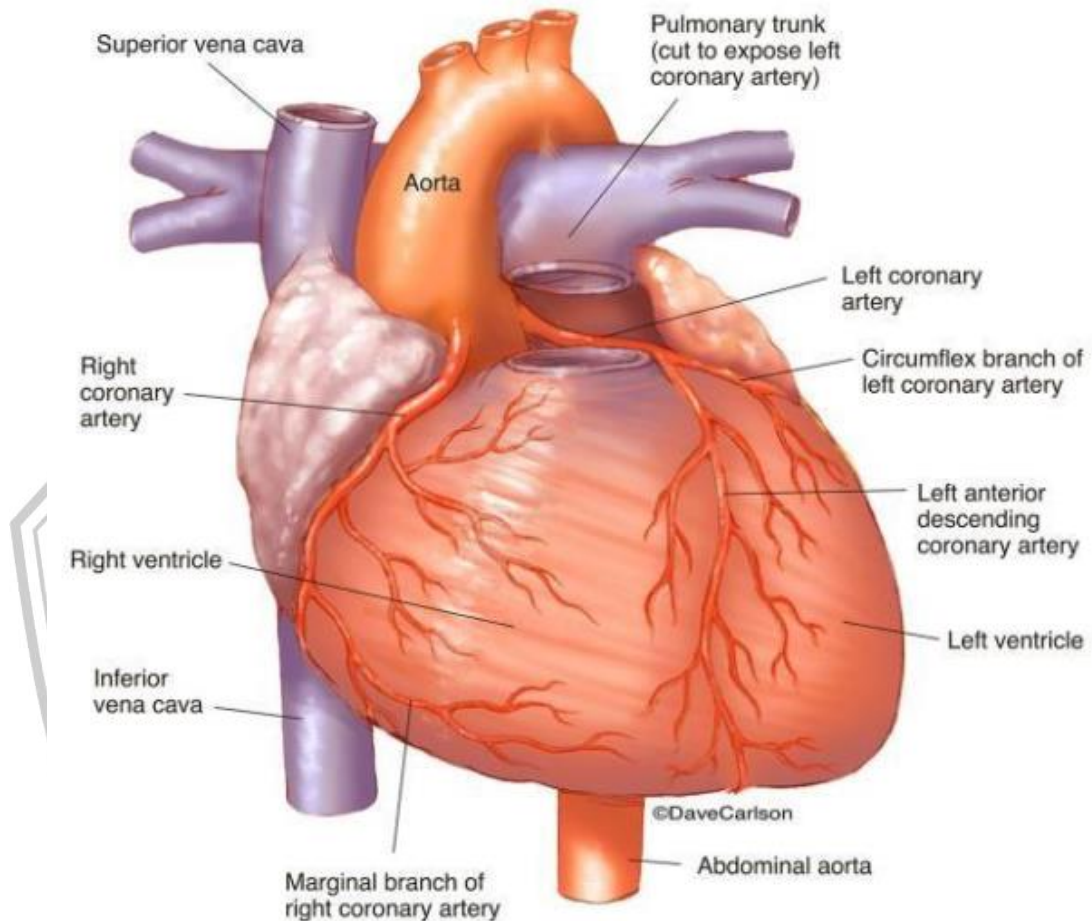


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Definisi Jantung



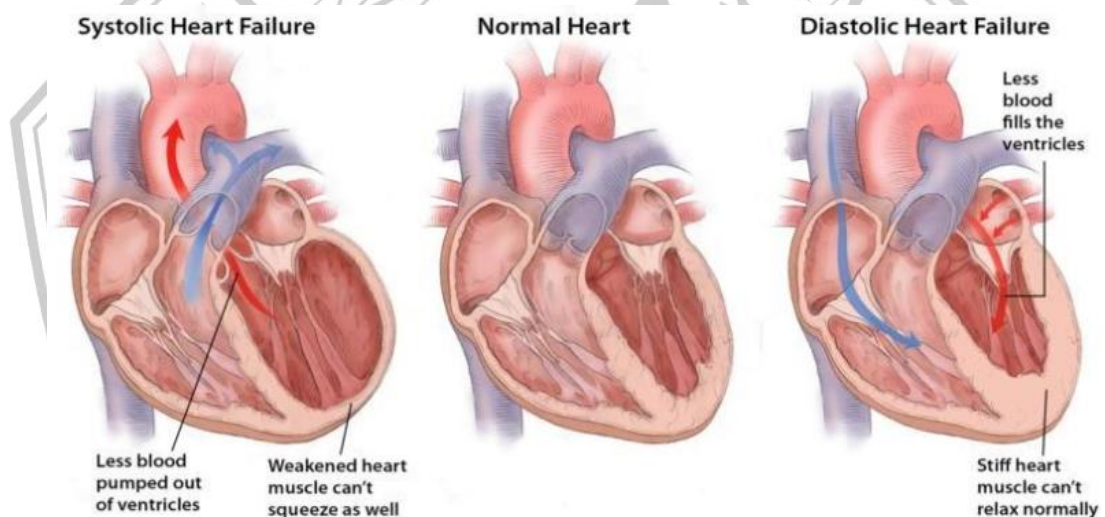
**Gambar 2.1** Anatomi Jantung (Nurhayati, 2020)

Jantung berada didalam rongga dada yaitu diantara paru-paru. Jantung terdiri dari dua lapisan yaitu, lapisan dalam atau (perikardium viseral) dan lapisan luar (perikardium parietal). dinding jantung terdiri dari tiga lapisan yaitu epikardia, miokardia, dan endokardia. Jantung terdiri dari empat ruang, dua ruang yang berdinding tipis disebut atrium (bilik), dan dua ruang yang berdinding tebal disebut ventrikel (serambi). Atrium kanan sebagai penampung (reservoir) darah yang rendah oksigen dari seluruh tubuh melalui vena kava superior dan inferior dan dari jantung melalui sinus koronari. Atrium kiri menerima darah yang kaya akan oksigen dari kedua paru melalui empat buah

vena pulmonalis. Ventrikel kanan menerima darah dari atrium kanan dan dipompa menuju paru-paru melalui arteri pulmonalis. Ventrikel kiri menerima darah dari atrium kiri dan dipompakan keseluruh tubuh melalui aorta (Rehena & Wael, 2023).

## 2.2 Definisi Gagal Jantung

Gagal jantung bukanlah suatu diagnosis patologis yang tunggal. Berdasarkan *Universal Definition of Heart Failure*, gagal jantung merupakan sindroma klinis dengan tanda dan gejala yang disebabkan oleh abnormalitas struktur atau fungsi kardiak dan diikuti dengan adanya peningkatan kadar peptida natriuretik dan bukti objektif adanya kongesti paru maupun sistemik (PERKI, 2023).



**Gambar 2.2** Ilustrasi Gagal Jantung (Nurhayati, 2020)

Gagal jantung adalah suatu sindrom kompleks yang terjadi akibat gangguan jantung yang merusak kemampuan ventrikel untuk mengisi dan memompa darah secara efektif (Sari, 2023). Buku teks kini pada umumnya mendefinisikan gagal jantung sebagai suatu sindrom klinis akibat kelainan multisistem yang ditandai dengan gangguan fisiologi sirkulasi hemodinamik dan perubahan struktur baik pada penyakit katup, atau fungsi sel otot jantung yang dapat mengganggu kapasitas fungsi sistolik maupun diastolik. Dari definisi tersebut, dapat disimpulkan bahwa gagal jantung bukanlah suatu diagnosis patologis yang

tunggal, melainkan diagnosis klinis dari beragam gejala dan tanda yang muncul akibat gangguan fungsional atau anatomis jantung (Suciadi., 2023).

### **2.3 Epidemiologi Gagal Jantung**

Gagal jantung merupakan masalah klinis dan Kesehatan Masyarakat yang utama dengan prevalensi lebih dari 23 juta di seluruh dunia. Di Eropa, sekitar 3,6 juta penduduk didiagnosis dengan gagal jantung setiap tahunnya. Sekitar 5,7 juta penduduk Amerika berusia 20 tahun mengalami gagal jantung. Diperkirakan prevalensi gagal jantung akan terus meningkat sampai 46% pada 2030 yaitu mencapai 8 juta kasus pada penduduk berusia 18 tahun (Lumi *et al.*, 2021).

Prevalensi gagal jantung di Asia termasuk yang paling tinggi di dunia, sebagai contoh di China sebanyak 1,3%, Malaysia 6,7%, dan Singapura 4,5% (Qadrianti *et al.*, 2021). Prevalensi penyakit gagal jantung berdasarkan wawancara terdiagnosis dokter di Indonesia sebesar 0,13% atau diperkirakan sekitar 229.696 orang (Putranto *et al.*, 2021). Prevalensi gagal jantung yang terdiagnosis paling tinggi ada di DI Yogyakarta 0,25%, kemudian Jawa Timur 0,19%, dan Jawa Tengah 0,18%. Sedangkan prevalensi gagal jantung berdasarkan diagnosis dan gejala paling tinggi ada di Nusa Tenggara Timur 0,8%, diikuti Sulawesi Tengah 0,7%, Sulawesi Selatan, dan Papua sebesar 0,5% (Sidarta *et al.*, 2018).

### **2.4 Etiologi Gagal Jantung**

Penyebab gagal jantung yang paling sering adalah penyakit jantung iskemik, yang menyebabkan hilangnya jaringan miokard dan kekuatan kontraktile. Penyakit arteri koroner menyebabkan penurunan suplai oksigen miokard, yang menyebabkan gangguan kontraksi dan relaksasi miokard (Severino *et al.*, 2020). Kelainan otot jantung yaitu aterosklerosis koroner, hipertensi arterial, dan penyakit degeneratif atau inflamasi. Aterosklerosis yang mengakibatkan disfungsi miokardium dikarenakan terganggunya aliran darah ke otot jantung. Terjadi hipoksia dan asidosis akibat penumpukan asam laktat. Infark miokardium (kematian sel jantung) biasanya lebih dulu terjadi sebelum gagal jantung (Utami *et al.*, 2019).

#### **2.4.1 Penyakit Jantung Iskemik**

Penyakit jantung iskemik (PJI), disebut juga sebagai penyakit arteri koroner (PAK). Didefinisikan sebagai kekurangan oksigen dan penurunan atau tidak adanya aliran darah yang menuju ke miokardium, yang disebabkan oleh penyempitan arteri koroner (Fef Rukminingsih, 2020).

#### **2.4.2 Penyakit Arteri Koroner**

Penyakit jantung koroner, atau arteri koroner merupakan keadaan penyempitan atau penyumbatan pembuluh darah ke otot jantung. Disebabkan oleh arteri yang mengeras kemudian lemak dan kolesterol menumpuk pada dinding arteri, menyebabkan penyempitan dan memicu terjadinya gagal jantung (Fahriza & Siregar, 2024).

#### **2.4.3 Aterosklerosis**

Aterosklerosis adalah penyakit inflamasi kronis yang melibatkan metabolisme lipid abnormal, memiliki beberapa kesamaan dengan penyakit autoimun karena adanya respon imun yang diarahkan terhadap komponen dalam dinding arteri. Aterosklerosis melibatkan pembentukan plak kaya lipid di intima arteri yang juga ditandai dengan sejumlah besar sel imun, nonimun, dan apoptosis serta sisa-sisa sel apoptosis. Sebagai dasar patologis dari sebagian besar penyakit kardiovaskular, seperti infark miokard, stroke, dan gagal jantung (Hou *et al.*, 2023).

#### **2.4.4 Serangan Jantung**

Serangan jantung disebabkan oleh terjadinya penyumbatan atau penyempitan pada pembuluh darah secara tiba-tiba sehingga aliran darah yang menuju ke jantung menjadi terganggu (Maisat *et al.*, 2023).

#### **2.4.5 Tekanan Darah Tinggi atau Hipertensi**

Hipertensi atau tekanan darah tinggi merupakan peningkatan tekanan persistem pada pembuluh darah arteri. Hipertensi tidak dapat secara langsung membunuh penderitanya, namun hipertensi dapat memicu terjadinya penyakit lain yang tergolong berat dan mematikan serta memberi gejala yang berlanjut untuk suatu organ seperti jantung yang dapat menyebabkan terjadinya gagal jantung (Suciana *et al.*, 2020).

#### **2.4.6 Penyakit Katup Jantung**

Penyakit katup jantung (*valvular heart disease*) merupakan gangguan atau kerusakan yang terjadi pada katup jantung. Beberapa penyebab munculnya penyakit ini yaitu penyakit jantung rematik, degenerative, trauma, infeksi, dan kongenital. Penyakit jantung katup yang berat akan mengakibatkan intoleransi aktivitas, sesak napas, nyeri dada, dan gagal jantung (Keperawatan *et al.*, 2022).

#### **2.4.7 Kardiomiopati**

Kardiomiopati adalah kelainan yang terjadi pada jantung, dengan kelainan utama terbatas pada miokardium. Kardiomiopati dibagi menjadi tiga berdasarkan perubahan anatomi yang terjadi salah satunya adalah kardiomiopati dilatasi yang merupakan penyakit progresif yang ditandai dengan ketebalan dinding ventrikel kiri yang normal. Ventrikel kanan juga dapat mengalami dilatasi dan disfungsi. Kondisi ini seringkali berakhir dengan kejadian gagal jantung (Mumtaz & Setiawan, 2017).

#### **2.4.8 Aritmia**

*Premature Ventricular Contraction (PVC)* Aritmia merupakan kelainan detak jantung yang diakibatkan oleh gangguan ritme jantung dibagian ventrikel. PVC yang terlalu sering terjadi kepada seseorang dapat berlanjut ke penyakit membahayakan seperti gagal jantung (Awdihansyah, 2020).

#### **2.4.9 Penyakit Jantung Bawaan**

Penyakit jantung bawaan (PJB) adalah kelainan pada struktur jantung atau pembuluh darah besar maupun fungsi jantung yang didapat sejak masih berada dalam kadungan. Gejala gagal jantung pada bayi dengan PJB perlu diwaspadai. Pada pola pernapasan seperti setelah minum susu, menangis, kesal, dan nyeri pada bayidapat lebih cepat 5 sampai 10 kali per menit dari biasanya. Takipnea yang disertai dengan takikardia, merupakan tanda awal dari gagal jantung (Eva Miranda Marwali *et al.*, 2021).

### **2.5 Klasifikasi Gagal Jantung**

Klasifikasi dari gagal jantung dapat diuraikan melalui dua kategori yakni terjadinya kelainan struktural jantung atau berdasarkan gejala yang berkaitan dengan kapasitas fungsional dari *New York Heart Association (NYHA)*.

**Tabel 2.1** Klasifikasi Gagal Jantung (Pintaningrum & Rahmat, 2019)

<b>Bersarkan kelainan struktural pada jantung</b>	<b>Berdasarkan kapasitas fungsional (NYHA)</b>
<b>Stadium A</b> Mempunyai risiko tinggi untuk berkembang menjadi gagal jantung. Tidak memiliki gangguan struktural atau fungsional jantung, dan juga tidak terdapat tanda atau gejala.	<b>Kelas I</b> Tidak ada batasan aktifitas fisik. Aktifitas fisik sehari-hari tidak menyebabkan kelelahan, berdebar, atau sesak nafas.
<b>Stadium B</b> Sudah terbentuk kelainan pada struktur jantung yang berhubungan dengan perkembangan gagal jantung tetapi tidak terdapat tanda atau gejala.	<b>Kelas II</b> Adanya batasan aktifitas ringan, Tidak terdapat keluhan saat beristirahat, namun aktifitas fisik sehari-hari menimbulkan kelelahan, sensasi berdebar atau sesak nafas.
<b>Stadium C</b> Merupakan gagal jantung yang simptomatik berhubungan dengan penyakit struktural jantung yang mendasari.	<b>Kelas III</b> Terdapat keterbatasan aktifitas yang bermakna. Tidak terdapat keluhan saat istirahat, tapi aktifitas fisik ringan menyebabkan kelelahan, berdebar dan sesak nafas.
<b>Stadium D</b> Penyakit jantung struktural lanjut serta gejala gagal jantung yang sangat berpengaruh muncul saat istirahat walaupun sudah mendapatkan terapi medis maksimal (refrakter).	<b>Kelas IV</b> Tidak bisa melakukan aktifitas fisik tanpa keluhan. Adanya gejala saat istirahat. Keluhan meningkat saat melakukan aktifitas.

Gagal jantung juga sering di klasifikasikan sebagai gagal jantung dengan penurunan fungsi sistolik (fraksi ejeksi) dan gangguan fungsi diastolik saja namun fungsi sistolik (fraksi ejeksi) yang normal, yang selanjutnya akan disebut sebagai *Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFREF)*, *Heart Failure With mid-range Ejection Fraction (HFmrEF)*, dan *Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFPEF)*. Selain itu, *myocardial remodeling* juga akan berlanjut dan menimbulkan sindroma klinis gagal jantung (Kemenkes RI, 2021).

## 2.6 Macam-macam Gagal Jantung

### 2.6.1 Gagal Jantung akut

Gagal jantung akut merupakan serangan akut dari gagal jantung akibat kelainan struktur dan fungsi jantung, dapat didahului ataupun tanpa sakit jantung sebelumnya. Kelainan struktur dan fungsi jantung dapat berupa disfungsi sistolik dan disfungsi diastolik, irama jantung yang tidak

abnormal, *pre-load* dan *after-load* yang tidak seimbang. (Donsu *et al.*, 2020).

### **2.6.2 Gagal Jantung Kronik**

Gagal jantung kronik didefinisikan sebagai sindrom klinik yang kompleks yang disertai keluhan gagal jantung berupa sesak, fatigue baik dalam keadaan istirahat atau latihan, edema dan tanda objektif adanya disfungsi jantung dalam keadaan istirahat (Lumi *et al.*, 2021).

### **2.6.3 Gagal jantung Kanan**

Gagal jantung kanan adalah adanya penurunan curah jantung yang menyebabkan tekanan di atrium kanan meningkat sehingga terjadi tekanan pada vena sistemik. Gagal jantung kanan dapat terjadi jika abnormalitas yang mendasari mengenai ventrikel kanan secara primer seperti stenosis katup paru atau hipertensi paru sekunder terhadap tromboembolisme paru sehingga terjadi kongesti vena sistemik (Handayani *et al.*, 2020).

### **2.6.4 Gagal Jantung Kiri**

Gagal jantung kiri adalah ketidakmampuan ventrikel kiri untuk berkontraksi dan memompa darah ke seluruh tubuh, memenuhi perfusi organ. Tanda klinis yang ditemukan adalah tekanan darah rendah serta gangguan perfusi organ seperti penurunan kesadaran disfungsi organ splanknik, dan penurunan produksi urin (Nugroho & Hadinata, 2019).

### **2.6.5 Gagal Jantung Sistolik**

Gagal jantung sistolik adalah kegagalan jantung untuk memberikan suplai darah dalam memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan dengan hipertrofi dinding ventrikel yang mempunyai *output* terbatas dikarenakan ejeksi yang terganggu selama sistol dengan Fraksi Ejeksi (FE) (Destiani *et al.*, 2018).

### **2.6.6 Gagal Jantung Diastolik**

Gagal jantung diastolik disebabkan oleh ketidakmampuan kontraksi jantung untuk memompa sehingga curah jantung menurun dan

menyebabkan kelemahan, gangguan relaksasi dan gangguan pengisian ventrikel (Habibie, 2020).

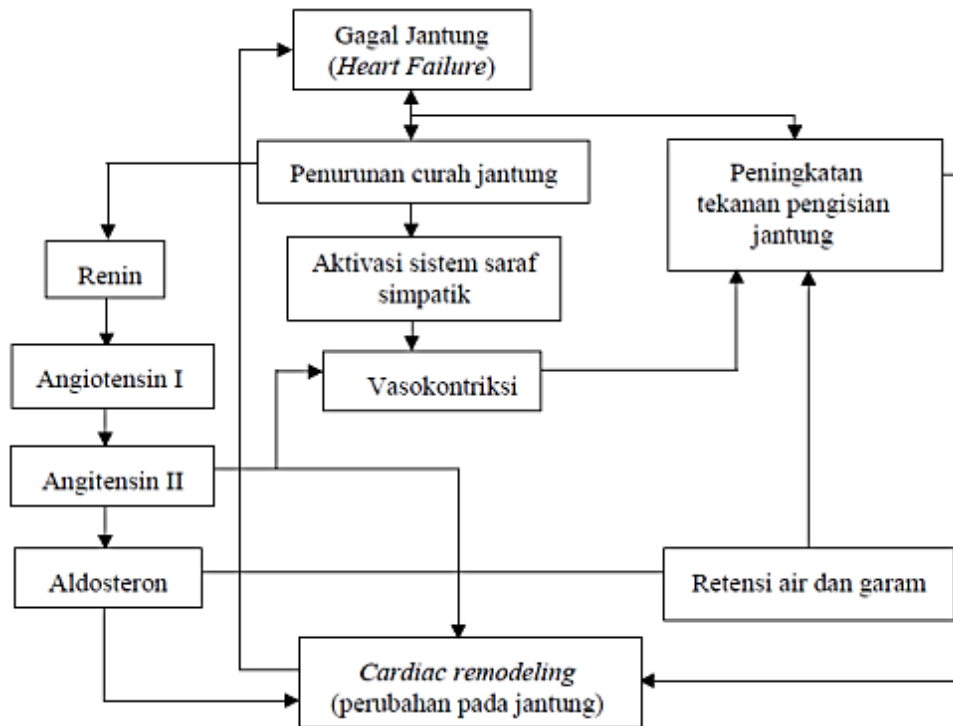
## **2.7 Faktor Resiko Gagal Jantung**

Beberapa faktor penyebab gagal jantung diantaranya adalah merokok, hipertensi, diabetes, kolesterol (hiperlipidemia), kelebihan berat badan hingga stress. Kemudian ada tida faktor lainnya yang tidak dapat dihindari yaitu faktor keturunan atau latar belakang keluarga, faktor usia dan jenis kelamin yang seringkali dijumpai pada kasus gagal jantung. Selain hipertensi, adapun penyebab gagal jantung yang lain yaitu kelainan otot jantung, aterosklerosis dan peradangan pada miokardium (D. P. T. Astuti, 2017).

## **2.8 Patofisiologi Gagal Jantung**

Transisi antara adanya iskemia miokard dan berkembangnya gagal jantung sering kali merupakan kejadian mendadak yang berhubungan dengan plak aterosklerosis yang menyebabkan oklusi trombotik pada arteri koroner epikardial. Setelah infark miokard jumlah miokardium yang di infark, jumlah wilayah segmen yang terkena infark, perkembangan mitral regurgitasi, dan adanya takiaritmia tertentu berkontribusi pada perkembangan klinis gagal jantung. Pada keadaan iskemia akut, terjadi hilangnya fungsi kardiomyosit yang mengakibatkan disfungsi miokardium dan nekrosis miokard, yang diikuti dengan inflamasi, hipertrofi, dan fibrosis miokardium. Perubahan ini mengakibatkan kaskade neurohormonal yang mengakibatkan remodeling ventrikel kiri yang merugikan, sehingga menyebabkan pelebaran dan disfungsi yang seringkali juga mencakup miokardium yang tidak mengalami infark. Remodeling ventrikel kiri, dilatasi, dan regurgitasi mitral iskemik bersama-sama berperan sebagai substrat terjadinya gagal jantung (Elgendy *et al.*, 2019).





Bila curah jantung tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme, maka jantung akan memberikan respon mekanisme kompensasi untuk mempertahankan fungsi jantung agar tetap dapat memompa darah secara adekuat. Bila mekanisme tersebut telah digunakan secara maksimal dan curah jantung normal tetap tidak terpenuhi, maka akan timbul gejala gagal jantung.

**Gambar 2.3** Patofisiologi Gagal Jantung (Nurkhalis & Adista, 2020)

### 2.8.1 Fraksi Ejeksi Menurun (HFrEF)

Gagal jantung tidak hanya melibatkan satu sistem mekanisme kompensasi tubuh, melainkan beberapa sistem sebagai respon adaptasi terhadap penurunan fungsi jantung (Kusumastuti, 2019). Pada disfungsi sistolik terjadi gangguan pada ventrikel kiri yang menyebabkan terjadinya penurunan *cardiac output*. Dimana hal ini menyebabkan aktivasi mekanisme kompensasi neurohormonal. *Sistem renin angiotensin aldosteron* (RAAS) serta kadar vasopresin dan natriuretik peptide yang bertujuan untuk memperbaiki lingkungan jantung sehingga aktivitas jantung dapat terjaga (Sembiring & Siahaan, 2020).

#### 1. Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS)

Sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS) adalah salah satu mekanisme pengaturan utama tubuh manusia, bertanggung jawab untuk

menjaga homeostasis tekanan arteri, dan mengatur laju RAAS, sedangkan angiotensin II adalah hormon aktif, diproduksi di ruang ekstraseluler, setelah pembelahan proteolitik dari protein prekursor. Pada gagal jantung perannya sebagai pompa secara memadai. gagal jantung adalah sindrom dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas. Diregulasi neurohormonal adalah pusat dalam mendorong perkembangan penyakit. RAAS merupakan sistem neurohormonal pertama yang dipelajari secara ekstensif di gagal jantung (Bakogiannis *et al.*, 2019).

## 2. Sistem Saraf Simpatis

Pada gagal jantung, kontraktilitas kardiomyosit berkurang menyebabkan penurunan curah jantung yang akan dikompensasi. Mekanisme aktivasi sistem saraf simpatis meningkatkan pelepasan dan menurunkan ambilan norepinefrin untuk meningkatkan resistensi vaskular agar mempertahankan vasokonstriksi perifer (Ferdinand & Widyantari, 2023).

## 3. Sistem Natriuretik

ANP dan BNP berinteraksi Teruma dengan NPR-A. Tindakan diuretik, natriuretik, vasodilatasi, penekan RAAS, dan simpatoinhibitor adalah efek fisiologis yang paling banyak dipahami dari ANP dan BNP. ANP dan BNP yang disekresikan dari jantung dengan cepat mempengaruhi ekskresi air dan elektrolit dari ginjal dan bekerja pada RAAS dengan cara yang berlawanan. ANP dan BNP mengatur tekanan darah dengan bekerja pada sel otot polos pembuluh darah secara akut dan mempengaruhi membran sel endotel pembuluh darah secara kronis ANP dan BNP menekan proliferasi sel otot polos pembuluh darah, menekan perkembangan fibrosis pembuluh darah dan bekerja langsung pada jantung untuk menekan hipertrofi dan fibrosis jantung (Kuwahara, 2021).

### 2.8.2 Fraksi Ejeksi Terjaga (HFpEF)

Umumnya gagal jantung melibatkan gangguan fungsi ejeksi ventrikel kiri. Hipertrofi dan fibrosis yang terjadi pada remodeling jantung menyebabkan berkurangnya fraksi ejeksi ventrikel kiri. Gagal jantung dapat

terjadi pada kondisi fraksi ejeksi yang tidak menurun atau terjaga. Kondisi ini disebut sebagai *Heart Failure with preserved Ejection Fraction* HFpEF. Mekanisme patologis pada HFpEF menyebabkan peningkatan tekanan diastolik akhir ventrikel kiri yang menimbulkan gejala gagal jantung. Faktor kardiak seperti disfungsi diastolik, penurunan cadangan curah jantung, fibrilasi atrium, dan penyakit jantung koroner dan faktor nonkardiak seperti penurunan elastisitas arteri, aktivasi sistem saraf otonom dan disfungsi renal berpengaruh dalam patofisiologi (Suciadi., 2023).

## 2.9 Mekanisme Kompensasi

Mekanisme kompensasi jantung pada kegagalan jantung adalah upaya tubuh dalam mempertahankan peredaran darah dalam memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan (Y. E. Astuti *et al.*, 2018).

### 1. Neurohormonal

Salah satu mekanisme kompensasi jantung yang dapat mempertahankan curah jantung adalah mekanisme neurohormonal yang mempengaruhi aktivasi sistem saraf simpatis (Arifa *et al.*, 2023). Aktivasi neurohormonal yang berkelanjutan memainkan peran dalam perkembangan gagal jantung. Diantara sistem ini, *sistem renin-angiotensin-aldosteron* (RAAS), sistem *arginin vasopressin* (AVP) dan sistem saraf simpatik (SNS) mungkin bertanggung jawab atas mekanisme patogenik yang mengarah pada kelanjutan patofisiologi dan perburukan tanda dan gejala gagal jantung (Manolis *et al.*, 2023).

### 2. Hukum Frank-Starling

Mekanisme Frank-Starling menyatakan bahwa dalam batas fisiologis, semakin besar peregangan serabut miokardium pada akhir diastolik, semakin besar kekuatan kontraksi pada saat sistolik. Peregangan serabut miokardium pada akhir diastolik menyebabkan tumpang tindih antara miofilamen aktin dan myosin, memperkuat hubungan jembatan penghubung pada saat sistolik. Menjadi tambahan beban awal akan meningkatkan kekuatan kontraksi hingga batas

tertentu dan dengan demikian juga akan meningkatkan volume darah yang dikeluarkan dari ventrikel (Rika Yandriani, 2018).

### 3. Hipertrofi Miokard

Respon terakhir kompensasi dari gagal jantung adalah hipertrofi miokardium atau terjadinya penebalan pada dinding jantung. Hipertrofi meningkatkan jumlah sarkomer pada sel-sel miokardium, tergantung dari jenis beban yang mengakibatkan gagal jantung. Sarkomer dapat bertambah secara paralel atau serial. Respon miokardium terhadap beban volume seperti regurgitasi aorta ditandai dengan dilatasi dan bertambahnya ketebalan dinding jantung (Y. E. Astuti *et al.*, 2018).

## 2.10 Manifestasi Klinis Gagal Jantung

Gagal jantung merupakan sindrom klinis dengan karakteristik berupa gejala tipikal berupa sesak napas, napas pendek, pembengkakan tungkai, dan kelelahan. Dapat disertai dengan tanda peningkatan tekanan vena jugularis, radang paru, dan edema perifer (Faiz *et al.*, 2023).

**Tabel 2.2** Manifestasi Klinis Gagal Jantung (Nurkhalis & Adista, 2020)

<b>Gejala</b>	<b>Tanda</b>
<b>Tipikal</b>	<b>Spesifik</b>
Sesak napas Ortopneu <i>Paroxysmal nocturnal dyspnoe</i> (PND) Toleransi aktivitas yang berkurang Mudah lelah Bengkak di pergelangan kaki	Peningkatan JVP Refluks hepatojugular Suara jantung S3 ( <i>gallop</i> )  Apex jantung bergeser ke lateral Bising Jantung
<b>Kurang tipikal</b>	<b>Kurang tipikal</b>
Batuk di malam/dini hari Mengi Berat badan bertambah >2 kg/minggu  Berat badan menurun Perasaan kembung/begah Nafsu makan menurun Perasaan bingung (pada pasien usia lanjut Depresi Berdebar Pingsan	Edema perifer Krepitasi pulmonal Suara pekak di basal paru pada perfusi Takikardia Nadi <i>irreguler</i> Nafas cepat Hepatomegali  Asites Kaheksia

Tanda dan gejala tersebut disebabkan dari abnormalitas fungsional atau struktural dari jantung, yang menyebabkan penurunan *cardiac output* dan peningkatan tekanan jantung pada keadaan istirahat atau selama stress. Pasien yang memiliki kegagalan jantung akan mengalami perubahan fisik dan psikologis. Akan muncul permasalahan lain pada fisik seperti, hipertensi, ketegangan otot, gangguan pola tidur, intoleransi aktifitas, retensi cairan, penurunan kadar oksigen darah arteri, edema paru, edema parifer. Dampak buruk psikologis dari gagal jantung sangat kompleks dan akan menyebabkan adanya emosi negatif seperti, ansietas, stres, dan depresi (Haryati *et al.*, 2020).

## **2.11 Komplikasi Gagal Jantung**

Menurut (Nurhayati, 2020) beberapa komplikasi yang dapat terjadi akibat gagal jantung yaitu.

### **2.11.1 Syok Kardiogenik**

Pada penyakit gagal jantung apabila tidak ditangani dengan baik dan benar akan menimbulkan komplikasi serius seperti syok kardiogenik (Mulyaningsih *et al.*, 2016). Beberapa pasien gagal jantung akan mengalami syok kardiogenik, didefinisikan sebagai hipoperfusi jaringan sistemik sekunder akibat curah jantung yang tidak memadai meskipun volume intravaskular dan tekanan pengisian yang memadai (Guerrero-miranda & Hall, 2020).

### **2.11.2 Edema Paru**

Pada pasien dengan gagal jantung biasanya mengalami edema paru. Pasien yang mengalami edema paru memiliki ketebalan membran alveoli yang meningkat, cairan atau edema yang menghambat proses difusi karena oksigen memerlukan waktu yang cukup lama dalam melewati membran alveoli, sehingga dapat mengakibatkan lambatnya proses difusi. Pertukaran oksigen yang lambat dapat mengganggu proses pengiriman oksigen ke jaringan (Rahayu, 2020).

## **2.12 Diagnosis Pemeriksaan Gagal jantung**

Penelitian klinis yang diteliti diperlukan untuk mengetahui penyebab dari gagal jantung, karena meskipun terapi gagal jantung umumnya sama untuk sebagian besar pasien, pada keadaan tertentu terapi spesifik diperlukan dan

mungkin penyebab dapat dikoreksi sehingga dapat mencegah perburukan yang lebih lanjut (Kemenkes RI, 2021).

1. Elektrokardiografi (EKG)

Pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) diharapkan dapat menjadi pemeriksaan awal untuk menentukan tipe gagal jantung terdapat peranan penanda EKG untuk menilai risiko masing-masing subtype gagal jantung berdasarkan fraksi ejeksi (Erlanda *et al.*, 2018).

2. Foto Toraks

Pemeriksaan foto toraks dilakukan untuk membantu dalam menegakkan diagnosis serta untuk mendeteksi beberapa gejala seperti kardiomegali, efusi pleura, dan mendeteksi penyakit yang dapat memperberat sesak napas (Wita *et al.*, 2023).

3. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium rutin pada pasien diduga gagal jantung adalah darah perifer lengkap (hemoglobin, leukosit, trombosit), elektrolit, kreatinin, estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR), glukosa, tes fungsi hati, dan urinalis. Pemeriksaan tambahan seperti biomarker kardial dipertimbangkan sesuai gambaran klinis. Gangguan hematologis atau elektrolit yang bermakna jarang dijumpai pada pasien dengan gejala ringan sampai sedang yang belum diberikan terapi (Kemenkes RI, 2021).

4. Peptida Natriuretik

Peptida natriuretik digunakan dalam diagnosis awal atau pengecualian gagal jantung. Peptida natriuretik dapat membantu mengidentifikasi pasien yang berisiko mengembangkan gagal jantung dimana intervensi dini dapat mengurangi resiko (Rocca & Wijk, 2018).

5. Troponin I atau T

Gagal jantung mewakili entitas klinis yang signifikan dalam patologi kardiovaskular dan umum. Kemajuan dalam mendiagnosis, evolusi, prognosis dan terapi gagal jantung. Troponin jantung adalah fokus utama ketika membahas gagal jantung (GHERASIM, 2019).

#### 6. Ekokardiografi

Ekokardiografi telah banyak digunakan untuk diagnosis selama pengelolaan gagal jantung dan digunakan dalam berbagai situasi seperti evaluasi fungsi jantung dan hemodinamik. Ekokardiografi dilakukan untuk evaluasi hemodinamik dan estimasi tekanan pengisian ventrikel kiri serta penilaian gangguan struktural pada pasien gagal jantung (Izumo, 2021).

#### 7. Ekokardiografi Transesofagus

Pada pasien dengan ekokardiografi translokak tidak adekuat (obesitas, pasien dengan ventilator), pasien dengan kelainan katup, pasien endokarditis, penyakit jantung bawaan atau untuk mengeksklusi trombus di *Left atrial appendage* pada pasien fibrilasi atrium (PERKI, 2020).

#### 8. Ekokardiografi dengan Beban

Ekokardiografi dengan beban (dobutamin atau latihan) digunakan untuk mendeteksi disfungsi ventrikel yang disebabkan oleh iskemia dan menilai viabilitas miokard pada keadaan hipokinesis atau akinesis berat (PERKI, 2020).

#### 9. Pemeriksaan Kolesterol

Selain menentukan kadar kolesterol dalam darah, pemeriksaan profil lipid akan mengukur beberapa jenis lemak lainnya. *Low-density lipoprotein* (LDL), *High-density lipoprotein* (HDL) dan trigliserida yang tersimpan dalam jaringan lemak. Pengukuran kadar LDL kolesterol metode direk yaitu dengan melakukan pengukuran langsung dengan alat sedangkan pada metode indirek dilakukan pengukuran melalui beberapa tahapan yaitu dengan melakukan pemeriksaan kadar kolesterol, trigliserida dan HDL kolesterol terlebih dahulu (Djasang, 2019).

### 2.13 Penatalaksanaan Gagal Jantung

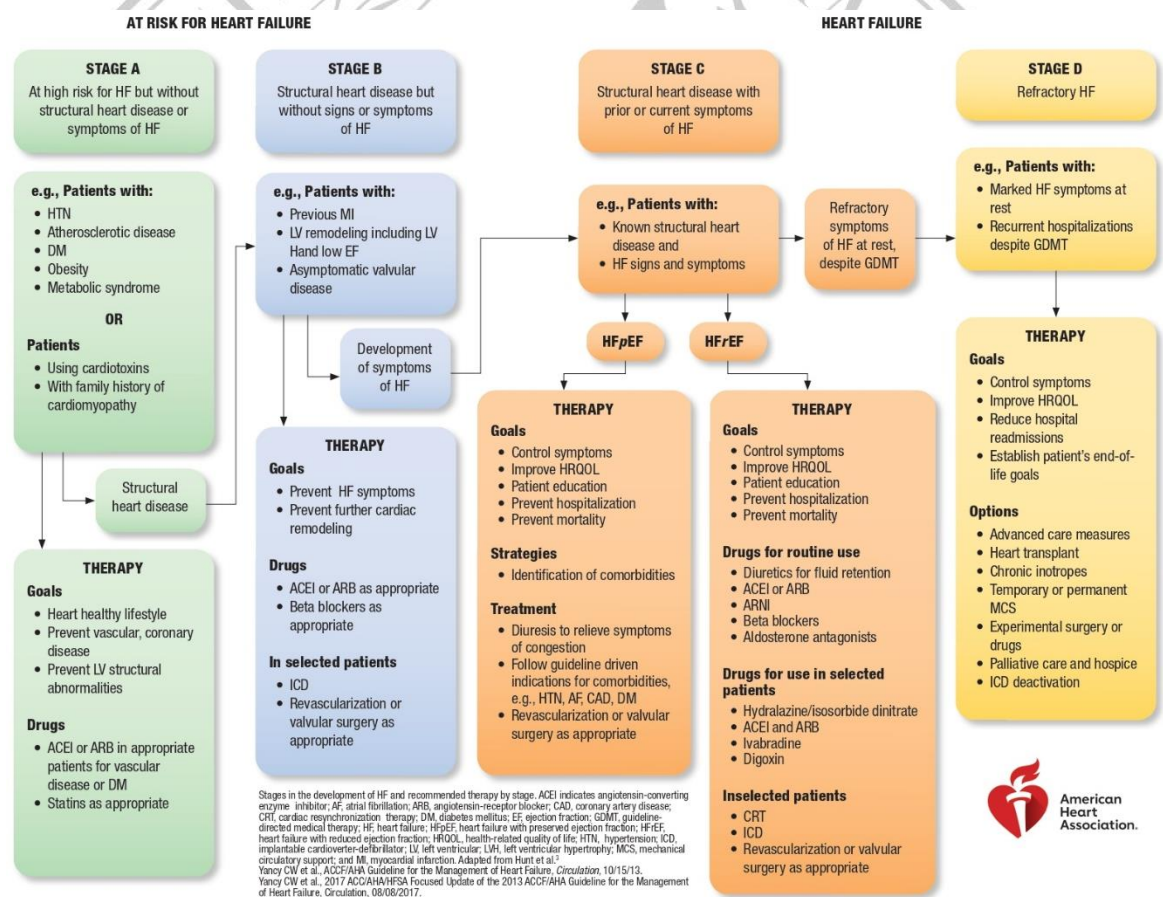
Tujuan pemberian terapi gagal jantung yaitu untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas. Selain itu, penting untuk mendeteksi dan melakukan pengobatan terhadap komorbiditas kardiovaskular dan non kardiovaskular (PERKI, 2023).

### 2.13.1 Terapi non-farmakologis Gagal Jantung

Terapi non-farmakologis pada penderita gagal jantung merupakan manajemen perawatan mandiri. Manajemen perawatan diri berupa ketaatan berobat, pembatasan asupan cairan, pemantauan berat badan, pengurangan berat badan, pemantauan asupan nutrisi, dan latihan fisik. Terapi non-farmakologis juga dapat dilakukan dengan pengurangan garam, penurunan berat badan, diet rendah garam dan kolesterol, tidak merokok, dan rutin melakukan olahraga (Nurkhalis & Adista, 2020).

### 2.13.2 Terapi Farmakologis Gagal Jantung

Algoritma penatalaksanaan terapi pada gagal jantung menurut *American Heart Association* (AHA).



Stage A pasien beresiko tinggi untuk gagal jantung tetapi tanpa penyakit jantung struktural atau gejala gagal jantung. Stage B penyakit jantung struktural tetapi tanpa tanda atau gejala gagal jantung. Stage C penyakit jantung struktural dengan gejala sebelumnya dari gagal jantung. Stage D merupakan tahap akhir dari gagal jantung dimana pasien akan merasakan gejala meskipun sedang beristirahat.

**Gambar 2.4** Algoritma Penatalaksanaan Gagal Jantung (Yancy, 2017)



Tindakan preventif dan pencegahan perburukan penyakit jantung tetap menjadi bagian penting dalam tatalaksana penyakit jantung. Meringankan tanda dan gejala, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi kejadian rawat inap (Kemenkes RI, 2021).

**Tabel 2.3** Obat Diuretik dan Tiazid (Nurkhalis & Adista, 2020)

Diuretik	Dosis awal (mg)	Dosis harian (mg)
<i>Diuretik loop</i>		
Furosemide	20 - 40	40 - 240
Bumetanide	0,5 - 1,0	1 - 5
Torasemide	5 - 10	10 - 20
<i>Tiazid</i>		
Hidrochlortiazide	25	12,5 - 100
Metolazone	2,5	2,5 - 10
Indapamide	2,5	2,5 - 5
<i>Diuretik hemat kalium</i>		
Spirolonlaktone	(+ ACEI/ARB) 12,5 - 25 (- ACEI/ARB) 50	(+ ACEI/ARB) 50 (- ACEI/ARB) 100 - 200

Diuretik digunakan pada pasien gagal jantung untuk perbaikan gejala bila pasien mengalami kelebihan volume cairan. Diuretik biasa digunakan pada pasien yang disertai dengan hipertensi dan retensi cairan. Pada pasien rawat jalan, biasanya diberikan dengan diuretik dosis rendah, dan dosis ditingkatkan sampai output urin meningkat dan berat badan menurun. Setelah retensi cairan selesai, diuretik dilanjutkan pada beberapa pasien untuk mencegah terjadinya volume cairan yang berlebih (Nurhayati, 2020).

**Tabel 2.4** Obat ACE-inhibitor (Nurkhalis & Adista, 2020)

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Captopril	6,25 (3x sehari)	50-100 (3x sehari)
Enalapril	2,5 (2x sehari)	10-20 (2x sehari)
Lisinopril	2,5-5 (1x sehari)	20-40 (1x sehari)
Ramipril	2,5 (1x sehari)	5 (2x sehari)
Perindopril	2 (1x sehari)	8 (1x sehari)

ACE-I (*angiotensin converting enzyme inhibitor*) adalah golongan obat yang bekerja sebagai penghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II dengan cara menghambat enzim pengubah angiotensin. ACE-I merupakan obat utama yang harus diberikan pada semua pasien gagal jantung simptomatik dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri  $\leq 40\%$  kecuali dengan kontraindikasi. ACE-I memperbaiki fungsi ventrikel dan kualitas hidup

pasien gagal jantung. ACE-I dapat menyebabkan perubahan fungsi ginjal, hiperkalemia, batuk (PERKI, 2023).

**Tabel 2.5** Obat ARB (Nurkhalis & Adista, 2020)

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

ARB (*Angiotensin Receptor Blockers*) diberikan pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri  $\leq 40\%$  yang tetap simtomatik walaupun sudah diberikan ACE-I dan penyekat  $\beta$  dosis optimal, kecuali terdapat kontraindikasi, dan juga mendapat antagonis aldosteron. Terapi ARB dapat memperbaiki fungsi ventrikel dan kualitas hidup. ARB direkomendasikan sebagai alternatif pada pasien yang intoleran terhadap ACE-I (PERKI, 2020).

**Tabel 2.6** Obat *Beta blocker* (Nurkhalis & Adista, 2020)

Obat	Dosis awal (mg)	Dosis target (mg)
Bisoprolol	1,25 (1x sehari)	10 (1x sehari)
Carvedilol	3,125 (2x sehari)	25 - 50 (2x sehari)
Metoprolol	12,5/25 (1x sehari)	200 (1x sehari)

Golongan penyekat- $\beta$  (*beta blocker*) merupakan obat yang bekerja menghambat perlekatan *neurotransmitter* adrenergik yang meningkat pada kondisi gagal jantung. Obat BB disarankan sebagai obat utama HFrEF bersamaan dengan penghambat SRAA, antagonis aldosteron dan obat golongan penghambat SGLT2. BB harus diberikan pada semua pasien HFrEF tanpa tanda dan gejala gagal jantung. BB memperbaiki fungsi ventrikel, menurunkan kejadian aritmia, mengurangi perburukan gagal jantung dan menurunkan mortalitas (PERKI, 2023).

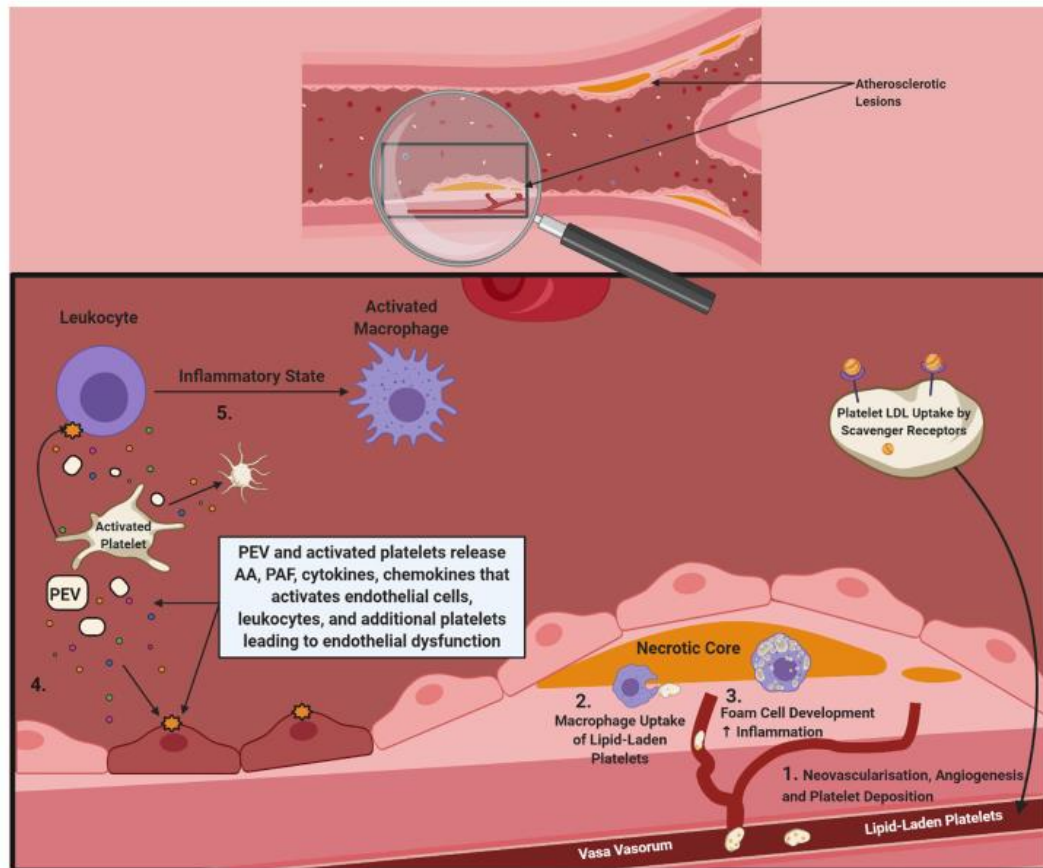
Digoxin pada pasien gagal jantung dengan fibrilasi atrial dapat digunakan untuk memperlambat laju ventrikel yang cepat, pada pasien gagal jantung simtomatik, fraksi ejeksi ventrikel kiri  $\leq 40\%$  dengan irama sinus. Digoxin dapat mengurangi gejala dan perburukan gagal jantung. Dosis awal 1x0,25 mg, pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal. Pada pasien lanjut usia dan gangguan fungsi ginjal dosis diturunkan menjadi

1x0,125 mg atau 1x0,0625 mg. Kadar digoxin diperiksa segera saat terapi kronik kadar terapi digoxin harus antara 0,6-1,2 mg/ml. Efek samping yang dapat timbul akibat pemberian digoxin yaitu aritmia atrial dan ventrikular, terutama pada pasien hipokalemia (PERKI, 2020).

Antiplatelet berperan penting dalam mencegah kejadian berulang pada pasien yang mengalami kejadian iskemik arteri termasuk penyakit arteri koroner, kecelakaan serebrovaskular dan penyakit arteri perifer. Untuk asetosal pada dosis diatas 160 mg digunakan untuk ekskresi natrium, dan pada dosis 80 mg digunakan untuk pasien dengan gagal jantung. Dosis asetosal tersedia dari 75 hingga > 300 mg/hari. Pasien yang menggunakan asetosal dosis rendah (1x75mg) resiko kematian rendah, dibandingkan dengan asetosal dosis tinggi (> 75 mg/hari) (Jiwani *et al.*, 2021). Clopidogrel dapat digunakan untuk mengobati sindrom koroner akut secara medis ataupun dengan PCI, stroke iskemik dan penyakit arteri perifer. Untuk dosis yang biasanya digunakan 300-600 mg, hingga 75 mg untuk dosis pemeliharaan (Thachil, 2016).

#### **2.14 Antiplatelet pada Gagal Jantung**

Trombosit atau platelet diatur oleh tiga kategori zat, kelompok pertama yaitu terdiri dari agen yang dihasilkan di luar trombosit berinteraksi dengan reseptor membran trombosit, seperti katekolamin, kolagen, thrombin, dan prostasiklin. Kedua kategori berisi agen yang dihasilkan di dalam trombosit yang berinteraksi dengan reseptor membran, misalnya ADP, prostaglandin D2, prostaglandin E2, dan serotonin. Ketiga kelompok terdiri dari agen-agen yang dihasilkan di dalam trombosit, misalnya prostaglandin endoperoksida dan tromboksan A2, nukleotida siklik cAMP, cGMP, dan ion kalsium. Dari daftar agen ini, ada beberapa agen yang digunakan untuk penghambat trombosit yang telah diidentifikasi. penghambat sintesis prostaglandin (asetosal), penghambat agregasi trombosit yang diinduksi ADP (clopidogrel), dan penghambat reversibel reseptor P2Y12-ADP trombosit (Ticagrelor) (Katzung, 2018).



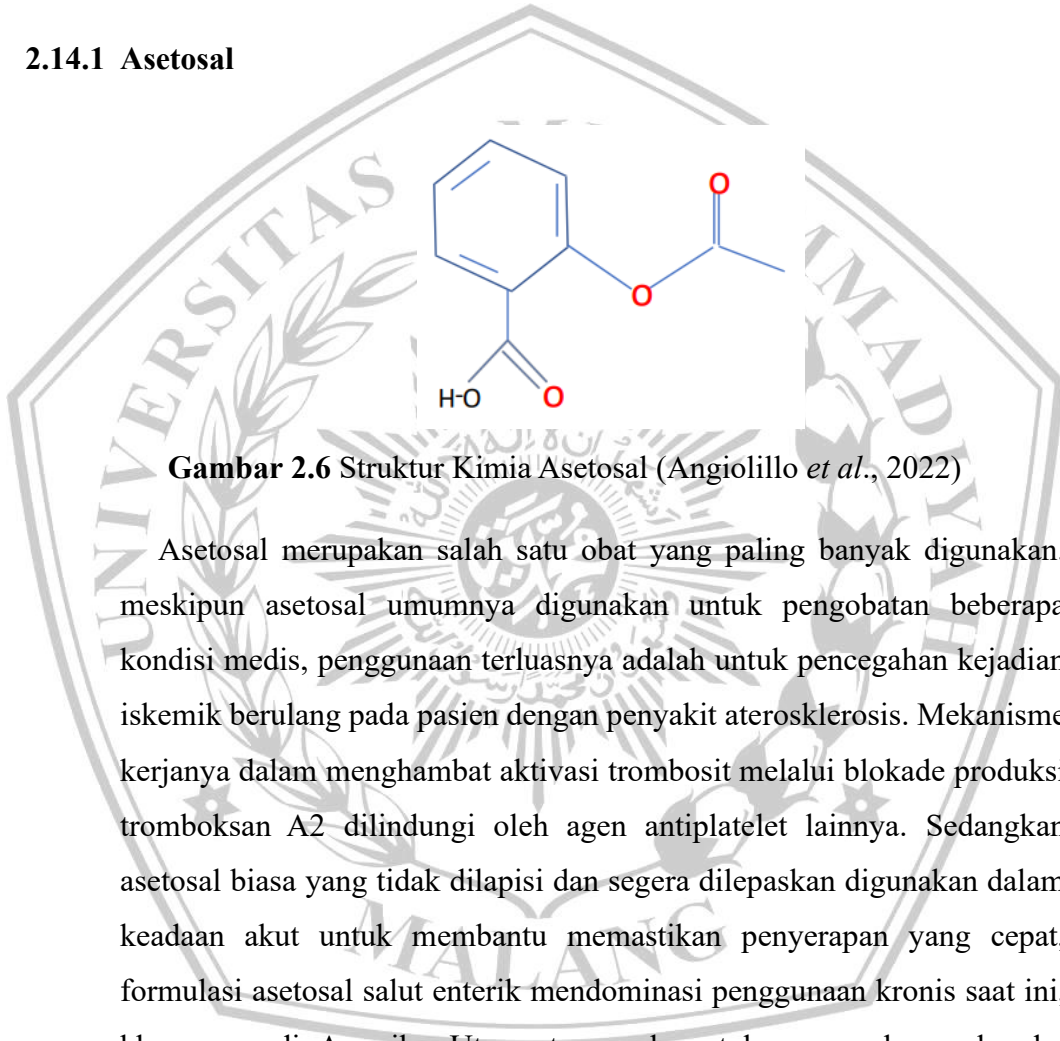
Trombosit berfungsi untuk menginternalisasi lipid melalui reseptor pemulungnya ketika berada dalam sirkulasi dapat memasuki lesi aterosklerotik melalui pembuluh darah baru. Makrofag memfagosit trombosit yang mengandung lipid. sel busa yang berkembang mengarah ke inti nekrotik yang menjadi perkembangan aterosklerotik yang tidak stabil

**Gambar 2.5** Perkembangan Aterosklerosis (Lordan *et al.*, 2021)

Trombosit atau platelet merupakan komponen penting pada hemostasis normal. Komponen ini penting karena memiliki kemampuan untuk menempel pada dinding pembuluh darah yang cedera, membuat trombosit tambahan pada tempat cedera edotel. Melepaskan mediator vasoaktif dan protombotik yang memicu vasokonstriksi dan meningkatkan koagulasi dan membentuk agregat yang mempengaruhi hemostasis primer. Respon berlebih dapat menyebabkan iskemia atau infark (Tangkudung *et al.*, 2021). Aterosklerosis merupakan penyebab paling sering dari penyakit arteri koroner dan penyakit serebrovaskular. Pecahnya plak aterosklerosis dan pembentukan trombus memiliki peranan penting dalam perkembangan sindrom koroner (Qibtiah, 2021). Penggunaan terapi antiplatelet bagi pasien jantung harus diberikan secara tepat dan sesuai dengan indikasinya berdasarkan panduan klinis secara nasional

yang telah dikemukakan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis kardiovaskular Indonesia (PERKI) atau berdasarkan *European Society of Cardiology Guidelines*, antara lain untuk kasus sindroma koroner akut. Penggunaan terapi antiplatelet pada pasien yang akan dilakukan operasi non jantung sangat beresiko dilakukan bila pasien masih menggunakan obat antiplatelet, karena dapat menyebabkan perdarahan selama tindakan atau bahkan pasca Tindakan (Firdaus, 2016).

#### 2.14.1 Asetosal

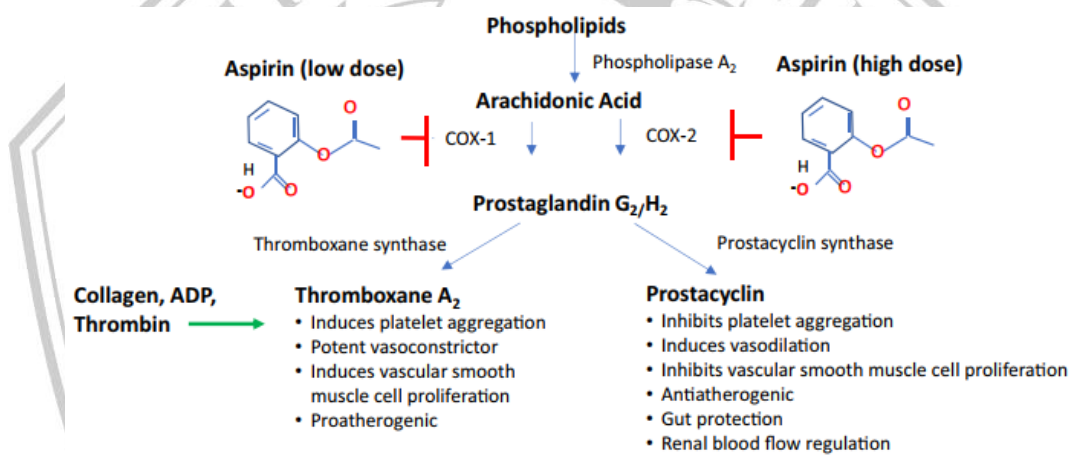


**Gambar 2.6** Struktur Kimia Asetosal (Angiolillo *et al.*, 2022)

Asetosal merupakan salah satu obat yang paling banyak digunakan. meskipun asetosal umumnya digunakan untuk pengobatan beberapa kondisi medis, penggunaan terluasnya adalah untuk pencegahan kejadian iskemik berulang pada pasien dengan penyakit aterosklerosis. Mekanisme kerjanya dalam menghambat aktivasi trombosit melalui blokade produksi tromboxan A<sub>2</sub> dilindungi oleh agen antiplatelet lainnya. Sedangkan asetosal biasa yang tidak dilapisi dan segera dilepaskan digunakan dalam keadaan akut untuk membantu memastikan penyerapan yang cepat, formulasi asetosal salut enterik mendominasi penggunaan kronis saat ini, khususnya di Amerika Utara, termasuk untuk pencegahan sekunder kejadian kardiovaskular. kebutuhan yang belum terpenuhi dengan formulasi asetosal saat ini meliputi resiko tinggi terjadinya efek samping *gastrointestinal* (GI) bila menggunakan asetosal biasa, yang tidak dapat diatasi oleh formulasi salut enterik, dan dapat menyebabkan penyerapan yang tidak menentu sehingga menyebabkan berkurangnya bioavailabilitas obat (Angiolillo *et al.*, 2022).

## 1. Farmakodinamik dan Farmakokinetik Asetosal

Trombosit manusia dan sel endotel pembuluh darah membentuk PGH<sub>2</sub> untuk menghasilkan TXA<sub>2</sub> dan PGI<sub>2</sub>. TXA<sub>2</sub> menginduksi agregasi trombosit dan vasokonstriksi, sedangkan PGI<sub>2</sub> menghambat agregasi trombosit dan menginduksi vasodilatasi. Penghambatan COX-1 trombosit dan kemudian TXA<sub>2</sub> dapat terjadi dengan asetosal dosis harian yang rendah (75-150 mg). Sebaliknya, endotelium COX-2 menghasilkan PGI<sub>2</sub> dan kurang sensitif terhadap penghambatan asetosal. Akibatnya, asetosal dosis rendah memiliki keterbatasan efek pada fungsi vaskular yang bergantung pada PGI<sub>2</sub> termasuk regulasi tekanan darah arteri (Younis *et al.*, 2020).



Prostaglandin (tromboksan dan prostasiklin) yang diproduksi dari asam arakidonat melalui aksi enzim COX-1 dan COX-2. Dimana asetosal memblokir kedua jalur ini dengan mengasetilasi enzim COX. COX siklooksigenase, adenosin difosfat (ADP).

**Gambar 2.7** Mekanisme Kerja Asetosal (Angiolillo *et al.*, 2022)

Asetosal diserap dengan cepat setelah pemberian oral di lambung dan usus bagian atas dengan kadar puncak plasma pada 30-40 menit, dan menghambat fungsi trombosit dalam waktu 1 jam. Sementara bentuk asetosal salut enterik membutuhkan lebih banyak waktu untuk mencapai tingkat puncak plasma. Ketersediaan hayati yang lebih rendah dari beberapa sediaan salut enterik dan penyerapannya yang buruk dari usus dapat menyebabkan penghambatan trombosit yang tidak adekuat bila sediaan digunakan pada dosis rendah. Asetosal menonaktifkan COX-1 trombosit secara permanen, oleh sebab itu, meskipun asetosal cepat

dibersihkan dari sirkulasi, efek penghambatan trombosit berangsur selama masa hidup trombosit (10 hari). Selain itu, asetosal mengasetilasi megakariosit COX-1, sehingga menghambat produksi tromboksan dalam trombosit yang baru dilepaskan (Younis *et al.*, 2020).

## 2. Indikasi Asetosal

Asetosal diindikasikan untuk mengurangi resiko Infark miokard pada pasien yang mengalami angina tidak stabil dan meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien yang mengalami infark miokard akut (Neal, 2016). Asetosal diindikasikan untuk mengurangi resiko gabungan kematian dan stroke non-fatal pada pasien yang pernah mengalami stroke iskemik atau iskemia transien otak akibat emboli trombosit fibrin, mengurangi resiko kematian vaskular pada pasien yang diduga mengalami infark miokard akut, mengurangi resiko komplikasi infark miokard dan kematian mendadak pada pasien dengan angina pektoris stabil (Angiolillo *et al.*, 2022).

## 3. Kontraindikasi Asetosal

Pada pasien penderita asma harus berhati-hati bila mereka menderita asma atau bronkospasme yang diketahui berhubungan dengan NSAID. Asetosal meningkatkan resiko pendarahan GI pada pasien yang sudah menderita penyakit tukak lambung atau maag. Resiko pendarahan tetap ada meskipun tanpa kondisi ini bila pasien mengonsumsi alkohol secara bersamaan atau jika pasien mengonsumsi warfarin. Pasien yang memiliki koagulopati bawaan seperti hemofilia harus menghindari asetosal. Pasien yang mengalami defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase beresiko mengalami anemia hemolitik intravaskular akut. Banyak faktor yang bisa memicu episode hemolitik. Hindari penggunaan asetosal pada anak-anak yang menderita infeksi virus untuk menghindari sindrom Reye (Mount & Toltzis, 2020).

## 4. Efek Samping Asetosal

Penggunaan asetosal dalam jangka panjang pada dosis rendah dikaitkan dengan insiden kanker usus besar yang lebih rendah, mungkin terkait

dengan efek penghambatan COX. Efek samping utama asetosal pada dosis antitrombotik adalah gangguan lambung (intoleransi), tukak lambung, dan duodenum, hepatotoksisitas, asma, ruam, pendarahan saluran cerna, dan toksisitas ginjal jarang terjadi pada dosis antitrombotik (Katzung, 2018).

#### 5. Kombinasi Asetosal

Interaksi antara asetosal dan PPI terjadi pada tingkat keparahan minor secara farmakokinetik. PPI dapat mengurangi sifat lipofilik asetosal, sehingga penyerapan asetosal pada saluran cerna terganggu dan dapat menurunkan bioavailabilitas asetosal (Mount & Toltzis, 2020).


#### 6. Dosis Asetosal pada Gagal Jantung

Pasien dengan sindrom koroner akut yang mengalami ST elevasi atau tanpa ST elevasi harus diberikan agen antiplatelet sebagai tatalaksana awal di klinik maupun unit gawat darurat. Saat pasien tiba di IGD, asetosal diberikan dengan dosis 320 mg dikonsumsi dengan cara dikunyah atau dapat ditelan langsung, kemudian dilanjutkan dengan pemberian rutin dengan dosis tunggal asetosal 80-160 mg 1x1 setiap hari selama perawatan dan pasca rawat dirumah sakit. Setelah keluar dari rumah sakit diberikan dosis tunggal asetosal 80 mg 1x1 (Firdaus, 2016).

#### 7. Bentuk sediaan Asetosal

Asetosal tersedia dalam bentuk sediaan tablet, berikut adalah beberapa merek atau nama dagang asetosal yang ada di Indonesia.

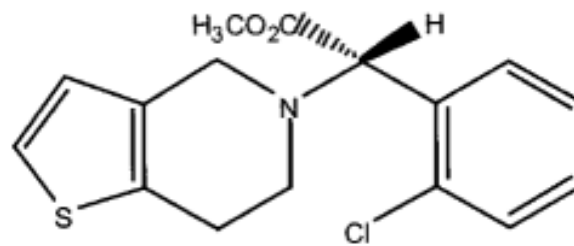
**Tabel 2.7** Jenis-jenis Obat Asetosal

Merek Obat	Kandungan Obat	Produsen Obat
 <p>Cardio Asetosal</p>	Acetylsalicylic Acid 100 mg	Bayer



 <p>Pharos <b>ASCARDIA®</b> ACETOSAL ENTERIC COATED 80 MG 10 blister @ 10 tablet</p> <p>Ascardia</p>	<p>Acetylsalicylic Acid 80 mg</p>	<p>Pharos</p>
 <p>100 TABLET KUNYAH <b>Aspilets®</b> Acetylsalicylic Acid Tablet Kunyah 80 mg</p> <p>Aspilets</p>	<p>Acetylsalicylic Acid 80 mg</p>	<p>Medifarma Laboratories</p>
 <p>10 strip @ 10 tablet salut enterik <b>Farmasal® 100</b> Acetosal 100 mg TABLET SALUT ENTERIK</p> <p>Farmasal</p>	<p>Acetylsalicylic Acid 100 mg</p>	<p>Pratapa Nirmala</p>
 <p>mersi <b>MINIASPI® 80</b> ACETYLSALICYLIC ACID 80 mg</p> <p>Miniaspi 80</p>	<p>Acetylsalicylic Acid 80 mg</p>	<p>Mersi</p>

### 2.14.2 Clopidogrel

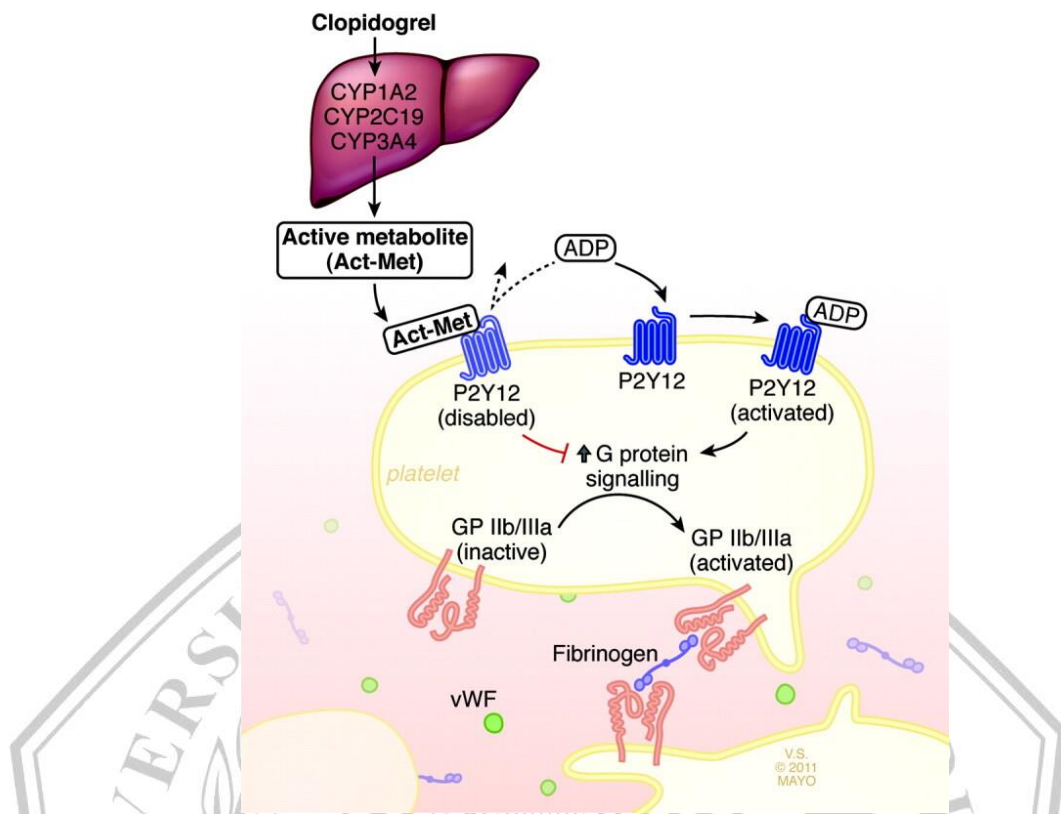


**Gambar 2.8** Struktur Kimia Clopidogrel

Clopidogrel telah digunakan untuk pasien yang mengalami angina tidak stabil atau infark miokard akut *non-ST-elevasi* (NSTEMI) dalam kombinasi dengan asetosal untuk pasien dengan ST-elevasi (STEMI) infark miokard atau infark miokard, baru-baru ini pada stroke atau penyakit arteri perifer yang sudah stabil. Sehubungan dengan asetosal, untuk infark miokard, stroke, atau penyakit pembuluh darah perifer baru-baru ini, dosis yang digunakan yaitu 75 mg/hari. Clopidogrel memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan tiklopidin yang jarang dikaitkan dengan neutropenia. Dosis pemeliharaan clopidogrel adalah 75 mg/hari, yang mencapai penghambatan trombosit maksimum. Durasi efek antiplatelet adalah 7-10 hari. Clopidogrel merupakan prodrug yang memerlukan aktivasi melalui sitokrom P450 dan enzim isoform CYP2C19 (Katzung, 2018).

#### 1. Farmakodinamik dan Farmakokinetik Clopidogrel

Setelah pemberian clopidogrel secara peroral, clopidogrel diserap secara bervariasi, dan sebagian besar clopidogrel yang diserap (85%) dihidrolisis secara ekstensif oleh esterase menjadi metabolit asam karboksilat yang tidak aktif. Di dalam hati, clopidogrel dimetabolisme dalam proses dua langkah oleh CYP3A4/3A5 dan CYP2B6/1A2/2C9/2C19 menjadi metabolit aktif yang berumur sangat pendek, yang bertanggung jawab atas efeknya pada agregasi trombosit (Younis *et al.*, 2020).



Dimetabolisme dalam hati oleh sitokrom P450, menghasilkan Act-Met dan mengikat reseptor trombosit P2Y12 secara permanen. Aktivasi P2Y12 yang diinduksi ADP menyebabkan penurunan protein, pada trombosit lain melalui molekul penghubung divalen seperti VWF dan fibrinogen yang menyebabkan agregasi trombosit.

**Gambar 2.9** Mekanisme Kerja Clopidogrel (Comin & Kallmes, 2011)

Konsentrasi puncak dari metabolit aktif dan metabolit asam karboksilat terjadi dalam waktu 1-2 jam. Obat dan metabolitnya terikat secara luas pada protein serum, eliminasi dilakukan melalui feses (50%) dan urin (50%). Penghambat agregasi trombosit mencapai kondisi stabil 50-60% penghambatan setelah 4-7 hari pemberian harian dengan dosis 75 mg. Dosis pemeliharaan clopidogrel 300 mg menghasilkan penghambatan trombosit yang lebih cepat dibandingkan dengan yang dicapai dosis pemeliharaan 75 mg. Selain itu, penghambat agregasi trombosit yang diinduksi ADP juga secara signifikan lebih besar dengan dosis pemeliharaan 600 mg dibandingkan dengan dosis pemeliharaan 300 mg (Younis *et al.*, 2020).

## 2. Indikasi Clopidogrel

Indikasi dari pemberian clopidogrel menurut *guideline* yang dipublikasi oleh *American Heart Association* (AHA) yaitu sebagai terapi CVD dengan aterosklerosis seperti pada sindrom koroner akut (SKA), pasien yang telah menjalani *percutaneous coronary intervention* (PCI) dengan katup sintetis, dan stroke. Penggunaan clopidogrel terhadap deretan penyakit aterosklerosis pada jantung dan pembuluh darah telah ditemukan dapat mengurangi jumlah kematian, kejadian infark miokard, dan pemburuan kedaan lainnya (Wijaya *et al.*, 2021).

## 3. Kontraindikasi Clopidogrel

Clopidogrel tidak dapat diberikan kepada pasien yang memiliki alergi terhadap clopidogrel, dan tidak dapat diberikan pada pasien yang sedang menderita gangguan fungsi hati, tukak peptik, atau pendarahan intrakranial, dan pada ibu hamil atau menyusui (Hastuti, 2022).

## 4. Efek Samping Clopidogrel

Efek samping utama clopidogrel ialah peningkatan resiko pendarahan, dibandingkan dengan asetosal, gejala gastrointestinal (GI) jarang ditemukan tetapi untuk kejadian diare dan ruam biasa terjadi. Komplikasi clopidogrel yang jarang terjadi adalah perkembangan purpura trombositopenik trombotik (Younis *et al.*, 2020).

## 5. Kombinasi Clopidogrel

Clopidogrel dan asetosal bila digunakan bersamaan dapat meningkatkan resiko perdarahan, akan tetapi penggunaan bersamaan dapat bermanfaat. Tatalaksan yang disarankan adalah hati-hati pada pasien dengan resiko perdarahan seperti ulserasi GI, Pasien harus diberikan informasi terkait tanda-tanda perdarahan dan melaporkan kepada dokter seperti nyeri, muntah berdarah, tinja berwarna hitam, atau merah (Mount & Toltzis, 2020).

## 6. Dosis Clopidogrel pada Gagal Jantung





Clopidogrel 600 mg akan diberikan pada saat pasien mengalami sindrom koroner akut di IGD, selanjutnya clopidogrel dengan dosis

tunggal 75 mg 1x1 akan diberikan selama perawatan di rumah sakit hingga pasien kembali ke rumah selama satu tahun (Firdaus, 2016).

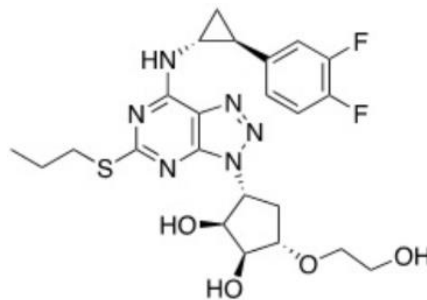
#### 7. Bentuk Sediaan Clopidogrel

Clopidogrel tersedia dalam bentuk sediaan tablet, berikut adalah beberapa merek atau nama dagang clopidogrel yang ada di Indonesia.

**Tabel 2.8** Jenis-jenis Obat Clopidogrel

Merek Obat	Kandungan Obat	Produsen Obat
 Artepido	Clopidogrel 75 mg	Pharos
 Copidrel	Clopidogrel 75 mg	Landson
 Plavix	Clopidogrel 75 mg	Sanofi
 Vaco	Clopidogrel 75 mg	Ferron Par Pharmaceuticals

### 2.14.3 Ticagrelor

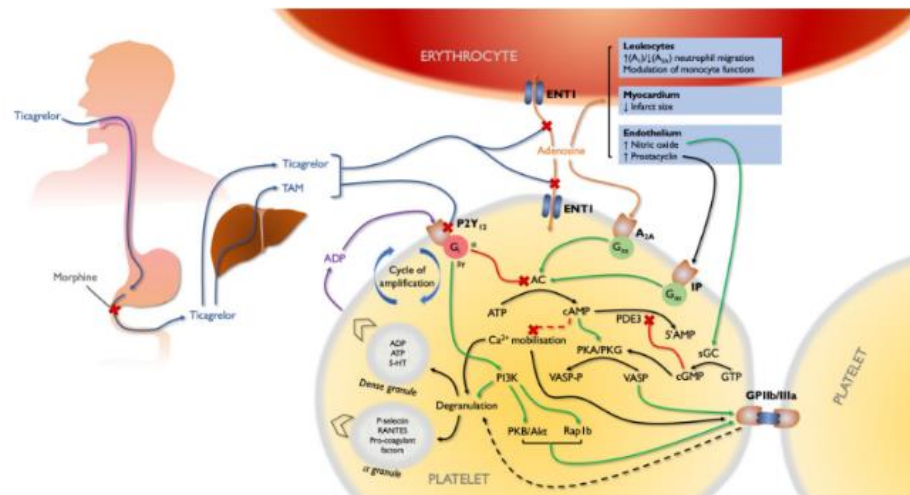


**Gambar 2.10** Struktur Kimia Ticagrelor

Ticagrelor adalah *cyclopentyl-triazolopyrimidine* yang aktif secara oral, berikatan dengan reseptor P2Y<sub>12</sub>, selain yang dikenali oleh ADP, secara reversibel dan hampir sepenuhnya menghambat agregasi platelet yang diinduksi ADP. Ticagrelor memiliki onset dan offset penghambatan platelet yang lebih cepat dibandingkan clopidogrel (Younis *et al.*, 2020).

#### 1. Farmakodinamik dan Farmakokinetik Ticagrelor

Ticagrelor berikatan secara reversibel dengan P2Y<sub>12</sub>, yang mengakibatkan penurunan tingkat penghambatan trombosit sejak 24 jam setelah pemberian, penghambatan puncak agregasi trombosit dicapai dengan cepat, dengan tingkat penghambatan yang tinggi dicapai dalam waktu 30 menit dan mencapai puncaknya dalam waktu 2 jam setelah dosis tunggal pada pasien dalam keadaan stabil. Ticagrelor secara konstan ada di dalam darah, yang mengakibatkan penghambatan trombosit yang baru diproduksi. Konsentrasi ticagrelor dalam plasma selama pengobatan pemeliharaan jangka panjang dengan 60 mg atau 90 mg cukup untuk mencapai penghambatan agregasi trombosit (Herron *et al.*, 2021).



Aktivasi trombosit dan degranulasi selanjutnya mengarah pada pelepasan ADP, yang mengaktifkan reseptor P2Y12 dan memulai pemasangan  $G_i$  intraseluler. Sebagai alternatif antagonis ENT1 memiliki potensi untuk meningkatkan adenosis ekstraseluler yang bekerja melalui tiga jalur yang berbeda yang menekan tingkat VASP (aktivasi A2A, IP sGC) dan melengkapi efek penghambat P2Y12 oleh ticagrelor.

**Gambar 2.11** Mekanisme Kerja Ticagrelor (Herron *et al.*, 2021)

Ticagrelor memiliki bioavailabilitas oral rata-rata 36%. Penyerapan ticagrelor cepat dan mencapai konsentrasi plasma maksimum dalam waktu 1,3-2 jam setelah konsumsi. Ketika masuk ke aliran darah, ticagrelor tidak memerlukan transformasi hati karena sudah ada senyawa yang aktif secara farmakologis. Konsentrasi puncak plasma sekitar 30% dari senyawa induk, ticagrelor menunjukkan farmakokinetik linier dan dapat diprediksi dengan dosis tunggal oral 400 mg dan dosis ganda hingga 300 mg dua kali sehari. Ticagrelor dan metabolitnya diekskresikan melalui empedu dan usus, dan ada sedikit keterlibatan ginjal (Herron *et al.*, 2021).

## 2. Indikasi Ticagrelor

Terapi ticagrelor digunakan pada pasien dengan sindrom koroner akut, penyakit arteri koroner, dan stroke iskemik akut resiko rendah hingga sedang atau resiko tinggi serangan iskemik transien (Herron & Bates, 2024).

## 3. Kontraindikasi Ticagrelor

Ticagrelor harus diwaspadai pada pasien dengan hiperurisemia, bradikardia tanpa alat pacu jantung, dan sinkop (pingsan) serta pada mereka yang beresiko tinggi mengalami perdarahan misalnya lansia, berat

badan rendah, disfungsi ginjal, dan hindari pada pasien yang memiliki riwayat stroke (Younis *et al.*, 2020).

#### 4. Efek Samping Ticagrelor

Efek samping yang paling umum terjadi pada penggunaan ticagrelor adalah pendarahan, efek samping lainnya adalah sesak napas yang bersifat reversibel (Younis *et al.*, 2020).

#### 5. Kombinasi Ticagrelor

Kombinasi asetosal dan ticagrelor digunakan pada pasien dengan keluhan iskemik baik ringan maupun berat (Adita & Dharma, 2023). Pemberian ticagrelor dan asetosal, sebagai bagian dari DAPT dapat diberikan pada pasien STEMI akut yang tidak dilakukan IKP (Intervensi Koroner Perkutan), kecuali pasien memiliki resiko pendarahan yang tinggi (Yusa & Muyasir, 2023).


#### 6. Dosis Ticagrelor pada Gagal Jantung

Terapi ticagrelor diberikan kepada semua pasien dengan resiko gagal jantung dan resiko iskemik rendah atau tinggi dengan peningkatan troponin dengan *loading dose* dimulai 180 mg, dan dilanjutkan 90 mg/dua kali sehari (Adita & Dharma, 2023).



#### 7. Bentuk Sediaan Ticagrelor

Ticagrelor tersedia dalam bentuk sediaan tablet, berikut adalah beberapa merek atau nama dagang ticagrelor yang ada di Indonesia.

**Tabel 2.9** Jenis-jenis Obat Ticagrelor

Merek Obat	Kandungan Obat	Produsen Obat
 <p>Briclot</p>	Ticagrelor 90 mg	Dexamedica



 <p>Clotaire</p>	Ticagrelor 60 mg	Fahrenheit
 <p>Brilinta</p>	Ticagrelor 90 mg dan 60 mg	AstraZeneca

## 2.15 Perbedaan Golongan Obat Antiplatelet

Perbedaan golongan obat antiplatelet terkait mekanisme kerja obat, indikasi, dan efek samping obat.

**Tabel 2.10** Perbedaan Golongan Obat Antiplatelet

Nama Obat	Mekanisme Kerja	Indikasi	Efek Samping
Asetosal	Asetosal bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX), sehingga menghambat produksi tromboksan (TXA <sub>2</sub> ) yang bertanggung jawab dalam aktivasi dan agregasi platelet.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infark miokard</li> <li>- Angina</li> <li>- Stroke iskemik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatotoksisitas</li> <li>- Asma</li> <li>- Ruam</li> <li>- pendarahan saluran cerna</li> </ul>
Clopidogrel	Clopidogrel dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 dan menghambat adenosine diphosphate (ADP) P2Y <sub>12</sub> reseptor. Adenosine diphosphate yang berikatan dengan P2Y <sub>12</sub> reseptor menginduksi perubahan ukuran platelet dan melemahkan agregasi platelet.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CVD</li> <li>- Sindrom koroner akut</li> <li>- (PCI)</li> <li>- Stroke</li> <li>- Aterosklerosis</li> <li>- Infark miokard</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resiko pendarahan</li> <li>- Gastrointestinal</li> <li>- Diare</li> <li>- Ruam</li> </ul>
Ticagrelor	Ticagrelor Secara reversible berinteraksi dengan reseptor P2Y <sub>12</sub> dan menghambatnya sehingga mencegah terjadinya agregasi platelet yang diinduksi oleh ADP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindrom koroner akut</li> <li>- Penyakit arteri koroner</li> <li>- Stroke iskemik</li> <li>- Iskemik transien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pendarahan</li> <li>- Sesak napas</li> </ul>