya yang lebih kaku dibandingkan arteri yang lebih besar. Berikutnya, kapiler bercabang dari arteriol dan terdiri dari lapisan sel tunggal. Struktur tipis ini memfasilitasi pertukaran nutrisi, gas, dan limbah dengan jaringan dan organ. Selain itu, vena berperan dalam membawa darah kembali ke jantung, dilengkapi dengan katup untuk mencegah aliran balik darah.

Sistem kardiovaskular terdiri dari dua sirkulasi utama, yaitu sirkulasi sistemik dan sirkulasi pulmonal. Tujuan pokok dari sistem ini adalah memastikan adanya sirkulasi darah yang memadai ke seluruh tubuh. Sirkulasi pulmonal bertanggung jawab untuk proses oksigenasi darah di paru-paru, sementara sirkulasi sistemik menyediakan darah yang kaya oksigen dan nutrisi untuk mendistribusikan ke seluruh tubuh. Dengan kerja sama antara kedua sirkulasi ini, sistem kardiovaskular mendukung kebutuhan seluruh organ dan jaringan dalam tubuh agar dapat berfungsi dengan optimal (Chaudhry R, 2022).

2.1.5 Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS)

Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS) adalah sistem pengatur penting volume darah, keseimbangan elektrolit, dan resistensi pembuluh darah sistemik. Meskipun refleks baroreseptor merespons penurunan tekanan arteri dalam jangka pendek, RAAS bertanggung jawab atas perubahan akut dan kronis. Pemahaman klasik tentang RAAS adalah bahwa RAAS terdiri dari tiga senyawa penting: renin, angiotensin II, dan aldosteron. Ketiga senyawa ini meningkatkan tekanan arteri sebagai respons terhadap penurunan tekanan darah ginjal, pengiriman garam ke tubulus berbelit-belit distal, dan beta-agonisme. (Almutlaq M. *et al.* 2021, Wu CH., *et al.* 2018).

2.2 Penyakit Jantung Koroner

2.2.1 Definisi Penyakit Jantung Koroner

Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah kondisi yang menyerang jantung dan pembuluh darah, yang ditandai oleh penebalan dinding pembuluh darah. Penebalan ini dapat mengakibatkan penyumbatan dan penyempitan pada pembuluh darah koroner, serta mengganggu aliran darah ke otot jantung. Akibatnya, fungsi jantung terganggu karena kurangnya pasokan darah (Rahayu et al., 2021).

Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah keadaan yang disebabkan oleh penumpukan plak pada arteri koroner yang berperan dalam menyediakan oksigen ke otot jantung. PJK masuk ke dalam kategori penyakit kardiovaskular yang paling umum terjadi. Penyakit kardiovaskular mencakup berbagai gangguan pada jantung dan pembuluh darah, termasuk stroke, penyakit jantung rematik, dan berbagai kondisi lainnya, sesuai dengan definisi dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) (Ghani, L., 2016).

2.2.2 Epidemiologi

Penyakit jantung koroner adalah permasalahan kesehatan yang sering terjadi, baik di negara-negara maju maupun di negara berkembang.. Menurut suatu penelitian, diperkirakan bahwa penyakit jantung koroner menyumbang sekitar 2,2% dari total beban penyakit global dan mencakup 32,7% dari seluruh kasus penyakit kardiovaskular. Dampak penyakit ini terasa signifikan, dengan biaya yang mencapai lebih dari 200 miliar dolar setiap tahunnya untuk sistem layanan kesehatan di Amerika Serikat. Survei kesehatan nasional yang dilakukan oleh American Heart Association (AHA) pada tahun 2009-2012 menunjukkan bahwa pria sekitar 7,6% dan wanita 5,0% di Amerika Serikat yang hidup dengan penyakit arteri koroner. Jumlah ini setara dengan 15,5 juta orang Amerika yang mengalami penyakit ini selama periode tersebut (Brown, et al., 2023)

Jumlah keseluruhan PJK di Indonesia memperoleh 1,5%, atau setara dengan 2.650.340 jiwa. Provinsi Nusa Tenggara Timur (NTT) mencatatkan angka

prevalensi tertinggi, yaitu sebesar 4,4%, atau sekitar 137.130 jiwa, sementara Provinsi Riau memiliki angka prevalensi terendah dengan hanya 0,3% dan Provinsi Jawa Timur memperoleh 1,3% atau sebanyak 375.127 jiwa. (Riskesdas, 2013). Indonesia memperoleh 1,5%, atau setara dengan 2.650.340 jiwa yang mengalami Penyakit Jantung Koroner (PJK) dimana Provinsi Jawa Timur memperoleh 1,3% atau sebanyak 375.127 jiwa (Riskesdas, 2013). Pada tahun 2021 berdasarkan laporan bulanan surveilans penyakit tidak menular di Kota Malang jumlah kunjungan untuk kasus Penyakit Jantung Koroner (PJK) mencapai 2.489 orang. (PemKot Malang, 2022)

2.2.3 Etiologi

Penyakit jantung koroner disebabkan oleh penyempitan, penyumbatan, atau kelainan pada pembuluh arteri koroner. Penyempitan dan penyumbatan ini dapat menghambat aliran darah ke otot jantung, yang sering kali ditandai dengan rasa nyeri. Jika kondisi tersebut memburuk, fungsi jantung dalam memompa darah bisa terganggu bahkan berhenti. Kondisi ini dapat merusak sistem pengaturan irama jantung dan dapat berakhir dengan kematian (Wahidah, W., & Harahap, R. A., 2021).

Penyakit arteri koroner melibatkan sejumlah faktor penyebab, yang dapat diklasifikasikan menjadi faktor yang tidak dapat diubah dan faktor yang dapat diubah. Faktor yang tidak dapat diubah mencakup jenis kelamin, usia, riwayat keluarga, dan faktor genetik. Sementara itu, faktor risiko yang dapat dimodifikasi termasuk perilaku merokok, kelebihan berat badan, kadar lipid, dan variabel psikososial. Di wilayah barat, gaya hidup modern yang serba cepat telah membawa masyarakat untuk mengonsumsi lebih banyak makanan cepat saji dan makanan tidak sehat, yang ikut berkontribusi pada peningkatan prevalensi penyakit jantung iskemik Meskipun upaya kesehatan yang lebih baik, merokok tetap menjadi penyebab utama penyakit kardiovaskular. (Jamal A., et al., 2015). Jenis kelamin juga memainkan peran, dengan laki-laki memiliki kecenderungan lebih besar terkena penyakit arteri koroner dibandingkan dengan perempuan. Hiperkolesterolemia tetap menjadi faktor risiko yang mampu diubah, dimana

peningkatan low-density lipoprotein (LDL) meningkatkan risiko PJK, sementara kenaikan high-density lipoprotein (HDL) mengurangi risiko PJK. Faktor inflamasi, seperti peningkatan sensitivitas C-reactive protein (CRP) atau high sensitivity C-reactive protein (h-sCRP), juga diidentifikasi sebagai faktor risiko yang kuat pada penyakit arteri koroner, meskipun penggunaannya masih kontroversial dalam praktik klinis (Koenig W., 2013).

2.2.4 Klasifikasi

Klasifikasi penyakit arteri koroner menurut Shahjehan RD., et al. 2023 sebagai berikut:

1. Penyakit Jantung Iskemik Stabil

Penyakit jantung iskemik stabil muncul dalam bentuk angina stabil, yang umumnya dicirikan oleh rasa nyeri atau tekanan substernal yang intens saat beraktivitas atau menghadapi stres emosional. Gejala ini dapat mereda dengan istirahat atau penggunaan nitroglicerine dan biasanya berlangsung sekitar 2 bulan. Perlu diperhatikan bahwa gejala angina klasik tidak selalu muncul dan dapat berbeda-beda, terutama pada kelompok demografis tertentu seperti wanita, usia lanjut, dan penderita diabetes. Penanganannya melibatkan pendekatan baik secara farmakologis maupun non-farmakologis. Modifikasi gaya hidup mencakup berhenti merokok, berolahraga secara teratur, mengontrol berat badan, menjaga tekanan darah dan diabetes, serta mengadopsi pola makan yang sehat. Intervensi farmakologis melibatkan penggunaan obat seperti kardioprotektif dan antiangina. (Shahjehan RD., et al. 2023).

2. Sindrom Koroner Akut

Sindrom koroner akut menampakkan diri dengan sensasi nyeri atau tekanan pada area dada substernal yang muncul secara tiba-tiba. Gejala ini sering kali menyebar ke leher dan lengan kiri, sering disertai dengan dispnea (sesak napas), denyut jantung yang tidak teratur, pusing, hilang kesadaran (sinkop), serangan jantung, atau kegagalan jantung kongestif yang baru muncul. (Shahjehan RD., et al. 2023)

3. *ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI)*

Diagnosis STEMI dapat diluruskan ketika terjadi elevasi segmen ST pada sadapan yang berdekatan sebesar 1 mm pada sadapan ekstremitas atau sadapan prekordial, kecuali pada V2 dan V3. Pada V2 dan V3, elevasi ST pada pria minimal sebesar 2 mm dan pada wanita 1,5 mm. Hal ini dianggap sebagai kriteria untuk mengonfirmasi diagnosis STEMI. Selain itu, Blok Cabang Bundel Kiri atau *Left Bundle Branch Block (LBBB)* yang baru muncul juga dianggap setara dengan STEMI. (Shahjehan RD., et al. 2023)

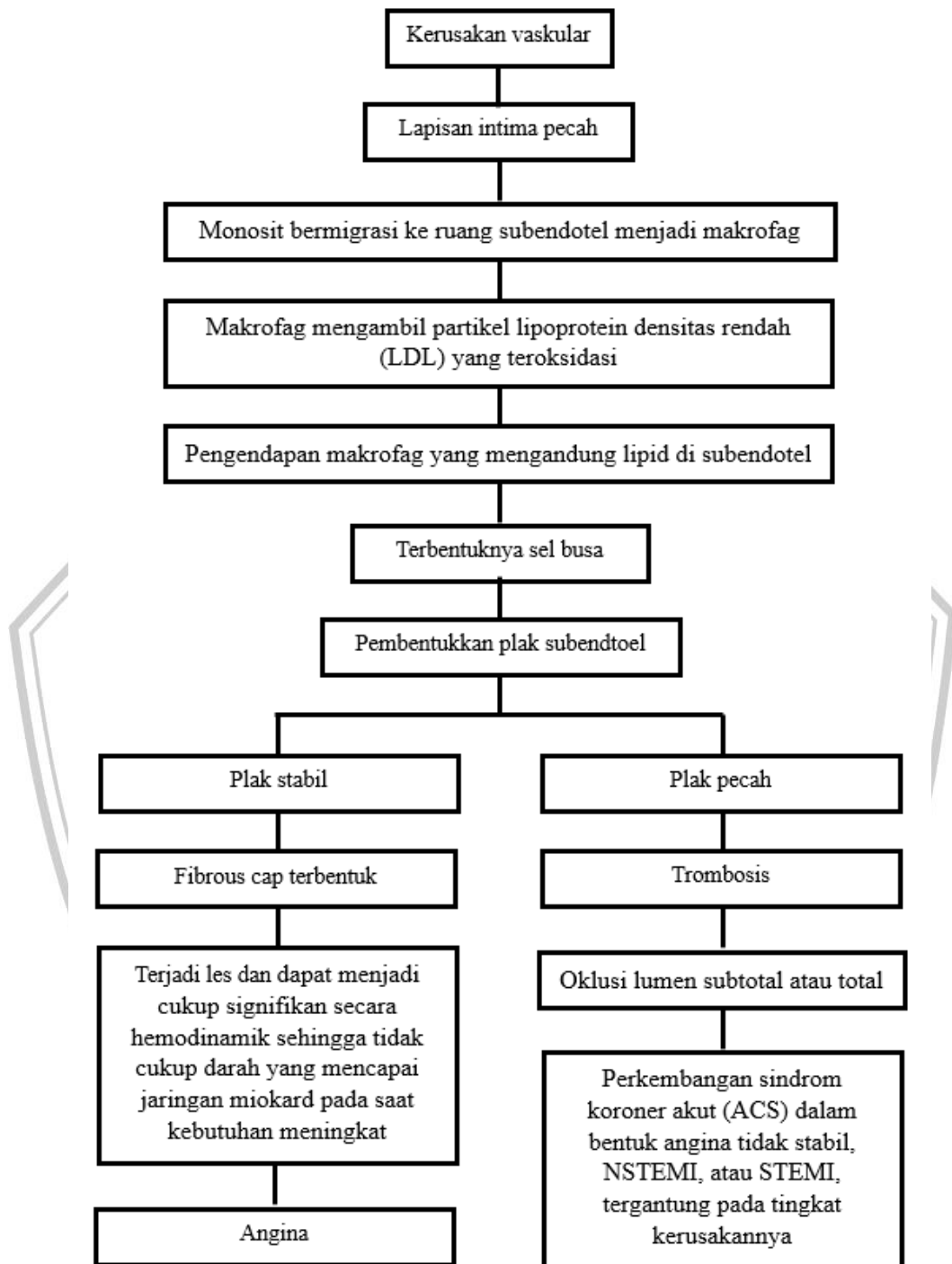
4. *Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI)*

NSTEMI adalah keadaan dimana menghambat aliran sirkulasi darah, seperti adanya plak yang stabil, vasospasme sebagaimana terjadi pada angina Prinzmetal, emboli pada pembuluh koroner, atau peradangan pada arteri koroner. Selain itu, cedera pada jantung yang bukan disebabkan oleh masalah pembuluh koroner, seperti trauma fisik pada otot jantung, miokarditis, atau dampak zat-zat yang bersifat toksik terhadap organ jantung, juga dapat menjadi pemicu kondisi ini. (Basit H., et al. 2023)

5. Angina Tidak Stabil

Angina tidak stabil adalah rasa tidak nyaman atau nyeri dada dikarenakan kurangnya pasokan oksigen dan aliran darah menuju jantung. Hal ini adalah bagian dari sindrom koroner akut dan dapat menyebabkan serangan jantung (Goyal A., et al. 2022)

2.2.5 Patofisiologi



Gambar 2. 2 Patofisiologi Penyakit Jantung Koroner (Nakahara T., *et al.* 2017)

Ciri khas dari bagaimana Penyakit Jantung Koroner (PJK) berkembang melibatkan pembentukan plak aterosklerotik. Plak ini sejenis penumpukan lemak

yang menyempitkan pembuluh darah dan menghalangi atau menghambat aliran darah. Langkah awal dalam proses ini disebut "garis lemak." Garis lemak terbentuk ketika sel-sel busa, yang sebenarnya adalah makrofag yang mengandung lemak, menumpuk di bawah lapisan pembuluh darah. Ketika pembuluh darah mengalami kerusakan, lapisan dalamnya pecah, dan sel-sel darah tertentu bergerak ke area di bawah lapisan tersebut, di mana mereka berubah menjadi sel-sel busa. Sel-sel ini menangkap partikel lemak (LDL) yang teroksidasi, membentuk sel-sel busa. Sel-sel T diaktifkan, melepaskan zat kimia yang menolong mekanisme penyakit. Faktor pertumbuhan yang dilepaskan merangsang otot polos, yang kemudian menangkap partikel LDL dan kolagen teroksidasi, menyimpannya dengan sel busa, dan menaikkan jumlah sel busa. Keseluruhan mekanisme tersebut mengakibatkan terbentuknya plak di bawah lapisan pembuluh darah.

Seiring berjalannya waktu, plak tersebut dapat tumbuh lebih besar atau tetap stabil jika tidak ada kerusakan lebih lanjut pada lapisan dalam pembuluh darah (endotelium). Jika plak tetap stabil, maka lapisan serat akan terbentuk, dan lesi tersebut akan mengalami klasifikasi seiring waktu. Lesi ini bisa menjadi cukup signifikan secara hemodinamik, mengakibatkan kurangnya pasokan darah yang mencapai jaringan otot jantung saat kebutuhan meningkat, menyebabkan gejala angina. Namun, gejalanya akan mereda saat istirahat karena kebutuhan oksigen berkurang. Untuk menyebabkan angina saat istirahat, lesi harus mengalami penyempitan minimal 90%. Beberapa plak dapat pecah, menyebabkan paparan faktor jaringan, yang kemudian dapat menyebabkan pembentukan gumpalan darah (trombosis). Trombosis ini dapat menyebabkan penyumbatan sebagian atau seluruh lumen pembuluh darah dan dapat menyebabkan munculnya sindrom koroner akut dalam bentuk angina tidak stabil, N-STEMI, maupun STEMI, tergantung keparahannya. (Nakahara T., *et al.* 2017)

2.2.6 Manifestasi Klinis

Keluhan pasien dengan iskemia miokard bisa berupa nyeri dada yang tipikal (angina tipikal) atau atipikal (angina ekuivalen). Angina tipikal ditandai dengan rasa tertekan atau berat di daerah retrosternal (tengah) yang dapat menyebar ke lengan kiri, leher, rahang, area interskapular, bahu, atau epigastrium. Rasa nyeri ini bisa bersifat intermiten (berlangsung beberapa menit) atau persisten (lebih dari 20 menit). Angina tipikal sering kali disertai dengan gejala tambahan seperti berkeringat, mual atau muntah, nyeri perut, sesak napas, dan sinkop. Angina atipikal sering ditandai dengan gejala yang berbeda dari angina tipikal, seperti nyeri di area yang tidak biasa, gangguan pencernaan (indigestion), sesak napas yang tidak dapat dijelaskan, atau rasa lemah mendadak yang sulit dijelaskan. Gejala ini lebih umum pada pasien yang lebih muda (25-40 tahun) atau yang lebih tua (>75 tahun), wanita, penderita diabetes, gagal ginjal kronis, atau demensia. Meskipun angina atipikal bisa terjadi saat istirahat, gejala ini perlu dicurigai sebagai angina ekuivalen jika terkait dengan aktivitas, terutama pada pasien dengan riwayat penyakit jantung koroner (PJK). Penting untuk diingat bahwa hilangnya gejala angina setelah pemberian nitrat sublingual tidak dapat diandalkan sebagai indikator untuk diagnosis sindrom koroner akut (SKA). (Kemenkes, 2019)

2.2.7 Data Klinik

Elektrokardiogram (EKG) merupakan satu-satunya alat kesehatan atau peralatan yang dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit jantung koroner. EKG berfungsi dengan merekam aktivitas listrik di otot jantung dan menampilkan data tersebut pada monitor visual atau kertas cetak. Dokter ahli kemudian mendiagnosis data yang dihasilkan oleh alat ini. Hasil EKG jantung yang normal memiliki ciri khas tertentu. Namun, kerusakan otot jantung maupun detak jantung yang tak terkontrol dapat mempengaruhi aksi kelistrikan jantung dan mengganti hasil EKG. (Putri, A. F., 2020)

2.2.8 Data Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium pada Penyakit Jantung Koroner, seperti creatine kinase (CK), CK-MB, troponin, SGOT, ataupun LDH, yang dapat memberikan informasi mengenai kondisi jantung. Kadar enzim ini dapat meningkat pada kasus infark miokard akut, sementara tetap normal pada angina pektoris. Pemeriksaan troponin I menunjukkan peningkatan dalam rentang waktu 2-8 jam, mencapai puncaknya dalam 10-24 jam, dan mengalami penurunan pada hari ketujuh. Troponin I secara khusus terdeteksi dalam jaringan otot jantung dan tidak ada pada darah orang sehat. Penderita penyakit jantung koroner cenderung menunjukkan peningkatan yang signifikan di atas batas normal dalam pemeriksaan ini. Tes lipid darah, termasuk kolesterol, HDL, LDL, trigliserida, serta tes glukosa darah, perlu diperiksa untuk menilai faktor risiko hiperlipidemia dan diabetes. (Kabo P., 2014)

2.2.9 Pemeriksaan Penunjang

Menurut *National Heart, Lung, and Blood Institute* tahun 2023, untuk membantu mendiagnosis penyakit jantung koroner, beberapa tes dan prosedur jantung sebagai berikut:

1. Elektrokardiogram (EKG) adalah suatu prosedur yang merekam kekuatan dan waktu sinyal listrik yang melewati jantung, dengan tujuan menentukan apakah ritme jantung stabil atau mengalami ketidakaturan.
2. Pemindaian Kalsium Koroner merupakan suatu prosedur yang mengukur jumlah kalsium di dinding arteri koroner. Tes ini termasuk dalam jenis pemindaian tomografi komputer (CT) jantung. Pemindaian kalsium koroner juga memiliki manfaat dalam mengevaluasi risiko penyakit jantung koroner pada perokok atau individu yang tidak menunjukkan gejala penyakit jantung.
3. Tes Stres adalah suatu pemeriksaan yang mengevaluasi bagaimana jantung berfungsi selama aktivitas fisik atau merespons terhadap pengobatan. Saat menjalani tes stres, seseorang dapat berjalan atau berlari di atas treadmill atau menggunakan sepeda stasioner untuk meningkatkan aktivitas jantung dan meningkatkan detak jantung. Jika ada kendala medis yang menghalangi

seseorang untuk berolahraga, penyedia layanan kesehatan mungkin memberikan obat agar jantung bekerja lebih keras, meniru efek aktivitas fisik. Untuk menilai aliran darah yang cukup ke otot jantung, tes ini menggunakan EKG, ekokardiogram, atau metode pencitraan lainnya untuk memantau respons jantung selama aktivitas fisik.

4. Pencitraan Resonansi Magnetik Jantung atau *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) adalah prosedur yang dipakai untuk mengidentifikasi masalah aliran darah atau kerusakan jaringan di jantung atau arteri koroner. Pemeriksaan ini dapat membantu mendiagnosis penyakit mikrovaskular koroner, serta menentukan apakah terdapat penyakit arteri koroner yang tidak menyumbat sepenuhnya atau menyumbat sepenuhnya. Selain itu, MRI jantung juga dapat memberikan klarifikasi terhadap hasil tes pencitraan lainnya.
5. Pemindaian Tomografi Emisi Positron Jantung atau *a cardiac Positron Emission Tomography* (PET) *scan* adalah suatu metode evaluasi yang menilai aliran darah melewati pembuluh darah koroner dan distribusinya ke otot jantung. Jenis tes pencitraan nuklir ini bermanfaat dalam mendiagnosis penyakit mikrovaskular koroner.
6. Angiografi Koroner Invasif adalah suatu prosedur di mana pewarna kontras digunakan untuk mengidentifikasi penyumbatan pada arteri koroner. Dalam prosedur kateterisasi jantung, pewarna akan dimasukkan ke dalam arteri koroner. Prosedur ini sering dilakukan ketika hasil tes lain menunjukkan adanya kemungkinan penyakit arteri koroner.
7. Angiografi CT Koroner adalah suatu tes pencitraan yang kurang invasif yang mengevaluasi aliran darah melalui arteri koroner. Tes ini melibatkan penggunaan mesin sinar-X khusus yang mengambil sejumlah gambar jantung..

2.2.10 Komplikasi

Menurut *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) tahun 2013, Komplikasi Penyakit Jantung Koroner (PJK) sebagai berikut:

1. Gagal jantung

Gagal jantung dapat menimbulkan berbagai masalah tergantung pada bagian mana dari jantung yang terkena. Jika bagian kanan jantung terkena, darah dapat menumpuk di pembuluh darah yang seharusnya mengangkut darah kembali menuju jantung. Tekanan yang naik di dalam vena mampu mendorong cairan untuk keluar dari vena ke sekitarnya, mengakibatkan pembengkakan, khususnya pada kaki. Pada tahap lanjut, edema juga dapat terjadi pada perut atau hati. Jika gagal jantung mempengaruhi sisi kiri jantung, darah dapat menumpuk di pembuluh darah yang mengangkut darah keluar dari paru-paru. Hal ini dapat menyebabkan sesak napas, terutama saat melakukan aktivitas yang lebih berat. Gagal jantung di sisi kiri dan kanan terkadang dapat terjadi secara bersamaan. Tingkat keparahan gagal jantung bermacam-macam. Gejalanya bisa jadi ringan atau bahkan tidak bergejala, tetapi juga dapat sangat memengaruhi kebugaran fisik. Gejala yang mungkin muncul termasuk kelelahan, sesak napas, nyeri dada, dan detak jantung yang tidak teratur. Gagal jantung yang parah dapat membuat sulit untuk melaksanakan kegiatan sehari-hari, seperti berjalan beberapa langkah ataupun beraktivitas.

2. Detak Jantung Tidak Teratur (Aritmia)

Ketika jantung tak dapat menerima oksigen yang cukup, bagian jaringan yang mengatur detak jantung dapat mengalami kerusakan. Hal ini dapat mengakibatkan detak jantung menjadi tidak teratur, lebih cepat, atau lebih lambat. Gangguan ritme jantung seperti ini dapat menyebabkan sensasi berdebar-debar, kelelahan, atau pusing. Pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) sering digunakan untuk mendiagnosis masalah irama jantung, dengan fibrilasi atrium menjadi jenis yang paling umum. Masalah irama jantung dapat menghambat fungsi pemompaan jantung, yang dapat mengakibatkan gagal jantung atau memperburuk kondisi kesehatan.

Beberapa masalah irama jantung, terutama fibrilasi atrium, dapat meningkatkan risiko pembentukan gumpalan darah di jantung. Jika gumpalan ini terlepas dan mencapai otak melalui aliran darah, dapat menyebabkan stroke.

3. Serangan Jantung

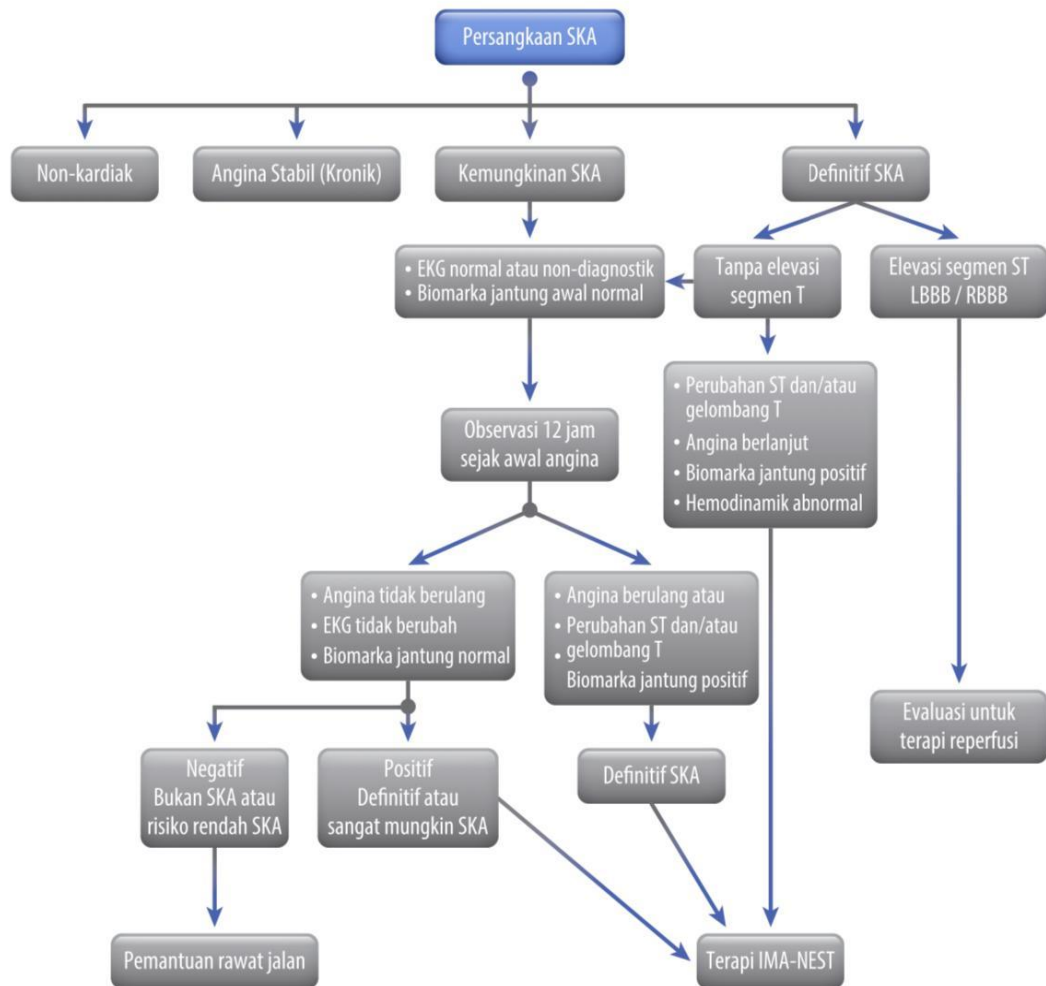
Seseorang mengalami serangan jantung ketika arteri koroner tersumbat sepenuhnya, yang dapat menghentikan suplai oksigen ke sebagian otot jantung. Jika kondisi ini berlangsung terlalu lama, bagian otot jantung tersebut dapat mengalami kematian, mengancam nyawa, dan membutuhkan perhatian medis segera. Ada dua jenis serangan jantung utama yang dibedakan oleh para ahli yakni Infark Miokard Elevasi Segmen ST (STEMI) dan Infark Miokard Non-ST elevasi segmen (NSTEMI). Pada STEMI, grafik elektrokardiogram menunjukkan peningkatan pada segmen ST, sementara pada NSTEMI, EKG tidak menunjukkan elevasi segmen ST. Penanganan STEMI umumnya melibatkan prosedur kateter jantung atau angioplasti. Kateter dimasukkan ke arteri yang tersumbat, dan balon diujungnya ditempatkan untuk melebarkan pembuluh darah. Stent sering ditanam bermaksud melindungi supaya pembuluh darah tetap terbuka. Pengobatan NSTEMI atau angina tidak stabil akan bervariasi tergantung pada faktor-faktor seperti perkembangan gejala, kondisi kesehatan umum, usia, dan risiko komplikasi. Namun, sebagian besar NSTEMI juga dapat diobati dengan prosedur kateter jantung.

2.2.11 Prognosis

Prognosis penyakit ini ditentukan oleh sejumlah faktor, diantaranya beberapa dapat diubah, sementara yang lain tidak dapat diubah. Faktor-faktor seperti usia pasien, jenis kelamin, riwayat keluarga dan genetika, etnis, kebiasaan makan dan merokok, tingkat kepatuhan terhadap pengobatan, aksesibilitas layanan kesehatan, dan status keuangan, serta dengan jumlah arteri yang terlibat, semuanya memengaruhi prospek keseluruhan. Kondisi penyakit penyerta seperti diabetes mellitus, hipertensi, dislipidemia, dan penyakit ginjal kronis juga memainkan peran penting dalam menentukan hasil keseluruhan. (Tabei SM., *et al.* 2014)

2.2.12 Tatalaksana

2.2.12.1 Terapi Farmakologi



Gambar 2.3 Algoritme Evaluasi dan Tatalaksana SKA (dimodifikasi dari Anderson *et. al.*, 2007) (PERKI, 2018)

Berdasarkan Kemenkes (2019), Terapi farmakologi untuk Penyakit Jantung Koroner sebagai berikut:

1. β -Blocker (Penyekat Beta)

Penyekat beta (beta blocker) memiliki manfaat utama dalam terapi dengan cara mempengaruhi reseptor beta-1, yang mengurangi konsumsi oksigen oleh miokardium. Terapi ini sebaiknya dihindari pada pasien dengan gangguan konduksi atrio-ventrikular yang signifikan, asma bronkial, dan disfungsi akut ventrikel kiri. Dalam kebanyakan kasus, obat

oral sudah cukup efektif dibandingkan dengan injeksi. Penyekat beta direkomendasikan untuk pasien dengan APTS atau NSTEMI, terutama jika ada hipertensi dan/atau takikardia, asalkan tidak ada kontraindikasi (Kelas I-B). Obat penyekat beta oral sebaiknya diberikan dalam 24 jam pertama (Kelas I-B). Selain itu, penyekat beta juga dianjurkan untuk semua pasien dengan disfungsi ventrikel kiri selama tidak ada kontraindikasi (Kelas I-B). Pada pasien dengan riwayat penggunaan penyekat beta kronis yang datang dengan SKA, terapi sebaiknya diteruskan kecuali jika mereka termasuk dalam klasifikasi Killip \geq III (Kelas I-B). Daftar penyekat beta yang sering digunakan dalam praktek klinis dapat dilihat pada Tabel II.1

Obat β-Blocker	Dosis
Atenolol	25 – 100 mg/hari
Bisoprolol	1.25 – 10 mg/hari
Carvediol	2 x 6,25 mg/hari, titrasi sampai maksimum 2x25mg/hari
Metoprolol	500 – 200 mg/hari

Tabel II. 1 Jenis dan dosis Penyekat Beta (β -Blocker)

2. Nitrat

Keuntungan dari terapi nitrat terletak pada kemampuannya untuk menyebabkan dilatasi vena, yang mengurangi preload dan volume akhir diastolik ventrikel kiri, sehingga menurunkan konsumsi oksigen miokardium. Selain itu, nitrat juga dapat menyebabkan dilatasi pembuluh darah koroner, baik yang normal maupun yang mengalami aterosklerosis. Nitrat, baik dalam bentuk oral maupun intravena, efektif dalam mengatasi keluhan pada fase akut angina. Pada pasien dengan APTS/NSTEMI yang mengalami nyeri dada yang terus-menerus, sebaiknya diberikan nitrat sublingual setiap 5 menit hingga maksimal 3 kali, kemudian dipertimbangkan penggunaan nitrat intravena jika tidak ada kontraindikasi. Nitrat intravena direkomendasikan pada iskemia yang terus-menerus, gagal jantung, atau hipertensi dalam 48 jam pertama setelah APTS/NSTEMI. Penggunaan nitrat intravena tidak boleh menghalangi pemberian terapi lain yang terbukti menurunkan mortalitas, seperti penyekat beta atau inhibitor

angiotensin converting enzyme (ACE-I). Nitrat tidak boleh diberikan pada pasien dengan tekanan darah sistolik <90 mmHg atau penurunan lebih dari 30 mmHg dari nilai awal, bradikardia berat (<50 kali per menit), takikardia tanpa gejala gagal jantung, atau infark ventrikel kanan. Nitrat juga tidak boleh diberikan pada pasien yang telah menggunakan inhibitor fosfodiesterase, seperti sildenafil dalam 24 jam terakhir atau tadalafil dalam 48 jam terakhir. Waktu yang tepat untuk memulai terapi nitrat setelah penggunaan vardenafil belum dapat ditentukan.

3. *Calcium Channel Blockers (CCB)*

Nifedipin dan amlodipin memiliki efek vasodilator pada arteri dengan sedikit atau tanpa dampak pada SA Node atau AV Node. Sebaliknya, verapamil dan diltiazem mempengaruhi SA Node dan AV Node secara signifikan juga menyebabkan dilatasi arteri. Semua jenis CCB ini memiliki efek dilatasi koroner yang seimbang. Karena itu, CCB, khususnya golongan dihidropiridin, adalah pilihan utama untuk mengatasi angina vasospastik. Studi menunjukkan bahwa penggunaan CCB pada STEMI memberikan hasil yang sebanding dengan penyekat beta dalam mengatasi keluhan angina. CCB dihidropiridin direkomendasikan untuk meredakan gejala pada pasien yang sudah menerima nitrat dan penyekat beta. CCB nondihidropiridin direkomendasikan untuk pasien NSTEMI yang memiliki kontraindikasi terhadap penyekat beta, dan dapat dipertimbangkan sebagai pengganti terapi penyekat beta dalam bentuk yang beraksi lama (*long-acting*). CCB direkomendasikan untuk pasien dengan angina vasospastik. Penggunaan CCB dihidropiridin dengan pelepasan cepat (*immediate-release*) tidak dianjurkan kecuali dikombinasikan dengan penyekat beta.

Obat CCB	Dosis
Verapamil	180 – 240 mg/hari dibagi 2 – 3 dosis
Diltiazem	120 – 360 mg/hari dibagi 3 – 4 dosis
Nifedipine GITS (long acting)	30 – 90 mg/hari
Amlodipin	5 – 10 mg/hari

Tabel II. 2 Jenis dan dosis CCB

4. Antiplatelet

Aspirin harus diberikan kepada semua pasien tanpa kecuali dengan dosis loading 150-300 mg dan dosis pemeliharaan 75-100 mg setiap hari untuk jangka panjang, terlepas dari strategi pengobatan yang digunakan. Penghambat reseptor ADP harus diberikan bersama aspirin sesegera mungkin dan diteruskan selama 12 bulan, kecuali jika ada kontraindikasi seperti risiko perdarahan yang tinggi. Penghambat pompa proton, kecuali omeprazole, disarankan bersamaan dengan terapi dual antiplatelet (DAPT) - aspirin dan penghambat reseptor ADP, pada pasien dengan riwayat perdarahan saluran cerna atau ulkus peptikum, serta pada pasien dengan faktor risiko seperti infeksi *H. pylori*, usia ≥ 65 tahun, atau penggunaan antikoagulan atau steroid. Penghentian penghambat reseptor ADP sebelum 12 bulan tidak disarankan kecuali ada indikasi klinis yang jelas. Ticagrelor direkomendasikan untuk semua pasien dengan risiko kejadian iskemik sedang hingga tinggi (misalnya peningkatan troponin) dengan dosis loading 180 mg, dilanjutkan dengan 90 mg dua kali sehari, tanpa memandang strategi pengobatan awal. Ini juga berlaku bagi pasien yang sebelumnya menggunakan clopidogrel. Clopidogrel direkomendasikan untuk pasien yang tidak bisa menggunakan ticagrelor, dengan dosis loading 300 mg dan dosis pemeliharaan 75 mg setiap hari. Dosis loading clopidogrel 600 mg (atau 300 mg diikuti 300 mg tambahan saat IKP) disarankan untuk pasien yang akan menjalani strategi invasif jika ticagrelor tidak tersedia. Untuk pasien yang menjalani IKP tanpa risiko perdarahan yang meningkat, dosis pemeliharaan clopidogrel yang lebih tinggi (150 mg setiap hari) dapat dipertimbangkan selama 7 hari pertama. Pada pasien yang memerlukan pembedahan mayor non-emergensi (termasuk CABG) setelah menerima pengobatan penghambat reseptor ADP, sebaiknya pembedahan ditunda selama 5 hari setelah penghentian ticagrelor atau clopidogrel, jika secara klinis memungkinkan dan tidak ada risiko iskemik tinggi. Ticagrelor atau clopidogrel dapat dipertimbangkan untuk diberikan atau dilanjutkan setelah pembedahan CABG jika dianggap aman. Pemberian aspirin bersamaan

dengan NSAID (baik yang selektif maupun non-selektif terhadap COX-2) tidak disarankan.

Obat Antiplatelet	Dosis
Verapamil	180 – 240 mg/hari dibagi 2 – 3 dosis
Diltiazem	120 – 360 mg/hari dibagi 3 – 4 dosis
Nifedipine GITS (long acting)	30 – 90 mg/hari
Amlodipin	5 – 10 mg/hari

Tabel II. 3 Jenis dan dosis Antiplatelet

5. Penghambat Reseptor Glikoprotein IIb/IIIa

Pemilihan kombinasi agen antiplatelet oral, penghambat reseptor glikoprotein IIb/IIIa, dan antikoagulan didasarkan pada evaluasi risiko kejadian iskemik dan perdarahan. Penghambat reseptor glikoprotein IIb/IIIa dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan IKP yang telah menerima terapi dual antiplatelet (DAPT) dan memiliki risiko tinggi (seperti peningkatan troponin atau adanya trombus yang terlihat), asalkan risiko perdarahan dianggap rendah. Namun, agen ini tidak direkomendasikan untuk digunakan secara rutin sebelum angiografi atau pada pasien yang mendapatkan DAPT dengan terapi konservatif.

6. Antikoagulan

Terapi antikoagulan harus ditambahkan segera setelah terapi antiplatelet dimulai. Semua pasien yang menerima terapi antiplatelet disarankan juga untuk mendapatkan terapi antikoagulan. Pemilihan antikoagulan didasarkan pada risiko perdarahan dan iskemia serta profil efikasi-keamanan dari agen tersebut. Fondaparinux umumnya memiliki profil keamanan yang paling baik dibandingkan risiko, dengan dosis 2,5 mg diberikan setiap hari secara subkutan. Jika fondaparinux digunakan sebagai antikoagulan awal, bolus Heparin tidak terfraksinasi (85 IU/kg disesuaikan dengan ACT, atau 60 IU untuk pasien yang juga mendapatkan penghambat reseptor GP IIb/IIIa) perlu diberikan saat IKP. Enoxaparin (1 mg/kg dua kali sehari) disarankan untuk pasien dengan risiko perdarahan rendah jika fondaparinux tidak tersedia. Heparin tidak terfraksinasi (dengan target aPTT 50-70 detik) atau heparin berat molekul rendah (LMWH) lainnya dengan

dosis yang direkomendasikan dapat dipertimbangkan jika fondaparinux atau enoxaparin tidak tersedia. Dalam strategi konservatif, antikoagulasi harus dilanjutkan hingga pasien dipulangkan dari rumah sakit. Crossover antara heparin (Heparin tidak terfraksinasi) dan LMWH tidak disarankan.

Obat Antikoagulan	Dosis
Fondaparinux	2,5 mg subkutan
Enoxaparin	2 x 1 mg/kg
Heparin tidak terfraksi	Bolus i.v. 60 U/g, dosis maksimal 4000 U. Infus i.v. 12 U/kg selama 24-48 jam dengan dosis maksimal 1000 U/jam

Tabel II. 4 Jenis dan dosis Antikoagulan

7. Kombinasi Antiplatelet dan Antikoagulan

Penggunaan warfarin bersama aspirin dan/atau clopidogrel dapat meningkatkan risiko perdarahan, sehingga perlu dipantau dengan ketat. Kombinasi aspirin, clopidogrel, dan antagonis vitamin K (seperti warfarin) dapat digunakan jika ada indikasi, namun sebaiknya dilakukan selama waktu yang sesingkat mungkin dan dengan target INR terendah yang masih efektif. Jika antikoagulan diberikan bersama aspirin dan clopidogrel, terutama pada pasien yang lebih tua atau yang memiliki risiko tinggi perdarahan, target INR 2-2,5 lebih disarankan.

8. *ACE Inhibitor*

Angiotensin converting enzyme (ACE) Inhibitor efektif dalam mengurangi remodeling jantung dan menurunkan angka kematian pada pasien pascainfark miokard yang mengalami gangguan fungsi sistolik jantung, baik dengan atau tanpa gagal jantung klinis. Penggunaannya terbatas untuk pasien dengan kondisi tersebut, meskipun beberapa penelitian menunjukkan adanya efek antiaterogenik pada pasien dengan faktor risiko penyakit jantung koroner (PJK) atau yang telah menderita PJK. *ACE Inhibitor* harus digunakan untuk jangka panjang, kecuali ada kontraindikasi, pada pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$, serta pada mereka dengan diabetes mellitus, hipertensi, atau penyakit ginjal

kronis. Penggunaan *ACE Inhibitor* juga perlu dipertimbangkan pada pasien lainnya yang tidak termasuk dalam kategori tersebut. Pemilihan jenis dan dosis *ACE Inhibitor* harus didasarkan pada rekomendasi dari penelitian yang ada. Bagi pasien infark miokard yang tidak dapat mentolerir *ACE Inhibitor* dan memiliki fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 40\%$, baik dengan atau tanpa gejala gagal jantung, penghambat reseptor angiotensin (ARB) dapat menjadi alternatif yang diindikasikan.

Obat <i>ACE Inhibitor</i>	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
Enalapril	5 – 20 mg/hari dalam 1 atau 2 dosis

Tabel II. 5 Jenis dan dosis *ACE Inhibitor*

9. Statin

Tanpa memperhatikan nilai awal kolesterol LDL dan tanpa mempertimbangkan perubahan diet, inhibitor hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase (statin) harus diberikan kepada semua pasien dengan APTS/NSTEMI, termasuk mereka yang telah menjalani terapi revaskularisasi, kecuali ada kontraindikasi. Terapi statin sebaiknya dimulai sebelum pasien keluar dari rumah sakit, dengan target kadar kolesterol LDL <100 mg/dL. Penurunan kadar kolesterol LDL hingga <70 mg/dL juga mungkin untuk dicapai.

2.2.12.2 Terapi Non-Farmakologi

Terapi Non-Farmakologi penyakit jantung koroner mencakup perubahan pola hidup, penurunan berat badan, nutrisi, aktivitas fisik, dan berhenti merokok (Santosa, 2020)

2.3 *ACE Inhibitor*

2.3.1 Definisi *ACE Inhibitor*

ACE Inhibitor adalah salah satu golongan obat yang digunakan untuk mengobati dan menangani hipertensi, yang merupakan faktor risiko signifikan terhadap penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke, dan sejumlah kondisi kardiovaskular lainnya. Sebagian besar kasus bersifat primer dan tidak disebabkan oleh etiologi tertentu. (Goyal A, 2023)

2.3.2 Indikasi

ACE Inhibitor dapat digunakan untuk mengobati hipertensi baik sendiri atau bersama dengan obat antihipertensi lain pada orang dewasa atau anak di atas enam tahun. Pedoman hipertensi merekomendasikan penggunaan *ACE Inhibitor* untuk mengelola hipertensi guna menurunkan tekanan darah (TD). Menurut *American College of Cardiology*, rekomendasi pengobatan didasarkan pada berbagai populasi pasien. Salah satunya adalah pasien dengan penyakit jantung koroner dan hipertensi. *Inhibitor ACE* direkomendasikan sebagai bagian dari rejimen pada pasien dengan hipertensi dan angina stabil kronis jika terdapat riwayat disfungsi ventrikel kiri, diabetes melitus, atau CKD. (Whelton PK, *et al.* 2018)

2.3.3 Mekanisme Kerja

ACE Inhibitor bekerja dengan mengubah efek dari Angiotensin II. Aktivitas ACE ditemukan terutama pada endotel pembuluh darah paru, dan dapat terjadi pada seluruh lapisan pembuluh darah termasuk arteri koroner. Angiotensin-1 berasal dari hati, dari angiotensinogen, dan dipengaruhi oleh enzim renin, suatu protease yang terbentuk di sel juxtaglomerular ginjal. Renin dilepaskan bila ada gangguan aliran darah ginjal seperti iskemia, hipotensi, penipisan garam, diuresis natrium, atau stimulasi adrenergik. (Roche *et al.*, 2016)

ACE Inhibitor mempunyai peran ganda, baik dalam mencegah maupun mengobati penyakit kardiovaskular. *ACE inhibitor* mempunyai efek tidak langsung dalam pencegahan primer hipertensi dan menurunkan hipertrofi ventrikel kiri. *ACE*

inhibitor juga secara tidak langsung melindungi pembuluh darah melalui efek antihipertensi dan secara tidak langsung mencegah atherogenesis karotis dan trombogenesis serta diberikan pada awal infark miokard untuk meningkatkan mortalitas pada pasien berisiko tinggi. Selain itu, *ACE Inhibitor* juga dapat mencegah kematian mendadak setelah infark melalui efek antiaritmia. Dengan mengurangi tekanan dinding, *ACE Inhibitor* bermanfaat untuk remodeling pasca infark dan mengurangi kejadian kegagalan ventrikel kiri. (Roche *et al.*, 2016; Soares, 2018).

2.3.4 Efek Samping

Efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan *ACE Inhibitor* bervariasi, antara lain hipotensi, gagal ginjal, hiperkalemia, batuk, angioedema, ruam, proteinuria, sesak napas ringan terutama pada penderita asma, dan reaksi anafilaksis. (Roche *et al.*, 2016; Utamayasa *et al.*, 2020).

2.3.5 Dosis

ACE Inhibitor paling sering diberikan sebagai agen oral, namun bentuk intravena juga tersedia. Obat-obatan ini paling sering diakhiri dengan akhiran '-pril'. Contohnya termasuk lisinopril, ramipril, dan kaptopril. Lisinopril dan kaptopril adalah satu-satunya penghambat ACE yang tidak harus diaktifkan di dalam tubuh agar efektif. Semua penghambat ACE lainnya adalah obat prodrug dan memerlukan aktivasi. Kebanyakan mencapai kadar serum puncak dalam waktu 1 jam setelah konsumsi. Karena sebagian besar aktivasi terjadi di hati, bentuk non-prodrug lebih disukai pada pasien dengan masalah hati yang mendasarinya. (Williams B., 2016)

ACE Inhibitor diklasifikasikan menjadi Tiga Kelompok Menurut Struktur Kimianya (Williams B., 2016):

1. *ACE Inhibitor* yang mengandung sulfhidril. Captopril – Terapi hipertensi adalah 25 mg, baik sehari dua kali atau sehari tiga kali, dengan maksimal 450 mg. Terapi gagal jantung adalah 3 x 6,25 mg, dengan maksimal 450 mg.

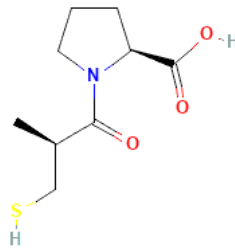
2. *ACE Inhibitor* yang mengandung fosfor. Fosinopril – Dosis terapi hipertensi adalah 10 mg, ditingkatkan hingga dosis maksimum 80 mg. Dapat dibagi menjadi dua dosis yang sama di siang hari untuk mengontrol tekanan darah. Terapi gagal jantung adalah 5 sampai 10 mg setiap hari dengan dosis maksimum 40 mg.
3. *ACE Inhibitor* yang mengandung dikarboksilat:

Obat	Dosis sehari: Hipertensi	Dosis maksimal: Hipertensi	Dosis sehari: Gagal Jantung	Dosis maksimal: Gagal Jantung
Benazepril	10 mg	80 mg	-	-
Enalapril	5 mg	40 mg	2.5 mg	40 mg
Lisinopril	10 mg	80 mg	2.5-5 mg	40 mg
Moexipril	7.5 mg	30 mg	-	-
Perindopril	4 mg	16 mg	2 mg	16 mg
Quinapril	10-20 mg	80 mg	2 x 5 mg	40 mg
Ramipril	2.5 mg	20 mg	1.25 – 2.5 mg	10 mg
Trandolapril	1-2 mg	8 mg	1 mg	4 mg

Tabel II. 6 Dosis *ACE Inhibitor* yang mengandung dikarboksilat

2.3.6 Obat ACE Inhibitor

2.3.6.1 Captopril

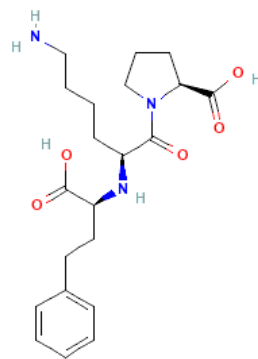


Gambar 2. 4 Struktur Kimia Obat Captopril (PubChem)

Captopril adalah obat yang disetujui *FDA* yang digunakan dalam pengelolaan hipertensi, disfungsi ventrikel kiri setelah infark miokard, dan nefropati diabetik. Indikasi termasuk krisis hipertensi akut (Marte F. *et al.*, 2024)

Captopril adalah *ACE Inhibitor* yang mengandung sulfhidril yang secara kompetitif menghambat *ACE* untuk mencegah konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, sehingga meningkatkan aktivitas renin plasma dan mengurangi sekresi aldosteron. *Onset* obat ini dalam 15 menit dan cepat diserap dari saluran pencernaan dan mengurangi penyerapan apabila dengan makanan. Captopril memiliki bioavailabilitas sekitar 60-75%, Waktu untuk mencapai konsentrasi plasma puncak yakni 60-90 menit. Distribusi captopril yaitu dengan melewati plasenta. Pengikatan protein plasma Sekitar 25-30%. Ekskresinya melalui urin (>95%; 40-50% sebagai obat tidak berubah dan sisanya sebagai metabolit disulfida tidak aktif). Waktu paruh eliminasi obat ini sekitar 2 jam. (MIMS, 2024)

2.3.6.2 Lisinopril

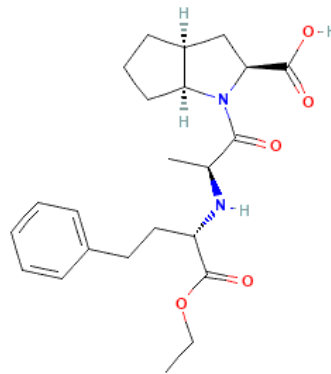


Gambar 2. 5 Struktur Kimia Obat Lisinopril (PubChem)

Lisinopril diklasifikasikan sebagai penghambat enzim pengubah angiotensin dan telah tersedia selama hampir tiga dekade. Lisinopril memiliki beberapa fitur utama yang membuatnya berbeda dari captopril yakni mempunyai waktu paruh yang panjang, bersifat hidrofilik, dan tidak dipecah oleh hati. Lisinopril adalah penghambat kompetitif enzim pengubah angiotensin dan mencegah konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, yang merupakan vasokonstriktor kuat. (Olvera Lopez, E. *et al.*, 2023)

Lisinopril, penghambat peptidil dipeptidase, adalah penghambat ACE kompetitif yang mencegah konversi angiotensin I menjadi angiotensin II (vasokonstriktor kuat), sehingga meningkatkan aktivitas renin plasma dan menurunkan sekresi aldosteron. Selain itu, penurunan sekresi aldosteron dapat menyebabkan sedikit peningkatan serum K. Onset 1 jam dengan durasi 24 jam. Absorpsi obat ini diserap secara perlahan dan tidak lengkap dari saluran cerna. Bioavailabilitas sekitar 25% dan waktu untuk mencapai konsentrasi plasma puncak: Sekitar 7 jam. Distribusi obat ini melintasi plasenta dan tidak dimetabolisme. Ekskresi obat ini khususnya melalui urin (sebagai obat yang tidak berubah) dan waktu paruh eliminasinya 12 jam. (MIMS, 2024)

2.3.6.3 Ramipril



Gambar 2. 6 Struktur Kimia Obat Ramipril (PubChem)

Ramipril adalah penghambat enzim pengubah angiotensin dan digunakan untuk berbagai indikasi, termasuk hipertensi dan pencegahan perkembangan gagal jantung setelah infark miokard. Ramipril juga digunakan untuk mengurangi risiko infark miokard, stroke, dan kematian pada pasien berusia di atas 55 tahun dengan risiko tinggi penyakit aterosklerotik dan kejadian buruk jantung yang parah. (Chauhan, M. *et al.*, 2023)

Ramipril, suatu penghambat ACE, adalah obat prodrug ramiprilat. Setelah pemberian, ramipril dimetabolisme di hati melalui saponifikasi oleh esterase menjadi metabolit aktifnya, ramiprilat. Ramiprilat secara kompetitif dan reversibel berikatan dengan ACE sehingga menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II (vasokonstriktor kuat) dan pemecahan bradikinin (vasodilator) yang mengakibatkan vasodilatasi dan juga mengurangi sekresi aldosteron. Onset 1-2 jam dengan durasi 24 jam. Absorpsi obat ini cepat diserap dari saluran pencernaan. Bioavailabilitasnya 28% (ramipril); 45% (ramiprilat). Waktu untuk mencapai konsentrasi plasma puncak: Dalam 1 jam (ramipril); 2-4 jam (ramiprilat). Distribusi: Melintasi plasenta. Pengikatan protein plasma: 73% (ramipril); sekitar 56% (ramiprilat). Ramipril hampir seluruhnya dimetabolisme di hati melalui saponifikasi oleh esterase menjadi ramiprilat (metabolit aktif). Diekskresi khususnya melalui urin (60%) dan sisanya melalui feses (40%) sebagai obat induk dan metabolit. Waktu paruh eliminasi obat ini yaitu 13-17 jam (efektif); >50 jam (terminal). (MIMS, 2024)