

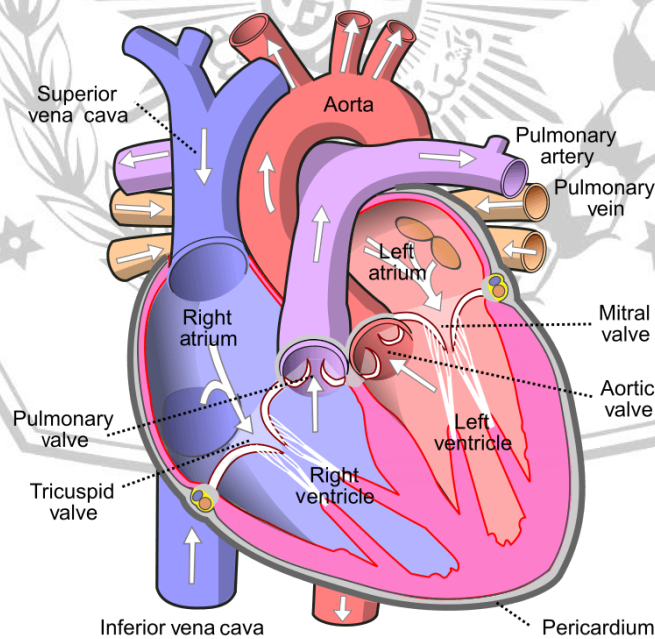
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Sistem Kardiovaskular

##### 2.1.1 Anatomi Fisiologi Kardiovaskular

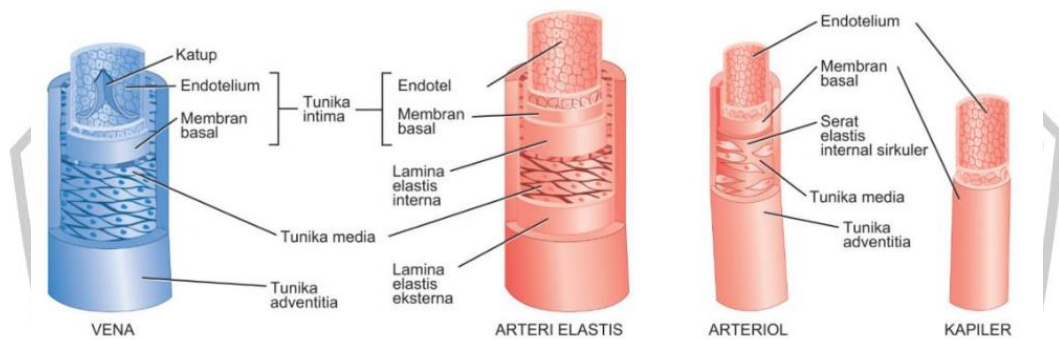
Jantung manusia merupakan organ vital yang terdiri dari empat ruang, empat katup, dan dinding jantung. Darah mengalir melalui jantung dengan satu arah, dipompa keluar melalui katup semilunar ke pembuluh darah sistemik dan pulmonal, dan kembali melalui katup atrioventrikular. Setiap katup memiliki tiga daun katup dan dinding annulus fibrosa. Dinding katup terdiri dari endokardium, miokardium, dan epikardium. Miokardium mengandung sel otot jantung yang bertanggung jawab pada kontraksi dan relaksasi. Proses kontraksi jantung diatur oleh impuls listrik yang dihasilkan di nodus sinoatrial. Selain itu, pembuluh darah memiliki struktur kompleks dan jaringan matriks ekstraseluler di jantung, seperti serat kolagen yang berperan dalam kekakuan otot jantung. Ini semua bekerja bersama dalam arsitektur 3D kompleks untuk menjaga fungsi jantung yang optimal (Cui *et al.*, 2018).



**Gambar 2.1** Anatomi Jantung (Widowati & Rinata, 2020)

Sistem kardiovaskular adalah sistem transportasi yang terdiri dari pompa otot, yaitu jantung, dan jaringan pembuluh darah yang mengandung darah. Fungsi utamanya adalah mengangkut air, oksigen, karbon dioksida, bahan bakar untuk produksi energi, elektrolit, hormon, dan produk metabolisme (Hodgson, 2014).

Sistem kardiovaskular bertanggung jawab dalam mensuplai kebutuhan oksigen jaringan. Oksigen dan nutrisi dibawa oleh darah yang kemudian dipompa oleh jantung melalui pembuluh darah hingga mencapai sel-sel tubuh dan dapat digunakan untuk metabolisme sel, dan zat-zat hasil metabolisme seperti karbondioksida akan dibawa kembali ke paru-paru untuk dibuang, sedangkan zat lain akan dibawa ke ginjal untuk dibuang bersama dengan urin (Black *et al.*, 2023).



**Gambar 2.2** Anatomi Pembuluh Darah (Black *et al.*, 2023).

Anatomis pembuluh darah dibagi menjadi arteri, arteriol, kapiler, venula, dan vena berdasarkan pada tiga lapisan histologis, yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventitia. Tunika intima terdiri dari sel endotel yang memisahkan darah dari rongga ekstravaskular dengan tautan yang bervariasi yang memungkinkan adanya pergerakan substansi seperti obat ke sel-sel otak. Endotel menghasilkan faktor perelaksasi, memfasilitasi pelekatan sel darah putih, dan mengatur vasodilatasi. Tunika media terdiri dari jaringan ikat elastis dan otot polos yang berkontribusi pada tekanan pulsasi arteri dan perubahan aliran darah. Otot polos yang bekerja pada sistem ini diregulasi secara normal oleh aktivitas saraf dan hormon. Tunika adventitia terdiri dari lapisan jaringan ikat tipis dan vasa vasorum yang memberikan nutrisi kepada pembuluh darah (Black *et al.*, 2023).

Arteri, terutama aorta, memiliki lapisan jaringan elastis yang penting untuk menjaga tekanan darah arteri. Jaringan elastis ini meregang saat ventrikel

berkontraksi dan memperlambat penurunan tekanan ketika ventrikel berelaksasi. Namun, efisiensi jaringan elastis dapat berkurang akibat faktor usia dan kondisi aterosklerosis yang meningkatkan tekanan darah arteri pada lansia (Yuniati *et al.*, 2023).

Arteriол mengandung otot polos yang berkontraksikan oleh saraf simpatis dan hormon seperti epinefrin dan angiotensin II. Mikrosirkulasi terdiri dari arteriол kecil, kapiler, dan venula kecil. Darah mengalir melalui kanal thoroughfare dengan kapiler yang mengontrol aliran darah. Otot polos arteriол berkontraksikan oleh saraf simpatis, sementara sfingter prakapiler mengontrol aliran darah lokal (Utami *et al.*, 2023).

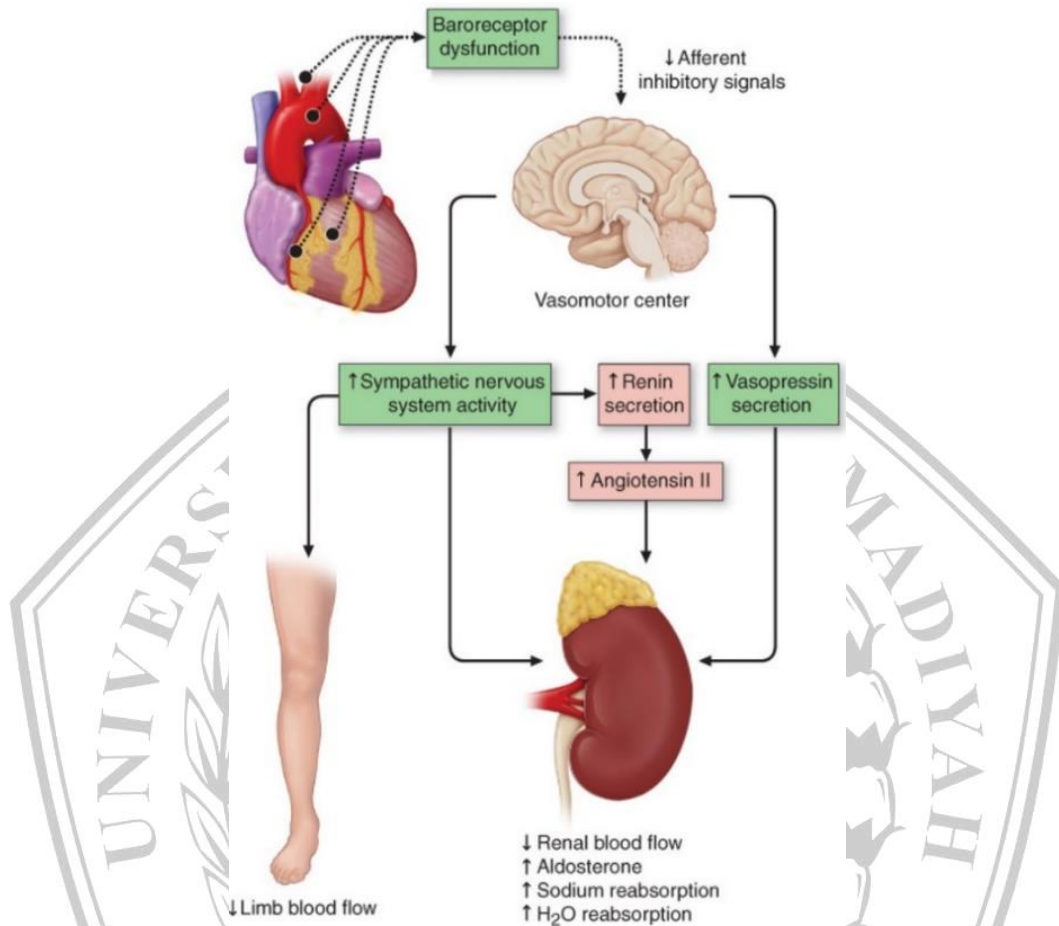
Kapiler memiliki tunika intima tipis untuk memfasilitasi pertukaran melalui difusi. Venula mengumpulkan aliran dari kapiler dalam pola aliran konvergen, dengan otot polos vena berkontraksi oleh saraf simpatis untuk membantu pergerakan darah menuju jantung. Vena memiliki volume tinggi dan tekanan rendah dengan aktivitas saraf simpatis yang membantu menggerakkan darah. Kerusakan pada katup vena dapat menyebabkan masalah seperti varises dan pembekuan darah (Black *et al.*, 2023).

Struktur kardiovaskular, mulai dari jantung, arteri hingga vena, memiliki peran unik dan penting dalam menjaga sirkulasi darah dan tekanan arteri. Faktor-faktor seperti saraf simpatis, hormon sirkulasi, dan perbedaan dalam konstruksi pembuluh juga dapat memengaruhi aliran darah dan pertukaran zat nutrisi serta oksigen di seluruh tubuh (Fajriyah *et al.*, 2023).

### **2.1.2 Sistem Neurohormonal RAAS**

Sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS) dan sistem saraf simpatik adrenergik (SNS) merupakan sistem yang mempertahankan curah jantung dengan meningkatkan retensi garam dan air, mediator inflamasi, vasokonstriksi arteri perifer dan meningkatkan kontraktilitas yang terlibat dalam perbaikan dan pemodelan ulang jantung. Aktivasi hormonal merupakan respons HFrEF yang dicirikan oleh perubahan penting dalam beberapa sistem yang dapat menghambat aktivasi SNS dan RAAS, seperti hilangnya tonus parasimpatis dan peningkatan resistensi terhadap peptida natriuretik. Neurohormon mencerminkan molekul yang dielaborasi dalam HFrEF yang diproduksi oleh sistem neuroendokrin dan

memengaruhi jantung secara endokrin. Namun, neurohormon klasik seperti norepinefrin dan angiotensin II diketahui disintesis langsung di dalam sehingga bertindak secara autokrin (Dewi, 2022).

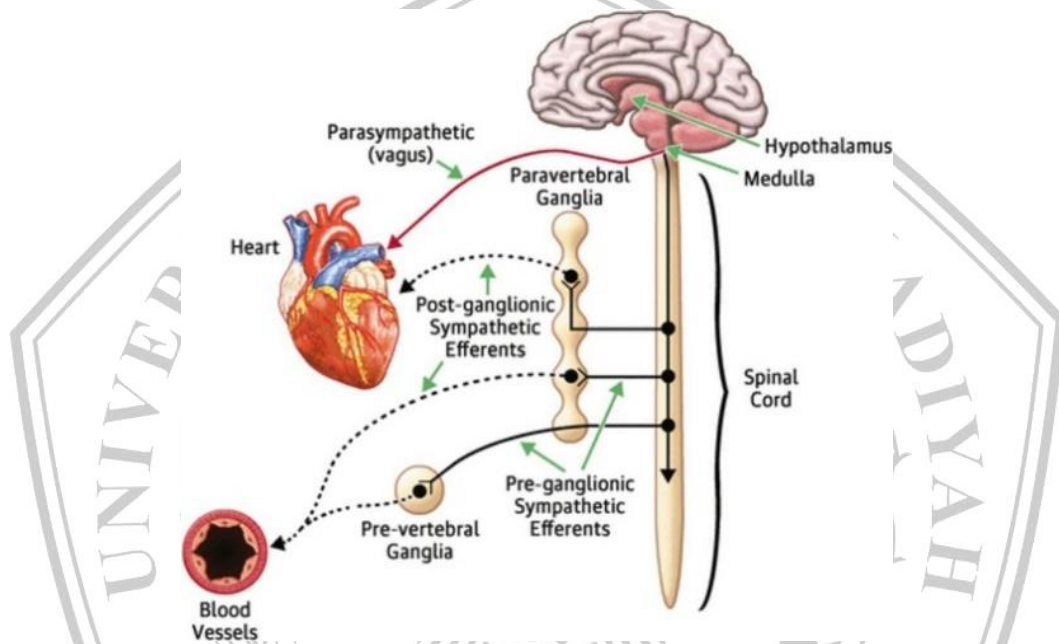


**Gambar 2.3** Sistem Neurohormonal RAAS (Hartupee, 2017)

Kontrol volume darah yang bersirkulasi merupakan variabel yang sangat penting dalam menjaga homeostasis kardiovaskular. Pada individu sehat, baroreseptor sinus karotis, lengkung aorta bertekanan tinggi dan mekanoreseptor kardiopulmoner bertekanan rendah memberikan sinyal penghambatan ke sistem saraf pusat yang menekan aliran simpatis ke jantung dan sirkulasi perifer. Aktivitas baroreseptor menurun sebagai respons terhadap perubahan kapasitas pemompaan jantung, volume arteri yang bersirkulasi efektif, atau keduanya. Hasilnya adalah penarikan tonus parasimpatis dan peningkatan refleksi tonus

simpatis yang menyebabkan peningkatan denyut jantung dan kontraktilitas, serta vasokonstriksi perifer (Hartupee, 2017).

Aktivasi sistem saraf simpatik (SNS) menyebabkan peningkatan kadar neurotransmitter norepinefrin (NE) dalam darah. Hal ini terjadi karena sinyal dari SNS yang lebih aktif dan pelepasan norepinefrin dari saraf simpatik, yang sebagian masuk ke dalam plasma darah, serta penyerapan yang menurun oleh ujung saraf simpatik. Aktivasi SNS yang terus-menerus ini bisa berdampak buruk pada jantung, ginjal, dan pembuluh darah di tubuh (Dewi, 2022).



**Gambar 2.4** Aktivasi Sistem Saraf Simpatik (Hartupee, 2017)

Aktivasi sistem RAAS menyebabkan peningkatan retensi garam dan air. Angiotensin II memicu penahanan natrium di tubulus proksimal, sementara aldosteron meningkatkan penyerapan natrium di tubulus distal. Angiotensin II juga merangsang rasa haus dan pelepasan vasopresin (AVP), yang mengatur retensi air di ginjal. Biasanya, AVP dilepaskan saat osmolalitas meningkat, tetapi pada banyak pasien dengan gagal jantung, kadar AVP meningkat tanpa alasan jelas, menyebabkan hiponatremia dan memperburuk vasokonstriksi serta produksi endotelin (Hartupee, 2017).

## 2.2 Tinjauan Gagal Jantung

### 2.2.1 Definisi Gagal jantung

Gagal jantung bukanlah sekedar penyakit jantung biasa. Menurut *Universal Definition of Heart Failure* gagal jantung merupakan sebuah kondisi di mana jantung tidak dapat berfungsi dengan baik sehingga tidak mampu memompa darah yang cukup ke seluruh tubuh sehingga menyebabkan gejala seperti sesak napas atau pembengkakan. Kondisi ini ditandai dengan peningkatan kadar peptida natriuretik dalam tubuh dan adanya kongesti yang menumpuk di paru-paru atau bagian tubuh lainnya (Yaniarti, 2023).

Gagal jantung merupakan sindrom klinis yang ditandai dengan serangkaian gejala seperti dispnea, ortopnea, dan pembengkakan tungkai bawah, serta tanda-tanda seperti tekanan vena jugularis yang meningkat dan kongesti paru. Kondisi ini sering disebabkan oleh kelainan struktural atau fungsional jantung yang mengakibatkan penurunan output jantung atau peningkatan tekanan intracardiac (Kurmani dan Squire, 2017).

### 2.2.2 Epidemiologi Gagal Jantung

Diperkirakan sekitar 64,3 juta manusia di seluruh dunia hidup dengan gagal jantung dengan prevalensi umumnya sekitar 1% hingga 2% di negara-negara maju. Di Amerika Serikat, prevalensi gagal jantung diperkirakan sekitar 2,5%, di Jerman sekitar 4%, dan di Belgia sekitar 1,2% hingga 1,3%. Berdasarkan *Clinical Practice Research Datalink* ditemukan prevalensi gagal jantung sebesar 1,6% dari 4 juta individu di Inggris. Data dari berbagai negara menunjukkan persentase prevalensi gagal jantung yang bervariasi, namun informasi ini tidak mencakup seluruh populasi dengan akurat (Groenewegen *et al.*, 2020).

Menurut data Riskesdas pada tahun 2013 ditunjukkan bahwa persentase jumlah total orang dengan penyakit gagal jantung berdasarkan kasus yang pernah didiagnosis dokter di Indonesia adalah 0,13%. Sedangkan jumlah total orang dengan penyakit gagal jantung berdasarkan gejala yang telah didiagnosis dokter adalah sebesar 0,3%. Prevalensi gagal jantung tertinggi yang telah terdiagnosis di Indonesia adalah di DI Yogyakarta dengan persentase 0,25%, disusul Jawa Timur sebesar 0,19% dan Jawa Tengah sebesar 0,18%. Sedangkan jumlah total orang dengan penyakit gagal jantung tertinggi yang didiagnosis berdasarkan gejala yaitu

di Nusa Tenggara Timur sebesar 0,8%, diikuti oleh Sulawesi Tengah sebesar 0,7%, serta Sulawesi Selatan dan Papua masing-masing sebesar 0,5% (Tallo & Sihombing, 2024).

### 2.2.3 Klasifikasi Gagal Jantung

**Tabel 2.1** Klasifikasi Tahapan Gagal Jantung AHA

<b>Tahap A:</b> Berisiko mengalami gagal jantung	Orang-orang dengan risiko gagal jantung tetapi belum memiliki gejala atau penyakit jantung struktural atau fungsional. Faktor risiko bagi orang-orang dalam tahap ini termasuk hipertensi, penyakit pembuluh darah koroner, diabetes, obesitas, paparan agen kardi toksik, varian genetik kardiomiopati, serta riwayat keluarga dengan kardiomiopati.
<b>Tahap B:</b> Pra-gagal jantung	Orang-orang tanpa gejala gagal jantung saat ini atau sebelumnya tetapi memiliki penyakit jantung struktural, peningkatan tekanan pengisian di jantung atau faktor risiko lainnya.
<b>Tahap C:</b> Gejala gagal jantung	Orang-orang dengan gejala gagal jantung saat ini atau sebelumnya.
<b>Tahap D:</b> Gagal jantung tingkat lanjut	Orang-orang dengan gejala gagal jantung yang mengganggu fungsi kehidupan sehari-hari atau menyebabkan rawat inap berulang.

Berdasarkan data *American Heart Association* (AHA) disebutkan bahwa gagal jantung merupakan penyakit yang dapat berkembang, sehingga para peneliti mengidentifikasi gagal jantung ke dalam 4 tahap. Status fungsional pasien gagal jantung dibakukan sesuai sistem klasifikasi *New York Heart Association* dalam beberapa kelas yaitu kelas I hingga IV. Sistem klasifikasi ini memungkinkan dokter untuk mendiagnosa pasien gagal jantung dengan membandingkan strata fungsional dalam populasi pasien gagal jantung dan bermanfaat dalam

menentukan tatalaksana yang diberikan kepada pasien gagal jantung serta prognostik kelainannya (Sari *et al.*, 2013).

**Tabel 2.2** Klasifikasi Fungsional NYHA

Kelas	Gejala Pasien
I	Tidak ada batasan aktivitas fisik. Aktivitas fisik biasa tidak menyebabkan kelelahan yang tidak semestinya, jantung berdebar-debar, atau sesak napas.
II	Sedikit keterbatasan aktivitas fisik. Nyaman saat istirahat. Aktivitas fisik biasa menyebabkan kelelahan, jantung berdebar, sesak napas, atau nyeri dada.
III	Keterbatasan aktivitas fisik yang nyata. Merasa nyaman saat istirahat. Aktivitas yang kurang dari biasanya menyebabkan kelelahan, jantung berdebar, sesak napas, atau nyeri dada.
IV	Gejala gagal jantung saat istirahat. Aktivitas fisik apa pun menyebabkan ketidaknyamanan lebih lanjut.

Status fungsional pasien gagal jantung dibakukan sesuai sistem klasifikasi *New York Heart Association* dalam beberapa kelas yaitu kelas I hingga IV. Sistem klasifikasi ini memungkinkan dokter untuk mendiagnosa pasien gagal jantung dengan membandingkan strata fungsional dalam populasi pasien gagal jantung dan bermanfaat dalam menentukan tatalaksana yang diberikan kepada pasien gagal jantung serta prognostik kelainannya (Sari *et al.*, 2013).

Parameter lain yang digunakan dalam menilai kemampuan fungsi jantung yaitu fraksi ejeksi. Fraksi ejeksi dinilai dengan ekokardiografi dimana nilai normalnya yaitu  $\geq 55\%$ , sedangkan nilai  $< 40\%$  dianggap terdapat disfungsi ventrikel kiri pada jantung. Fraksi ejeksi merepresentasikan volume akhir diastolik ventrikel kiri. Dua metode utama yang digunakan untuk mengukur fraksi ejeksi adalah teknik volumetrik dan rekaman M-mode (Sari *et al.*, 2013).

Tipe Gagal Jantung	Kriteria
HFrEF ( <i>Heart failure with reduced ejection fraction</i> ) Gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah	Tanda $\pm$ gejala FEVKi $\leq 40\%$
HFmrEF ( <i>Heart failure with mildly reduced ejection fraction</i> ) Gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun ringan	Tanda $\pm$ gejala FEVKi $\geq 41 - 49\%$
HFpEF ( <i>Heart failure with preserved ejection fraction</i> ) Gagal jantung dengan fraksi ejeksi terjaga	Tanda $\pm$ gejala FEVKi $\geq 50\%$ Bukti objektif dari abnormalitas struktural dan/atau fungsional jantung yang konsisten dengan adanya disfungsi diastolik ventrikel kiri/peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri, termasuk peningkatan <i>peptide natriuretic</i>
HFimpEF ( <i>Heart failure with improved ejection fraction</i> ) Gagal jantung dengan perbaikan ejeksi fraksi	Sebelumnya FEVKi $\leq 40\%$ dan terjadi peningkatan lebih dari 10% atau meningkat menjadi $>40\%$ pada pengukuran lanjutan

**Gambar 2.5** Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan FEVKi (Hasanah *et al.*, 2023)

## 2.2.4 Etiologi Gagal Jantung

### 2.2.4.1 Penyakit Jantung Koroner

Penyakit jantung koroner disebabkan oleh adanya sumbatan oleh lemak pada arteri koroner. Fenomena coronary stealing dianggap sebagai mekanisme patofisiologi utama dari penyakit ini dan sangat berkaitan dengan gejala serta komplikasinya. Di satu sisi, fenomena ini menyebabkan suplai darah ke arteri koroner bagian distal menjadi tidak mencukupi, yang bisa memicu nyeri dada dan berisiko menyebabkan infark miokard. Di sisi lain, aliran darah yang berlebih secara terus menerus meningkatkan beban kerja jantung, yang pada akhirnya dapat menyebabkan gagal jantung kongestif (Laksono, 2024).

### 2.2.4.2 Hipertensi

Hipertensi menggambarkan berbagai kondisi yang berhubungan dengan tekanan darah tinggi, mulai dari perubahan subklinis pada struktur dan fungsi miokard hingga munculnya gejala gagal jantung. Tekanan darah tinggi meningkatkan beban hemodinamik pada ventrikel kiri, memicu hipertrofi dan juga memicu penebalan jantung. Ras, jenis kelamin, faktor neurohormonal, sitokin, dan *growth factor* mempengaruhi respons hipertrofi serta menyebabkan fibrosis dan disfungsi mekanik yang berujung pada gagal jantung akibat remodeling ventrikel kiri (Munirwan & Januaresty, 2020).

#### **2.2.4.3 Kardiomiopati Idiopatik**

Kardiomiopati Idiopatik adalah gangguan jantung utama yang berkaitan dengan perubahan pada ketebalan dinding ventrikel, ukuran rongga ventrikel, serta fungsi kontraksi, relaksasi, konduksi, dan irama jantung. Kondisi ini sering terjadi pada usia lanjut. Seiring bertambahnya usia, jumlah dan fungsi sel otot jantung menurun, terjadi peningkatan nekrosis dan apoptosis sel otot jantung, dan terdapat penurunan kemampuan regenerasi sel progenitor jantung yang mempengaruhi seluruh sistem pembuluh darah, menyebabkan fibrosis dan penebalan dinding arteri, serta pengerasan pembuluh darah. Hal ini meningkatkan tekanan pada jantung dan memperburuk hipertrofi yang dapat berujung pada perkembangan penyakit gagal jantung (Donsu *et al.*, 2020).

#### **2.2.4.4 Infark Miokard**

Infark miokard atau serangan jantung terjadi saat suplai darah ke otot jantung terhenti tiba-tiba karena adanya sumbatan pada arteri koroner. Infark luas dapat mempengaruhi perfusi koroner, terutama pada sindrom gagal jantung akut dengan tekanan darah rendah. Di situasi ini, regulasi tekanan arteri koroner dan nada vasoaktif koroner terganggu serta menyebabkan peningkatan troponin yang berkaitan dengan remodeling ventrikel luas dan gagal jantung (Baransyah *et al.*, 2014).

#### **2.2.4.5 Aritmia**

Aritmia merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya abnormalitas penjalaran impuls listrik ke miokardium. Kegagalan ventrikel kanan dalam memompa darah mengakibatkan penumpukan darah di atrium kanan dan meningkatkan tekanan pada vena porta. Selanjutnya pasien akan mengalami hepatomegali kongestif dan splenomegali. Terjadinya gangguan irama jantung dapat dipicu oleh pasien yang mengalami kardiomegali. Gangguan irama jantung tersebut dapat menyebabkan curah jantung menurun, syok kardiogenik, dan gagal jantung (LeMone *et al.*, 2016).

#### **2.2.4.6 Emboli Pulmo**

Emboli paru adalah kondisi dimana jaringan paru mengalami infark akibat tersumbatnya arteri pulmonalis oleh emboli. Kondisi ini menyebabkan tekanan pada arteri pulmonal meningkat yang kemudian meningkatkan tekanan pada

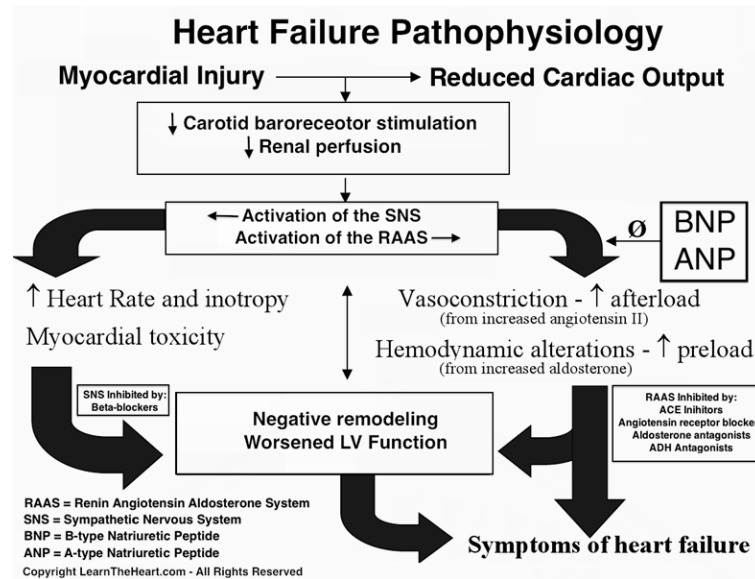
ventrikel kanan. Hal ini menyebabkan ventrikel kanan mengalami dilatasi dan disfungsi yang dapat mendorong septum intraventrikuler ke arah kiri dan menyebabkan regurgitasi katup trikuspidalis dan terganggunya proses pengisian ventrikel. Dengan berkurangnya pengisian ventrikel kiri, curah jantung sistemik menurun sehingga aliran darah ke koroner berkurang. Akibatnya, infark miokard dapat terjadi yang berpotensi menyebabkan syok kardiogenik. Jika tidak segera ditangani, kondisi ini bisa berujung pada kegagalan sirkulasi dan kematian (Octaviani *et al.*, 2018).

#### **2.2.4.7 Penyakit Jantung Iskemik**

Jantung iskemik merupakan kondisi dimana pembuluh darah arteri yang membawa oksigen ke otot jantung terhambat sehingga dapat menyebabkan kematian otot jantung hingga gagal jantung. Pada usia lanjut, penyakit jantung iskemik menyebabkan kardiomiopati dilatasi. Kardiomiopati hipertrofi dari hipertensi seringkali menyebabkan disfungsi diastolik yang parah serta menghambat aliran keluar dari ventrikel kiri. Meskipun fungsi sistolik normal, disfungsi diastolik akibat penuaan dapat menyebabkan gagal jantung (Imaligy, 2014).

#### **2.2.5 Patofisiologi Gagal Jantung**

Gagal jantung memicu mekanisme kompensasi utama, yaitu aktivasi Sistem Saraf Simpatik (SNS) dan Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS) untuk mempertahankan output jantung. Aktivasi SNS meningkatkan epinefrin dan norepinefrin, yang menaikkan detak jantung, kontraktilitas, dan afterload melalui vasokonstriksi. Namun, efek jangka panjang dari aktivasi SNS menyebabkan penurunan fungsi ventrikel kiri. Aktivasi RAAS terjadi saat perfusi ginjal menurun sehingga memicu retensi natrium dan air, serta meningkatkan afterload melalui vasokonstriksi. Ini berkontribusi pada remodeling negatif jantung dan dapat dihambat oleh ACE-I, ARB, serta antagonis aldosteron. Respon kompensatorik seperti hipertrofi miokard awalnya membantu tetapi akhirnya meningkatkan beban jantung, memperburuk gagal jantung. Jika kompensasi tidak cukup, gejala gagal jantung akan muncul akibat peningkatan aktivitas adrenergik, preload, dan hipertrofi ventrikel (Nurkhalis & Adista, 2020).



**Gambar 2.6** Patofisiologi Gagal Jantung (Lome, n.d.)

## 2.2.6 Mekanisme Kompensasi Gagal Jantung

### 1. Aktivasi Neurohormonal

Ketika fungsi jantung menurun atau beban kerjanya meningkat, tubuh mengaktifkan mekanisme kompensasi melalui sistem neurohumoral seperti RAAS dan SNS, serta adaptasi seluler. Hormon stres seperti adrenalin dilepaskan untuk meningkatkan kontraksi jantung dengan menaikkan kadar kalsium dalam sel. Namun, jika berlangsung lama, hal ini justru merugikan karena meningkatkan kebutuhan oksigen, risiko aritmia, serta menyebabkan hipertrofi dan fibrosis yang semakin memperburuk fungsi jantung. Selain itu, mekanisme Frank-Starling dan efek Bowditch terganggu, menciptakan lingkaran setan yang merusak jantung lebih lanjut dan meningkatkan risiko gagal jantung serta kematian (Schwinger, 2021).

### 2. Hubungan Tekanan Volume

Fungsi ventrikel kiri dipengaruhi oleh kontraktilitas miokard, *preload*, dan *afterload*. Kontraktilitas adalah kemampuan jantung berkontraksi, *preload* merupakan volume darah yang mengisi jantung saat diastole, dan *afterload* adalah hambatan yang harus diatasi jantung untuk memompa darah. Mekanisme Frank-Starling menyatakan bahwa peningkatan *preload* meningkatkan kontraksi jantung, tetapi jika berlebihan, jantung kehilangan kemampuannya untuk berkontraksi lebih kuat. Hubungan antara ventrikel kanan dan kiri juga berperan, di mana

tekanan atau volume berlebih di ventrikel kanan dapat memengaruhi fungsi ventrikel kiri. Volume darah yang dipompa keluar dipengaruhi oleh *preload*, *afterload*, dan kontraktilitas (Wilson *et al.*, 2014).

### 3. Pergantian Struktur

Cedera jantung, seperti infark miokard atau beban berlebih, memicu perubahan struktural dan fungsional, yang dapat bersifat adaptif atau patologis seperti fibrosis. Proses ini melibatkan hipertrofi, apoptosis, nekrosis kardiomyosit, proliferasi fibroblas, serta perubahan pada endotelium dan matriks ekstraseluler. Aktivasi sistem neurohumoral, perubahan hemodinamik, dan inflamasi sistemik memperburuk kondisi ini. Perubahan struktural meliputi hipertrofi ventrikel, dilatasi ventrikel, dan disorganisasi kardiomyosit, yang meningkatkan tegangan dinding jantung dan menurunkan perfusi subendokardial, sehingga memperburuk fungsi jantung (Jiang *et al.*, 2023).

### 4. Stimulasi Baroreseptor

Gangguan kontraktilitas jantung merangsang sistem simpatoadrenergik, RAAS, dan pelepasan peptida vasoaktif untuk meningkatkan *preload*, *afterload*, dan perfusi. Aktivasi reseptor  $\beta_1$  meningkatkan kontraktilitas dan denyut jantung, sementara reseptor  $\alpha_1$  memediasi vasokonstriksi. Namun, stimulasi kronis menyebabkan penurunan sensitivitas reseptor  $\beta_1$  dan desensitisasi  $\beta_2$ , melindungi jantung dari aritmia dan apoptosis. Baroreseptor memicu pelepasan vasopresin, yang meningkatkan retensi cairan dan hiponatremia, faktor prognostik gagal jantung. RAAS diaktifkan, menghasilkan angiotensin II, yang menyebabkan vasokonstriksi, hipertrofi sel, fibrosis miokard, dan pelepasan aldosteron. Ketidakseimbangan antara faktor vasokonstriktif dan vasodilatasi terjadi, di mana peptida natriuretik berperan melawan vasokonstriksi, mendukung vasodilatasi, diuresis, dan penghambatan RAAS serta SNS, dengan nilai diagnostik dan prognostik pada gagal jantung (Wang *et al.*, 2019)

### 5. Inflamasi Kronik

Selain gagal jantung akut akibat miokarditis (gagal jantung akut yang dimediasi virus), fungsi jantung yang menurun juga dapat disebabkan oleh aktivasi proses inflamasi kronis. Konsentrasi sitokin proinflamasi yang bersirkulasi ( $\text{TNF}\alpha$ , IL-1, IL-6) meningkat pada gagal jantung. Pasien dengan

gagal jantung kronis yang memiliki konsentrasi IL-10 dan TNF $\alpha$  yang tinggi menunjukkan tingkat mortalitas yang secara signifikan lebih tinggi. Selain itu, konsentrasi plasma kemokin (seperti MCP-1 $\alpha$ ) juga meningkat pada gagal jantung, begitu pula beberapa mediator proinflamasi lainnya, seperti CRP (*C-Reactive Protein*). Proses-proses ini dapat bersifat adaptif secara akut tetapi maladaptif secara kronis (Schwinger, 2021).

### 2.2.7 Manifestasi Klinis Gagal Jantung

Gejala	Tanda
<b>Tipikal</b> Sesak nafas <i>Ortopneu</i> <i>Paroxysmal Nocturnal Dyspnoe</i> Penurunan toleransi aktivitas Mudah lelah Bengkak pada pergelangan kaki Bengkak pada bagian tubuh lain selain pergelangan kaki <i>Bendopnea</i>	<b>Spesifik</b> Peningkatan tekanan vena jugularis Refluks hepatojugular Suara jantung S3 (irama gallop) Apeks jantung bergeser ke lateral Respirasi <i>Cheyne Stoke</i> pada gagal jantung lanjut
Kurang Tipikal Batuk di malam hari Mengi Kembung Berkurangnya nafsu makan Perasaan bingung (terutama pasien usia lanjut) Depresi Berdebar Pusing/ <i>dizziness</i> Pingsan	<b>Kurang Spesifik</b> Edema perifer (pergelangan kaki, sakrum, skrotal) Krepitasi pulmonal Pertambahan berat badan (>2kg/minggu) Penurunan berat badan (pada gagal jantung lanjut) Kaheksia Murmur jantung Efusi pleura Takikardia Nadi ireguler <i>Takipnoe</i> Hepatomegali Asites Ekstermitas dingin Oliguria Tekanan nadi sempit

**Gambar 2.7** Manifestasi Klinis Gagal Jantung (Hasanah *et al.*, 2023)

Manifestasi gagal jantung dapat dikenali dari penurunan toleransi terhadap latihan fisik dan munculnya gejala seperti sesak napas, kelelahan, retensi cairan, dan *Paroxysmal Nocturnal Dyspnea* (PND). Gagal jantung kiri menyebabkan PND, sementara gagal jantung kanan meningkatkan tekanan vena jugularis dan edema anasarka. Gejala lainnya termasuk kulit pucat, kelemahan otot, insomnia, kegelisahan, kebingungan, dan kehilangan berat badan dapat terjadi pada kasus gagal jantung kronis yang parah (Nurkhalis & Adista, 2020).

Pasien gagal jantung akan mengalami berbagai manifestasi klinis seperti ortopnea, edema paru akut, distensi vena jugularis, asites, reflek hepato jugular dan efusi pleura yang dapat mempengaruhi status fungsional serta kehidupan pasien (Ponikowski *et al.*, 2016). Individu dengan gagal jantung tidak hanya mengalami keterbatasan fisik yang disebabkan oleh penyakitnya, tetapi juga

mengalami masalah psikologis seperti lemas dan depresi karena koping yang maladaptif (Nahlen *et al.*, 2016).

### **2.2.8 Komplikasi Gagal Jantung**

Komplikasi yang sering terjadi pada pasien dengan gagal jantung yaitu fibrilasi atrium, yaitu kondisi dimana serambi jantung berdenyut secara tidak beraturan. Fibrilasi atrium sering terjadi dalam kondisi tidak bergejala yang dapat memperburuk prognosis gagal jantung dan meningkatkan terjadinya risiko stroke serta komplikasi trombotik lainnya. Komplikasi lain yang sering terjadi pada pasien gagal jantung yaitu trombotik vena yang merupakan kondisi di mana gumpalan darah terbentuk pada pembuluh darah vena. Penggumpalan darah yang terbentuk pada vena dapat bermanifestasi menjadi emboli paru yang menjadi penyebab utama kematian pada pasien gagal jantung (Shantsila & Lip, 2014).

Hipertensi merupakan komorbid yang ditemukan pada sekitar 60% pasien gagal jantung. Selain meningkatkan risiko penyakit jantung hipertensi, hipertensi yang tidak terkontrol juga dapat menjadi kondisi penyerta pada gagal jantung. Tekanan darah sistemik yang tinggi meningkatkan resistensi terhadap pemompaan darah oleh ventrikel kiri. Sebagai respons, ventrikel kiri mengalami hipertrofi untuk memperkuat kontraksi, namun kondisi ini meningkatkan kebutuhan oksigen pada miokardium. Akibatnya, beban kerja jantung bertambah, yang juga dapat memicu terjadinya angina dan infark miokard (Sulistiyowatiningsih *et al.*, 2016).

Edema paru juga merupakan salah satu komplikasi utama pada gagal jantung yang terjadi akibat ketidakseimbangan tekanan hidrostatik dan onkotik di kapiler paru. Peningkatan tekanan hidrostatik pada gagal jantung menyebabkan cairan berpindah dari kapiler ke jaringan interstisial di sekitar alveoli, memicu akumulasi cairan di paru-paru. Proses ini diperburuk oleh kondisi seperti retensi cairan pada gagal ginjal atau penurunan tekanan onkotik akibat hipoalbuminemia pada sindrom nefrotik dan malnutrisi. Pada tahap awal, edema paru ditandai dengan peningkatan cairan di ruang interstisial antara kapiler dan alveoli (Rampengan, 2014).

Syok kardiogenik merupakan komplikasi serius lain dari gagal jantung yang terjadi akibat penurunan fungsi pompa jantung secara drastis, yang menyebabkan perfusi organ vital tidak adekuat. Mekanisme utama yang mendasarinya

melibatkan berkurangnya curah jantung, disertai dengan peningkatan tekanan pengisian ventrikel, yang memicu hipoperfusi jaringan dan hipoksia sistemik. Gangguan ini sering kali diperparah oleh aktivasi neurohormonal, seperti sistem renin angiotensin aldosteron dan respons simpatik, yang justru meningkatkan afterload dan memperburuk disfungsi ventrikel. Progresi ini menciptakan lingkaran setan yang memperberat kerusakan miokardium dan menurunkan peluang pemulihan tanpa intervensi medis intensif (Chioncel *et al.*, 2020).

## **2.3 Diagnosis Gagal Jantung**

### **2.3.1 Pemeriksaan Data Klinis**

Evaluasi presentasi klinik yang sistematis sangat penting untuk memeriksa riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik dengan teliti. Penting juga untuk menilai perfusi perifer, suhu kulit, dan tekanan pengisian vena. Sistolik dan diastolik murmur harus dideteksi, begitu juga irama gallop saat mendengarkan bunyi jantung. Mitral insufisiensi sering ditemukan pada fase akut, begitu juga stenosis aorta atau insufisiensi aorta. Kongesti paru dapat terdeteksi melalui auskultasi dada dengan tanda seperti ronchi basah dan konstriksi bronkial di lapangan paru. Tekanan pengisian jantung kanan dapat dievaluasi dari pengisian vena jugularis (Vitasari *et al.*, 2018).

### **2.3.2 Pemeriksaan Laboratorium**

Pemeriksaan darah lengkap, albumin, urea, kreatinin, elektrolit, enzim hati, gula darah dan INR merupakan pemeriksaan awal pasien gagal jantung. Kadar kreatinin, troponin, SKA dan urea yang tinggi, serta kadar sodium rendah memberikan prognosis yang buruk pada penyakit gagal jantung. (Vitasari *et al.*, 2018).

Pasien dengan gagal jantung yang baru terdiagnosis atau dengan gagal jantung kronis yang mengalami dekomposisi akut harus menjalani pemeriksaan lengkap. Pemeriksaan ini meliputi pemeriksaan darah lengkap, panel elektrolit, nitrogen urea darah, kreatinin serum, enzim hati, dan urinalisis. Pada pasien tertentu, perlu dilakukan pemeriksaan tambahan untuk diabetes mellitus (glukosa serum puasa atau tes toleransi glukosa oral), dislipidemia (panel lipid puasa), dan gangguan tiroid (kadar hormon perangsang tiroid/TSH) (Mann *et al.*, 2015).

### 2.3.3 Ekokardiografi

Ekokardiogram dua dimensi dengan doppler adalah teknik pemeriksaan jantung yang dapat digunakan untuk mengevaluasi ukuran dan fungsi ventrikel kiri. Metode ini juga membantu mendeteksi masalah pada katup jantung atau gangguan gerakan dinding jantung, yang bisa mengindikasikan adanya infark miokard sebelumnya. Selain itu, pembesaran atrium kiri dan penebalan dinding ventrikel kiri, serta gangguan saat ventrikel kiri mengisi darah selama fase diastolik, dapat dianalisis menggunakan doppler gelombang-pulsa dan jaringan. Hal ini sangat berguna untuk mendiagnosis gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang masih terjaga (Mann *et al.*, 2015).

Pengukuran	Abnormalitas	Implikasi Klinis
Fraksi ejeksi ventrikel kiri	Menurun (<40%)	Disfungsi sistolik
Fungsi ventrikel kiri, global dan fokal	Akinesis, hipokinesis, diskinesis	Infark/iskemia miokard, kardiomiopati, miokarditis
Diameter akhir diastolik (End-diastolik diameter = EDD)	Meningkat (>55 mm)	Volume berlebih, sangat mungkin gagal jantung
Diameter akhir sistolik (End-systolic diameter = ESD)	Meningkat (>45 mm)	Volume berlebih, sangat mungkin disfungsi sistolik
Fractional shortening	Menurun (<25%)	Disfungsi sistolik
Ukuran atrium kiri	Meningkat (>40 mm)	Peningkatan tekanan pengisian, disfungsi katup mitral, fibrilasi atrium
Ketebalan ventrikel kiri	Hipertrofi (>11-12 mm)	Hipertensi, stenosis aorta, kardiomiopati hipertrofi
Struktur dan fungsi katup	Stenosis atau regurgitasi katup (terutama stenosis aorta dan regurgitasi mitral)	Mungkin penyebab primer atau sebagai komplikasi gagal jantung, nilai gradien dan fraksi regurgitasi, nilai konsekuensi hemodinamik, pertimbangan operasi
Profil aliran diastolik mitral	Abnormalitas pola pengisian diastolik dini dan lanjut	Menunjukkan disfungsi diastolik dan kemungkinan mekanisme
Kecepatan puncak regurgitasi trikuspid	Meningkat (>3 m/detik)	Peningkatan tekanan sistolik ventrikel kanan, curiga hipertensi pulmonal
Perikardium	Efusi, hemoperikardium, penebalan perikardium	Pertimbangkan tamponade jantung, uremia, keganasan, penyakit sistemik, perikarditis akut atau kronik atau konstriktif
Vena cava inferior	Menurun (<15 cm)	Isi sekuncup rendah atau berkurang
Aortic outflow velocity time integral	Dilatasi, retrograde flow	Peningkatan tekanan atrium kanan, disfungsi ventrikel kanan, Kongesti hepar

**Gambar 2.8** Abnormalitas Ekokardiografi Pada Gagal Jantung (Hasanah *et al.*, 2023)

### 2.3.4 Elektrokardiogram (EKG)

Elektrokardiogram merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada pasien gagal jantung. Elektrokardiogram bekerja dengan mengukur aktivitas repolarisasi dan depolarisasi jantung diberbagai titik sadapan

oleh elektroda yang berada di permukaan tubuh. Kelainan yang ditemukan pada pasien gagal jantung saat melakukan pemeriksaan ini berupa fibrilasi pada atrium, pemanjangan interval PR, terjadinya hipertrofi pada ventrikel kiri, long corrected JT interval/JTc, Q patologis serta Left Bundle Branch Block (LBBB) (Hasanusi & Kailola, 2022).

Rekomendasi untuk pemeriksaan elektrokardiogram rutin sangat penting dalam diagnosis gagal jantung. Pemeriksaan ini berguna dalam menilai ritme jantung, mendeteksi adanya hipertrofi ventrikel kiri atau riwayat infark miokard yang ditandai dengan adanya gelombang Q, serta menentukan lebar QRS. Penilaian lebar QRS dapat membantu dalam memutuskan apakah pasien berpotensi mendapat manfaat dari terapi resinkronisasi jantung (Mann *et al.*, 2015).

Abnormalitas	Penyebab	Implikasi Klinis
Sinus takikardia	Gagal jantung dekompensasi, anemia, demam, hipertiroid	Penilaian klinis pemeriksaan laboratorium
Sinus bradikardia	Obat penekat $\beta$ , anti aritmia, hipotiroid, <i>sick sinus syndrome</i>	Evaluasi terapi obat Pemeriksaan laboratorium
Atrial takikardia/ flutter/fibrilasi	Hipertiroid, infeksi, gagal jantung dekompensasi, infarkmiokard	Perlambat konduksi AV, konversi farmakologi, kardioversi elektrik, ablasi, antikoagulan
Iskemia/Infark	Iskemia, infark, kardiomiopati, miokarditis, hipokalemia, hipomagnesemia, overdosis digitalis	Ekokardiografi, troponin, angiografi koroner, revaskularisasi
Aritmia ventrikel	Penyakit jantung koroner	Pemeriksaan laboratorium, uji latihan beban, angiografi koroner, ICD
Gelombang Q	Infark, kardiomiopati hipertrofi, LBBB, pre-eksitasi	Ekokardiografi, angiografi koroner
Hipertrofi ventrikel kiri	Hipertensi, penyakit katup aorta, kardiomiopati hipertrofi	Ekokardiografi
Blok Atrioventrikular	Infarkmiokard, intoksikasi obat, miokarditis, sarkoidosis, penyakit Lyme	Evaluasi penggunaan obat, pacu jantung, penyakit sistemik
Mikrovoltase	Obesitas, emfisema, efusi perikard, miloidosis	Ekokardiografi, foto toraks
Durasi QRS >0,12 detik dengan morfologi LBBB	Dissinkroni elektrik dan mekanik	Ekokardiografi, CRT-P, CRT-D

LBBB = Left Bundle Branch Block;  
ICD = Implantable Cardioverter Defibrillator  
CRT-P = Cardiac Resynchronization Therapy – Pacemaker;  
CRT-D = Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator

**Gambar 2.9** Abnormalitas EKH (Hasanah *et al.*, 2023)

### 2.3.5 Radiologi Toraks

Radiologi berupa foto toraks merupakan salah satu pemeriksaan penunjang untuk penyakit gagal jantung. Kardiomegali ditunjukkan dengan peningkatan cardiothoracic ratio yaitu lebih besar dari 0,5 pada postanterior. Gagal jantung tidak dapat ditentukan pada disfungsi sistolik menggunakan radiologi, karena ukuran bias pada radiologi dapat terlihat seperti normal (Rachma, 2014).

Rontgen dada memberikan informasi penting tentang ukuran dan bentuk jantung serta kondisi pembuluh darah di paru-paru. Pemeriksaan ini juga dapat membantu mengidentifikasi penyebab non-kardiak dari gejala pasien. Pada pasien dengan gagal jantung akut, biasanya ditemukan tanda hipertensi pulmonal, edema interstitial, atau edema paru. Namun, sebagian besar pasien dengan gagal jantung kronis tidak menunjukkan tanda-tanda tersebut. Ketidakhadiran tanda-tanda ini pada gagal jantung kronis mencerminkan kapasitas sistem limfatik yang meningkat dalam mengeluarkan cairan interstitial (Mann *et al.*, 2015).

Abnormalitas	Penyebab	Implikasi Klinis
Kardiomegali	Dilatasi ventrikel kiri, ventrikel kanan, atrium, efusi perikard	Ekokardiografi, doppler
Hipertrofi ventrikel	Hipertensi, stenosis aorta, kardiomiopati hipertrofi	Ekokardiografi, doppler
Kongesti vena paru	Peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri	Mendukung diagnosis gagal jantung kiri
Edema interstitial	Peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri	Mendukung diagnosis gagal jantung kiri
Efusi pleura	Gagal jantung. Jika efusi bilateral, infeksi paru, pasca bedah/keganasan	Pikirkan etiologi non kardiak (jika efusi banyak)
Garis Kerley B	Peningkatan tekanan limfatik	Mitral stenosis/gagal jantung kronik
Area paru hiperlusens	Emboli paru atau emfisema	Pemeriksaan CT, Spirometri, ekokardiografi
Infeksi paru	Pneumonia sekunder akibat kongesti paru	Tatalaksana penyakit gagal jantung dan infeksi paru
Infiltrat paru	Penyakit sistemik	Pemeriksaan diagnostik lanjutan

**Gambar 2.10** Abnormalitas Foto Toraks (Hasanah *et al.*, 2023)

### 2.3.6 Pemeriksaan Natriuretic Peptide (NP)

Kadar peptida natriuretik dalam sirkulasi sangat berguna dan penting dalam mendiagnosis pasien dengan gagal jantung. Peptida natriuretik yang dilepaskan dari jantung yang mengalami kegagalan fungsi merupakan penanda sensitivitas dalam mendeteksi gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang menurun. Kadar peptida juga meningkat pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang terjaga (Mann *et al.*, 2015).

Pada pasien rawat jalan dengan gejala sesak napas, pengukuran NP berguna untuk membantu pengambilan keputusan klinis terkait diagnosa gagal jantung, terutama dalam situasi ketidakpastian klinis. Selain itu, pengukuran NP dapat membantu dalam menentukan tingkat keparahan penyakit pada gagal jantung kronis dan mengoptimalkan dosis terapi medis pada pasien (Mann *et al.*, 2015).

## 2.4 Penatalaksanaan Terapi Pasien Gagal Jantung

### 2.4.1 Terapi Non Farmakologi

Terapi non farmakologi pada penyakit gagal jantung dapat berupa edukasi tanda, gejala dan pengobatan gagal jantung. Manajemen diet juga dapat dilakukan dengan mengurangi kadar konsumsi garam, menurunkan berat badan, mengkonsumsi makanan rendah kolesterol, rendah lemak, serta makanan dengan kalori adekuat. Pada penyakit gagal jantung, melakukan aktivitas fisik sangat diperlukan untuk meningkatkan fungsi kardiovaskular sehingga dapat memperbaiki kapasitas fungsional serta memperbaiki kualitas hidup pasien gagal jantung (Imaligy, 2014).

### 2.4.2 Terapi Farmakologi

#### 1. Diuretik

Diuretik digunakan untuk pasien gagal jantung dengan tanda kongesti. Terapi diuretik digunakan untuk menurunkan tekanan darah dan preload ventrikel. Pada pasien dengan gagal jantung kiri, diuretik digunakan dalam menurunkan adanya pembengkakan pada jantung sehingga jantung dapat melakukan fungsinya dengan lebih tepat (Nurkhalis & Adista, 2020). Pengaruh diuretik terhadap patofisiologi gagal jantung kronis berkaitan erat dengan pengurangan volume cairan tubuh. Terapi diuretik bekerja dengan mengurangi cairan dalam ruang intravaskular yang memungkinkan terjadinya perpindahan edema dari ruang ekstrasvaskular ke intravaskular. Mekanisme utama diuretik adalah menciptakan keseimbangan natrium ( $\text{Na}^+$ ) negatif melalui peningkatan sekresi natrium. Hal ini dicapai melalui beberapa cara, yaitu, diuretik loop yang menghambat transporter natrium-kalium-klorida ( $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ ), diuretik tiazid yang menghambat kotransporter  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ , serta diuretik penghemat kalium seperti spironolakton yang bekerja pada tubulus distal dan pengumpul dengan menghambat reabsorpsi natrium serta sekresi kalium ( $\text{K}^+$ ) dan hidrogen ( $\text{H}^+$ ). Mekanisme ini membantu mengurangi retensi cairan, yang menjadi salah satu masalah utama pada gagal jantung (Kennelly, 2022).

#### 2. ACE-Inhibitor

Pada pasien gagal jantung, ACE-Inhibitor diberikan sebagai penanganan pertama, khususnya pada pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri kurang dari

40%. ACE-inhibitor bekerja dengan menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II melalui *Angiotensin Converting Enzyme*. Perubahan ini menyebabkan menurunnya kadar angiotensin II dan aldosteron. Hal ini akan mencegah terjadinya retensi cairan dan hipertrofi jantung yang merupakan penyebab dari gagal jantung (Nurkhalis & Adista, 2020).

### **3. Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor (ARNI)**

Studi PARADIGM-HF menunjukkan bahwa penggunaan Angiotensin Receptor Nepriylsin Inhibitor (ARNI) memberikan hasil yang signifikan jika dibandingkan dengan ACE-inhibitor dan ARB pada pasien dengan gagal jantung. ARNI bekerja dengan menghambat neprilisin, yaitu senyawa endopeptidase netral yang berperan dalam degradasi peptida vasoaktif seperti natriuretik peptida dan adrenomedulin. Dengan menghambat neprilisin, kadar peptida vasoaktif akan meningkat, sehingga menyebabkan vasodilatasi dan penurunan volume ekstraseluler melalui ekskresi natrium (Maulana, 2021).

ARNI merupakan terapi yang berisi campuran antara valsartan dan sacubritil. Valsartan merupakan salah satu obat dari golongan ARB yang bekerja dengan menghambat angiotensin II dengan reseptor angiotensin II tipe 1 pada sel endotel. Sacubritil berfungsi sebagai pendegradasi *Natriuretic Peptide* (NP) menjadi bentuk yang tidak aktif, memperbaiki remodeling miokard, natriuresis dan diuresis, retensi cairan dan garam, serta mengurangi terjadinya vasokonstriksi (Hasanah *et al.*, 2023).

### **4. Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)**

ARB bekerja dengan menghambat reseptor angiotensin II sub tipe 1 (AT1) untuk menurunkan efek dari angiotensin II. Penurunan efek angiotensin II mengakibatkan terjadinya vasodilatasi serta mencegah terjadinya penurunan fungsi ventrikel pada jantung. ARB dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal sehingga tidak boleh diberikan untuk pasien dengan stenosis ginjal bilateral dan stenosis aorta yang parah. Selain itu, ARB juga tidak boleh diberikan bersamaan dengan obat-obat golongan antagonis aldosteron dan ACE-Inhibitor (Nurkhalis & Adista, 2020).

## 5. Beta Blocker

Penggunaan  $\beta$ -blocker adalah bagian penting dari terapi farmakologis untuk pasien dengan gagal jantung yang mengalami penurunan fraksi ejeksi. Beta blocker bekerja dengan menghambat neurotransmitter adrenergik yang meningkat pada pasien dengan gagal jantung (Hasanah *et al.*, 2023). Terdapat empat jenis  $\beta$ -blocker yang disarankan dalam kondisi ini, yaitu carvedilol, bisoprolol, metoprolol, dan nebivolol. Masing-masing obat ini memiliki perbedaan dalam efek pada pembuluh darah perifer serta selektivitas terhadap reseptor adrenergik, dengan carvedilol bersifat non-selektif, sementara tiga lainnya merupakan agen selektif terhadap reseptor  $\beta_1$  (Paolillo *et al.*, 2021).

## 6. Antagonis Aldosterone

Antagonis Aldosteron atau yang dikenal dengan *Mineralocorticoid Receptor Antagonist* (MRA) berperan dalam menghambat reabsorpsi natrium dan meningkatkan ekskresi kalium serta membantu mencegah fibrosis jantung dan remodeling ventrikel. Antagonis aldosteron cocok untuk pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri kurang dari 40% yang telah menerima dosis optimal beta blocker dan ACE inhibitor atau ARB. Namun, obat ini tidak cocok untuk pasien dengan terapi diuretik hemat kalium, serta kombinasi ACE inhibitor dan ARB. Antagonis Aldosteron juga tidak dianjurkan untuk pasien dengan kadar kalium  $>5,0$  mmol/L dan kadar serum kreatinin  $>2,5$  mg/dL (Nurkhalis & Adista, 2020).

## 7. Inhibitor SGLT-2

*Sodium Glucose co-Transporter-2* atau yang sering disebut dengan SGLT-2 merupakan obat antidiabetik yang bekerja dengan menghambat penyerapan ulang atau reabsorpsi gula dan air pada tubulus proksimal glomerulus ginjal yang dapat digunakan pada pasien gagal jantung yang memiliki diabetes maupun tidak memiliki diabetes (Hasanah *et al.*, 2023). Penyerapan natrium yang tinggi mengaktivasi sistem renin angiotensin, menyebabkan vasokonstriksi arteriola eferen dan dilatasi arteriola aferen, yang akan meningkatkan tekanan intraglomerular dan laju filtrasi glomerulus. SGLT-2 meningkatkan ekskresi natrium di urin sebesar 20% hanya dengan dosis pertama. Hal ini dapat menurunkan volume intravaskular sehingga beban jantung akan berkurang karena adanya penurunan preload dan afterload secara bersamaan. Beban jantung yang

berkurang secara signifikan akan menurunkan tekanan darah. Selain itu, SGLT-2 menurunkan tekanan darah tanpa meningkatkan denyut jantung, sehingga dianggap bahwa efek obat ini tidak mengaktivasi faktor neurohormonal jantung dan baik bagi pasien gagal jantung (Besmaya dan Laksono, 2023).

### **8. Digoxin**

Digoxin merupakan terapi inotropik positif dan kronotropik negatif yang digunakan untuk mengurangi denyut jantung ventrikel pada pasien dengan gagal jantung dan fibrilasi atrium. Digoxin diberikan dengan dosis 0,25 mg 1x sehari di awal pada pasien gagal jantung yang tidak memiliki penyakit ginjal, sedangkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal diberi dosis yang lebih rendah yaitu 0,125 atau 0,0625 mg 1x sehari. Pemberian digoxin memiliki beberapa efek samping, yaitu mual, anoreksia, muntah, aritmia atrial, dan ventrikuler serta gangguan melihat (Nurkhalis & Adista, 2020).

### **9. Agonis Beta**

Obat-obat golongan agonis beta seperti dobutamin dan dopamin digunakan untuk pengobatan gagal jantung. Obat-obat tersebut bekerja dengan meningkatkan respon reseptor pada jantung. Dobutamin bekerja dengan meningkatkan sintesis CAMP untuk meningkatkan kontraktilitas jantung, sedangkan dopamin bekerja dengan meningkatkan efek reseptor dopamin. Dobutamin diberikan secara intravena dengan dosis 5-7,5 mcg/kg/menit, sedangkan dopamin diberikan dengan dosis 5-25 mcg/kg/menit untuk meningkatkan kontraksi jantung pada pasien gagal jantung (Nurkhalis & Adista, 2020).

### **10. Antiplatelet**

Terapi antiplatelet mengacu pada penggunaan obat-obatan yang menghambat fungsi trombosit untuk mencegah kejadian trombotik atau iskemik, terutama pada pasien dengan aterosklerosis. Obat-obatan ini bekerja dengan memblokir jalur pensinyalan yang terlibat dalam aktivasi dan agregasi trombosit, yang merupakan proses penting dalam pembentukan trombus. Tujuan utama terapi antiplatelet adalah untuk mengurangi risiko kejadian kardiovaskular yang merugikan dan menyeimbangkan potensi peningkatan risiko perdarahan. Terapi ini merupakan landasan dalam pencegahan primer dan sekunder penyakit kardiovaskular, dan modulasinya sering diperlukan untuk menyesuaikan

pengobatan dengan kebutuhan pasien individu dan profil risiko (Oliva et al., 2023).

## **2.5 Tinjauan Antiplatelet**

### **2.5.1 Antiplatelet Pada Gagal Jantung**

Antiplatelet merupakan obat pelumas pembuluh darah yang berfungsi untuk mencegah terjadinya penggumpalan darah yang dapat menyumbat peredaran darah. Terapi golongan antiplatelet sering diberikan kepada pasien yang memiliki masalah dengan jantung atau pembuluh darah, seperti gagal jantung, stroke, atau penyempitan pembuluh darah. Penyakit jantung dan pembuluh darah ini dapat disebabkan oleh adanya penyumbatan pada pembuluh darah yang membawa darah ke jantung. Ketika pembuluh darah tersumbat, pasokan oksigen ke jantung menjadi terganggu dan bisa menyebabkan berbagai penyakit jantung. Pada penyakit yang berhubungan dengan jantung maupun pembuluh darah, semua pengobatan akan disertai dengan pemberian obat antiplatelet untuk mencegah penyumbatan berulang pada pembuluh darah. (Gachet, 2015).

Platelet atau yang disebut dengan trombosit merupakan komponen penting dalam hemostasis normal karena kemampuannya dalam menempel pada dinding pembuluh darah yang cedera, membentuk agregat yang mempengaruhi hemostasis primer, dan meningkatkan koagulasi. Respons yang berlebihan dapat menyebabkan iskemia atau infark. Antiplatelet merupakan agen yang berperan dalam menghambat pelepasan dan agregasi platelet (Tangkudung *et al.*, 2021).

Antiplatelet dibagi menjadi agen oral dan parenteral berdasarkan cara pemakaiannya. Asetosal adalah obat antiplatelet pertama dan berfungsi sebagai penghambat siklooksigenase. Obat antiplatelet oral lainnya termasuk clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, cilostazol, dan dipiridamol. Penghambat glikoprotein IIb/IIIa seperti eptifibatide hanya tersedia sebagai agen parenteral dan digunakan dalam sindrom koroner akut (Iqbal *et al.*, 2022).

### **2.5.2 Mekanisme Disfungsi Endotel Pada Gagal Jantung**

Disfungsi endotel merupakan faktor kritis dalam patogenesis gagal jantung yang ditandai dengan gangguan vasodilatasi, peningkatan stres oksidatif, dan peradangan. Kondisi ini berkontribusi terhadap gagal jantung dengan fraksi ejeksi

berkurang (HF<sub>r</sub>EF) maupun gagal jantung dengan fraksi ejeksi terjaga (HF<sub>p</sub>EF) dengan menciptakan lingkungan proinflamasi dan protrombotik. Disfungsi ini semakin diperburuk oleh aktivasi neurohormonal dan *shear stress*, yang menyebabkan penurunan produksi nitrat oksida (NO) serta peningkatan ROS (*reactive oxygen species*), yang berperan penting dalam progresi gagal jantung (Drera *et al.*, 2024).

Disfungsi endotel pada gagal jantung terjadi melalui beberapa mekanisme utama. Pertama, ketersediaan nitrat oksida mengalami penurunan akibat gangguan aktivitas enzim *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) yang disebabkan oleh stres oksidatif dan peradangan (Gallo & Savoia, 2024). Kedua, peningkatan produksi ROS dan kondisi inflamasi sistemik mengakibatkan kerusakan sel endotel dan perubahan ke arah fenotipe proinflamasi, yang semakin memperburuk gejala gagal jantung (Luca *et al.*, 2023). Ketiga, pada HF<sub>r</sub>EF, aktivasi jalur neurohormonal, termasuk sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS), berkontribusi terhadap disfungsi endotel dengan meningkatkan vasokonstriksi dan peradangan (Drera *et al.*, 2024).

Implikasi klinis dari disfungsi endotel dalam gagal jantung cukup luas. Biomarker seperti *flow mediated dilation* dapat digunakan untuk menilai tingkat keparahan gagal jantung dan memprediksi kejadian kardiovaskular di masa depan (Gallo & Savoia, 2024). Dari segi terapi, berbagai pendekatan telah dikembangkan untuk memodulasi disfungsi endotel. Secara farmakologis, inhibitor SGLT2, antagonis endotelin, dan antioksidan telah menunjukkan potensi dalam memperbaiki fungsi endotel. Sementara itu, pendekatan non-farmakologis seperti latihan fisik juga terbukti memberikan manfaat terhadap fungsi endotel (Luca *et al.*, 2023).

Meskipun disfungsi endotel telah diakui sebagai faktor utama dalam gagal jantung, jalur molekuler yang terlibat masih belum sepenuhnya dipahami, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut. Selain itu, peran disfungsi endotel dalam berbagai penyakit kardiovaskular dan metabolik lainnya menunjukkan dampaknya yang lebih luas di luar gagal jantung (Cefalo *et al.*, 2023).

### 2.5.3 Mekanisme Trombosis Pada Gagal Jantung

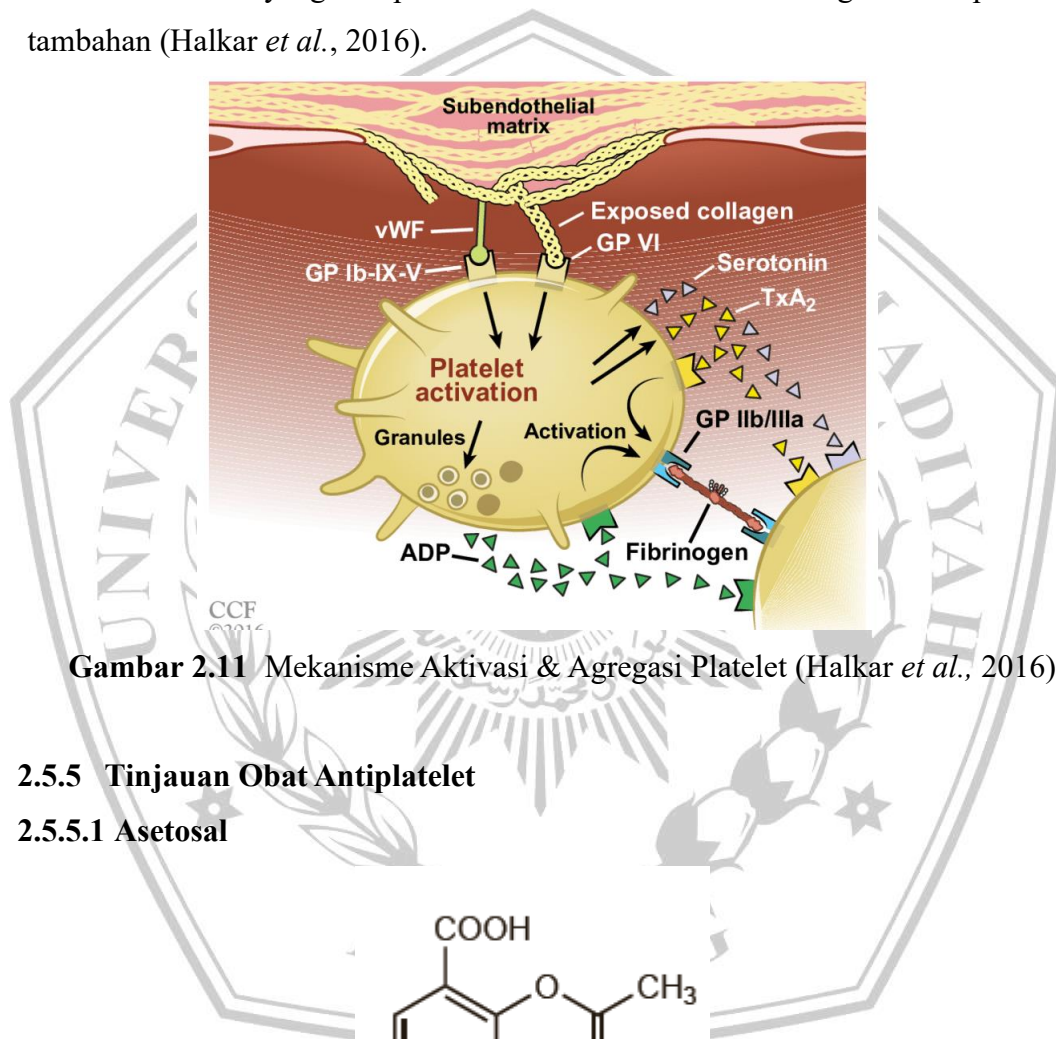
Sekitar 70% pasien dengan gagal jantung dan disfungsi sistolik ventrikel kiri memiliki penyakit jantung iskemik. Platelet memainkan peran penting dalam terjadinya trombosis saat ada cedera pada dinding arteri. Ketika plak aterosklerosis pecah atau endotelium arteri terkelupas, beberapa faktor pro trombogenik akan terekspos dan menyebabkan platelet menempel, aktif, dan akhirnya membentuk trombus yang kaya platelet. Proses ini dimulai dengan paparan matriks subendotelial setelah plak pecah dan pelepasan berbagai faktor yang mendorong platelet untuk menempel dan aktif. Aktivasi platelet mengeluarkan tromboksan A<sub>2</sub> dan adenosin diphosfat (ADP), yang berfungsi untuk memperkuat aktivasi reseptor platelet dan memperkuat agregasi platelet (Gurbel & Tantry, 2014).

Pecahnya plak juga memaparkan faktor jaringan yang berperan penting dalam pembentukan trombin, yang merupakan pengaktif utama untuk platelet. Faktor jaringan ini berinteraksi dengan faktor koagulasi VII yang mengaktifkan faktor lain dalam proses pembekuan darah. Setelah trombin terbentuk, ia akan membantu dalam pembentukan fibrin yang akhirnya membentuk bekuan darah yang membantu menghentikan perdarahan, namun juga bisa menyebabkan trombosis yang membahayakan. Proses ini juga bisa menyebabkan pembekuan darah yang dapat bergerak ke bagian tubuh lain dan menghalangi pembuluh darah kecil, mengarah pada mikroinfark. Pembekuan yang terjadi pada pasien gagal jantung ini mungkin memperburuk disfungsi jantung (Gurbel & Tantry, 2014).

### 2.5.4 Mekanisme Aktivasi dan Agregasi Platelet

Mekanisme agregasi platelet dimulai ketika terjadi cedera pada dinding pembuluh darah, menyebabkan paparan struktur subendotelial seperti kolagen dan von Willebrand Factor (vWF). vWF akan berikatan dengan reseptor glikoprotein GPIb-IX-V pada permukaan trombosit, yang memediasi tahap awal adhesi platelet ke lokasi cedera. Pada saat yang sama, kolagen yang terpapar mengaktifasi reseptor GPVI, memicu perubahan bentuk platelet dan memulai proses aktivasi. Platelet yang teraktivasi kemudian melepaskan isi granula mereka, termasuk ADP, tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), dan serotonin. ADP akan mengikat reseptor P2Y<sub>12</sub> pada platelet tetangga dan memperkuat aktivasi melalui umpan balik positif, sedangkan

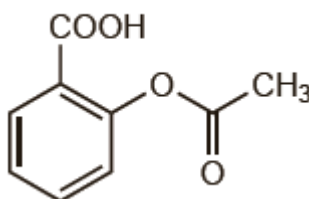
TxA<sub>2</sub> dan serotonin berfungsi memperkuat vasokonstriksi dan aktivasi agregasi. Akibat aktivasi ini, terjadi ekspresi reseptor GP IIb/IIIa (integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3) di permukaan platelet, yang kemudian mengikat molekul fibrinogen. Fibrinogen bertindak sebagai jembatan antara platelet satu dengan lainnya, membentuk agregat platelet dan menghasilkan sumbatan awal (*platelet plug*) untuk menghentikan perdarahan. Proses ini berjalan secara cepat dan amplifikatif, karena mediator yang dilepaskan terus merekrut dan mengaktivasi platelet tambahan (Halkar *et al.*, 2016).



Gambar 2.11 Mekanisme Aktivasi & Agregasi Platelet (Halkar *et al.*, 2016).

## 2.5.5 Tinjauan Obat Antiplatelet

### 2.5.5.1 Asetosal



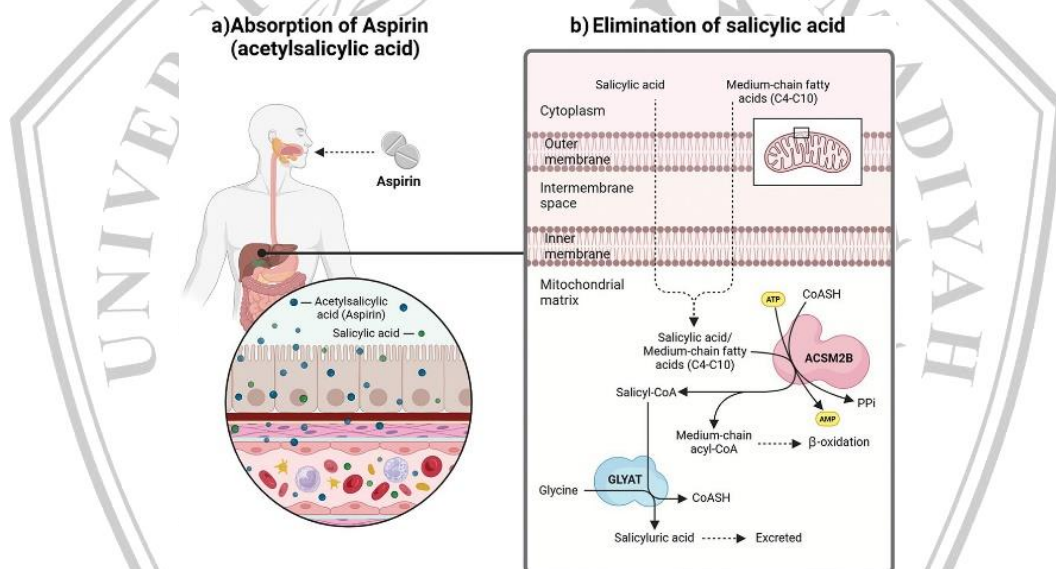
Gambar 2.12 Struktur Kimia Asetosal (Sweetman, 2009)

Asetosal (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>) saat ini adalah obat yang paling banyak digunakan di seluruh dunia. Awalnya asetosal digunakan sebagai obat antipiretik dan antiinflamasi yang kemudian menjadi tonggak penting dalam pencegahan

penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular karena sifat antiplateletnya. Kisah asetosal terus berlanjut hingga hari ini dengan semakin banyaknya bukti tentang efek kemopreventifnya terhadap kanker kolorektal dan jenis kanker lainnya (Montinari *et al.*, 2019).

### 1. Farmakokinetik Asetosal

Asetosal dapat diberikan secara oral, rektal, intravena, maupun topikal. Metode pemberian tergantung pada jenis efek yang diinginkan. Setelah dikonsumsi, asetosal dengan cepat dideasetilasi menjadi asam salisilat. Penyerapan asetosal dan salisilat berlangsung cepat dengan waktu paruh serum salisilat berkisar dari satu jam (dosis rendah) hingga 30 jam (dosis berlebihan). Penyerapan asetosal di saluran pencernaan terjadi melalui difusi pasif di lambung, usus kecil, dan usus besar (Visagie, 2024).



**Gambar 2.13** Absorpsi dan Eliminasi Asetosal (Visagie, 2014)

Penyerapan asetosal dari lumen usus ke dalam aliran darah melalui difusi pasif menyebabkan inaktivasi cepat trombosit di dalam vena portal presistemik sebelum metabolisme pertama di hati. Asam salisilat dieliminasi dalam matriks mitokondria. Asam salisilat yang beredar dalam aliran darah masuk ke hati untuk detoksifikasi melalui konjugasi dengan glisin. Asam salisilat bebas berdifusi ke dalam matriks mitokondria, dimana asam karboksilat pertama kali diaktifkan menjadi asil-KoA oleh ACSM2B (CoA ligase), diikuti oleh reaksi konjugasi dengan glisin yang dimediasi oleh GLYAT (Glycine N-acyltransferase). Konjugat

glisin dari asam salisilat, yaitu asam salisilurik, diekskresikan dalam urin dan Koenzim A dan didaur ulang di mitokondria (Visagie, 2024).

Asetosal merupakan asam organik yang memiliki pKa sebesar 3,5. Kadar salisilat plasma asetosal dapat mencapai puncak dalam 1-2 jam setelah diserap di lambung dan usus bagian atas. Asetosal memiliki waktu paruh sekitar 15 menit. Salisilat dihidrolisis oleh esterase di jaringan darah dan selanjutnya diekskresikan lewat urin (Angelia, 2021).

## 2. Farmakodinamik dan Mekanisme Asetosal

Asetosal adalah satu-satunya NSAID yang mengasetylasikan residu serin pada situs aktif enzim COX-1 dan COX-2 secara ireversibel. Asetilasi COX-1 menghambat produksi prostaglandin dan tromboksan. COX-2 setelah asetilasi oleh asetosal, berubah menjadi lipoksigenase yang menghasilkan asam 15R-HETE. COX-1 diekspresikan secara konstitutif di tubuh dan inhibisi COX-1 pada trombosit menghentikan fungsi trombosit. Sel endotel memulihkan produksi prostasiklin setelah inhibisi COX-1. Asetosal tidak sepenuhnya menginaktivasi trombosit dan COX-2 juga diacetylasi oleh asetosal (Visagie, 2024).

Asetosal meningkatkan aktivitas eNOS yang menghasilkan nitrat oksida, mengurangi adhesi dan invasi leukosit, serta membantu melebarkan pembuluh darah. Nitrat oksida, 15-epi-lipoxin A4, dan prostasiklin berperan dalam efek antipiretik, analgesik, dan antiinflamasi dari asetosal. 15-epi-lipoxin A4 memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat interaksi sel endotel dan leukosit, serta efek antitrombosit dengan menghambat tromboksan. Kombinasi peningkatan nitrat oksida dan penurunan tromboksan serta prostaglandin menyebabkan efek terapeutik dari asetosal (Visagie, 2024).

## 3. Dosis Asetosal

Asetosal memiliki dosis yang berbeda tergantung pada penyakit yang diberikan terapi asetosal. Sebagai antiplatelet, asetosal diberikan dengan dosis 75 mg. Sebagai analgesik asetosal diberikan dengan dosis 325-600 mg, dan sebagai antiinflamasi dosis yang diberikan adalah 1,2 gram (Angelia, 2021).

## 4. Indikasi Asetosal

Asetosal memiliki kemampuan dalam mengurangi risiko stroke dan gagal jantung dengan mencegah terjadinya gumpalan darah pada plak aterosklerosis

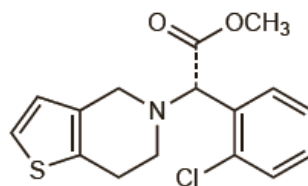
yang pecah serta melancarkan peredaran darah. Selain itu, asetosal juga memiliki kemampuan dalam menekan pembentukan antiplatelet. Plak aterosklerosis dapat terbentuk akibat adanya cedera karena hipertensi, kenaikan kadar gula darah, kenaikan kadar kolesterol, serta terpaparnya aterosklerosis oleh toksin yang ada pada rokok (Angelia, 2021).

#### 5. Bentuk Sediaan Asetosal

**Tabel 2.3** Bentuk Sediaan Asetosal (MIMS, 2023)

<b>Nama Merk</b>	<b>Jenis Sediaan</b>	<b>Rute Pemberian</b>	<b>Dosis</b>
Ascardia (Pharos)	Tablet salut enterik (Asam asetilsalisilat 80 mg)	Oral	Dosis Lazim 80-160 mg/hari
Aspilets (Darya – Varia)	Tablet kunyah (Asam asetilsalisilat 80 mg)	Oral	Sehari 1x1 tab
Cardio aspirin (Bayer Healthcare)	Tablet salut enterik (Asam asetilsalisilat 100 mg)	Oral	Sehari 1x100 mg
Farmasal (Fahrenheit)	Tablet salut enterik (Asam asetilsalisilat 100 mg)	Oral	Sehari 1x1 tab
Miniaspi 80 (Mersi Farma)	Tablet salut enterik (Asam asetilsalisilat 80 mg)	Oral	80 – 160 mg/hari
Proxim (Sanbe Farma)	Tablet (Asam asetilsalisilat 80 mg)	Oral	Dewasa sehari 1x1 tab
Thrombo aspilets (medifarma)	Tablet salut enterik (Asam asetilsalisilat 80 mg)	Oral	Sehari 1x1-2 tab

### 2.5.5.2 Clopidogrel



**Gambar 2.14** Struktur Kimia Clopidogrel (Sweetman, 2009)

Clopidogrel memiliki rumus molekul  $C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$ . Clopidogrel adalah *thienopyridine* generasi kedua yang diperkenalkan di Amerika Serikat pada tahun 1998. Variabilitas respons terhadap clopidogrel antarindividu telah diamati karena berbagai faktor, termasuk usia, interaksi obat, komorbiditas (seperti diabetes atau gagal ginjal), dan polimorfisme genetik (Patti *et al.*, 2020).

#### 1. Farmakokinetik Clopidogrel

Clopidogrel dapat terserap dengan setidaknya 50% setelah pemakaian obat dengan dosis oral. Clopidogrel merupakan prodrug yang dimetabolisme di hati lalu menjadi turunan asam karboksilat yang tidak aktif oleh enzim isoform sitokrom P450 CYP3A4 dan CYP2B6, serta pada tingkat yang lebih rendah oleh CYP1A2, CYP1A1, dan CYP2C19. Clopidogrel dan metabolitnya diekskresikan melalui urine dan feses sekitar 50% dari dosis oral ditemukan dalam urin dan sekitar 46% dalam feses (Sweetman, 2009, hlm. 1250).

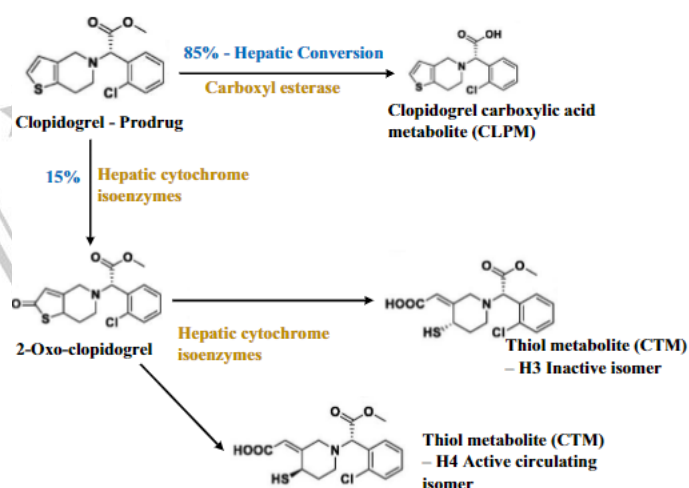
Clopidogrel mengurangi sekresi granula padat pada trombosit dan mengurangi aktivasi trombosit yang diinduksi oleh asam arakidonat, kolagen, dan trombin. Clopidogrel juga menurunkan aktivasi enzimatik jalur koagulasi, sehingga mengurangi pembentukan trombin. Biasanya, dosis 400-600 mg diberikan dan akan memakan waktu 2-5 jam untuk penghambatan trombosit dengan dosis 400 mg. Dosis harian 75 mg memerlukan sekitar 7 hari untuk mencapai penghambatan trombosit maksimal dan pengelolaan fibrilasi atrium. Waktu paruh dari metabolit aktif clopidogrel adalah sekitar 6 jam (Alvitigala, 2020).

#### 2. Farmakodinamik dan Mekanisme Clopidogrel

Ketika clopidogrel dikonsumsi, 85% dari prodrug ini diserap oleh hati dan diubah menjadi turunan asam karboksilat oleh enzim karboksilesterase. Produk

ini dikenal sebagai CLPM (metabolit clopidogrel) yang merupakan produk metabolit tidak aktif utama yang beredar dalam darah dan membantu menentukan farmakokinetika dari prodrug tersebut. Sebanyak 15% akan diubah menjadi metabolit tiol dari clopidogrel (CTM) oleh enzim isoform sitokrom (CYP P450 1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, dan CYP3A4) di hati. CTM berperan dalam pemblokiran spesifik dan tidak dapat balik terhadap reseptor P2Y<sub>12</sub>, yang menghambat agregasi trombosit yang diinduksi oleh adenosin difosfat (ADP) (Alvitigala, 2020).

CTM terdiri dari empat isomer; H1-H4, di mana H3 merupakan bentuk tidak aktif dan H4 adalah bentuk aktif yang beredar, yang utamanya dipertimbangkan dalam pemantauan aksi clopidogrel. Metabolit tiol ini akan mengikat secara tidak dapat balik pada reseptor P2Y<sub>12</sub>-ADP pada trombosit melalui ikatan disulfida permanen dengan dua residu sistein (Cys 17 dan Cys 270) pada reseptor, sehingga menghambat pengikatan ADP secara permanen dan dengan demikian mengaktifkan enzim adenilat siklase untuk meningkatkan siklik adenosin monofosfat (cAMP). Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan kadar protein kinase yang merangsang fosforilasi vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP). Dengan demikian, aktivasi kompleks reseptor gp IIb/IIIa terhambat, sehingga tidak terjadi trombusis (Alvitigala, 2020).



**Gambar 2.15** Farmakodinamik Clopidogrel (Alvitigala, 2020)

### 3. Dosis Clopidogrel

Dosis Clopidogrel yang direkomendasikan adalah 300 - 600 mg dosis awal dan 75 mg/hari dosis pemeliharaan. Studi menunjukkan bahwa regimen ini dapat mengurangi kejadian tromboemboli jika diterapkan rutin selama minimal tujuh hari berturut-turut (Niruri, 2019).

### 4. Indikasi Clopidogrel

Clopidogrel diindikasikan untuk mengurangi risiko perdarahan pada pasien setelah *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI), terutama ketika risiko trombosis menurun namun risiko pendarahan tetap ada. Selain itu, clopidogrel digunakan pada pasien yang dianggap tidak cocok untuk terapi antiplatelet jangka panjang dengan agen yang lebih kuat, seperti pada pasien dengan risiko perdarahan tinggi. Clopidogrel telah berkembang sebagai terapi untuk mengurangi perdarahan jangka menengah hingga panjang pada pasien dengan *acute coronary syndrome* (ACS). Panduan terbaru merekomendasikan clopidogrel untuk mempertahankan keseimbangan optimal antara manfaat iskemik dan risiko perdarahan serta mengurangi risiko efek samping nonperdarahan yang terkait dengan penggunaan inhibitor P2Y12 yang lebih baru (Patti, 2020).

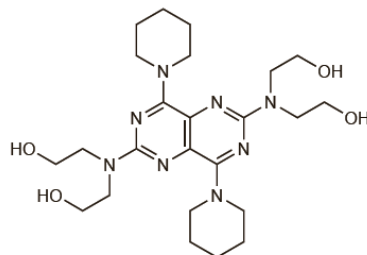
### 5. Bentuk Sediaan Clopidogrel

**Tabel 2.4** Bentuk Sediaan Clopidogrel (MIMS, 2023)

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

<b>Nama Merk</b>	<b>Jenis Sediaan</b>	<b>Rute Pemberian</b>	<b>Dosis</b>
Plavix (Kalventis Sinergi Farma)	Tablet salut selaput (Clopidogrel 75 mg)	Oral	Dewasa dan lanjut usia sehari 1x75 mg
Rinclo (Yarindo Farmatama)	Tablet salut selaput (Clopidogrel 75 mg)	Oral	Dewasa dan lanjut usia sehari 1x75 mg
Clopidogrel (Hevpharm Jaya)	Kaplet salut selaput (Clopidogrel 75 mg)	Oral	Sehari 1x75 mg
Copidrel (Pertiwi Agung)	Tablet (Clopidogrel 75 mg)	Oral	Sehari 1x75 mg
CPG (Kalbe farma)	Tablet (Clopidogrel 75 mg)	Oral	Sehari 1x75 mg
Febogrel (Otto)	Tablet (Clopidogrel 75 mg)	Oral	Sehari 1x75 mg
Medigrel (Promedrahardj o)	Tablet salut selaput (Clopidogrel 75 mg)	Oral	Dewasa dan lanjut usia sehari 1x75 mg
Pidovix (Lapi)	Tablet salut selaput (Clopidogrel 75 mg)	Oral	Dewasa dan lanjut usia sehari 1x75 mg
Placta (Actavis)	Tablet salut selaput (Clopidogrel 75 mg)	Oral	Dewasa dan lanjut usia sehari 1x75 mg
Pladogrel (Fahrenheit)	Tablet (Clopidogrel 75 mg)	Oral	Dewasa sehari 1x75 mg
Platogrix (Sanovi Aventis)	Tablet salut selaput (Clopidogrel 75 mg)	Oral	Dewasa sehari 1x75 mg
Therodel (Sanbe)	Tablet salut selaput (Clopidogrel 75 mg)	Oral	Dewasa dan lanjut usia sehari 1x75 mg
Simclovix (Simex)	Tablet salut selaput (Clopidogrel 75 mg)	Oral	Dewasa dan lanjut usia sehari 1x75 mg

### 2.5.5.3 Dipiridamol



**Gambar 2.16** Struktur Kimia Dipiridamol (Sweetman, 2009)

Dipiridamol ( $C_{24}H_{40}N_8O_4$ ) adalah analog pirimidin yang digunakan sebagai agen antiplatelet untuk mengurangi risiko komplikasi tromboemboli pada pasien dengan risiko tinggi, seperti pada pasien dengan katup jantung prostetik, kondisi hiperkoagulasi, dan riwayat trombosis arteri (serangan jantung, stroke). Dipiridamol disetujui untuk digunakan di Amerika Serikat pada tahun 1961 sebagai tambahan untuk antikoagulan kumarin dalam pencegahan komplikasi tromboemboli pada penggantian katup jantung (Jay & Hoofnagle, 2018).

#### 1. Farmakokinetik Dipiridamol

Dipiridamol diserap di saluran pencernaan 75 menit setelah dosis oral dan 90% obat tersebut terikat pada protein plasma. Dipiridamol memiliki waktu paruh sekitar 10 hingga 12 jam. Dipiridamol dimetabolisme di hepar kemudian diekskresikan sebagai glukuronida dalam empedu. Sirkulasi enterohepatik dapat menjadi faktor penunda ekskresi dipiridamol. Sejumlah kecil dipiridamol diekskresikan dalam urin serta didistribusikan dalam ASI (Sweetman, 2009, hlm. 1269).

#### 2. Farmakodinamik dan Mekanisme Dipiridamol

Dipiridamol merupakan turunan pirimidopyrimidin yang memiliki sifat vasodilator dan antiplatelet. Dipiridamol bekerja dengan menghambat nukleotida fosfodiesterase siklik yang merupakan enzim yang memecah siklik adenosin monofosfat (cAMP) menjadi 5'-AMP yang menyebabkan terjadinya akumulasi cAMP di platelet. Selain itu, dipiridamol juga dapat menghambat ekspresi gen inflamasi penting oleh agregat leukosit-trombosit (Tangkudung *et al.*, 2021).

### 3. Dosis Dipyridamol

Dosis yang direkomendasikan bervariasi tergantung indikasi, tetapi untuk dewasa umumnya adalah 150 hingga 400 mg per hari dalam dosis terbagi (Jay & Hoofnagle, 2018). Sebagai tambahan terhadap antikoagulasi oral untuk profilaksis tromboemboli yang terkait dengan katup jantung prostetik dosis yang digunakan adalah 300 hingga 400 mg per hari dalam 3 hingga 4 dosis terbagi (Committee JF, 2020, hlm.130).

### 4. Indikasi Dipyridamol

Dipyridamol merupakan salah satu agen antiplatelet yang juga merupakan vasodilator yang digunakan sebagai agen tambahan dalam profilaksis tromboemboli pada pasien gagal jantung. Dipyridamol juga merupakan terapi antiplatelet yang digunakan untuk mencegah stroke. Dipyridamol dapat digunakan sebagai agen tunggal serta digunakan dengan kombinasi dengan asetosal. Kombinasi asetosal dan dipyridamol memiliki kegunaan klinis sebagai pencegahan stroke dan sebagai terapi alternatif untuk sakit kepala yang berat. Dipyridamol juga dapat digunakan pada pasien dengan stenosis arteri karotis simptomatik serta dapat digunakan dalam mempertahankan patensi cangkok hemodialisis (Kerndt & Nagalli, 2023).

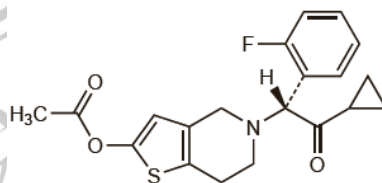
### 5. Bentuk Sediaan Dipyridamol

**Tabel 2.5** Bentuk Sediaan Dipyridamol (MIMS, 2023)

<b>Nama Merk</b>	<b>Jenis Sediaan</b>	<b>Rute Pemberian</b>	<b>Dosis</b>
Aggrenox (Boehringer Ingelheim)	Kaptabs pelepasan lambat (asetosal 25 mg dan dipyridamol 200 mg)	Oral	Dewasa 2x1 kapsul
Persantin (Boehringer Ingelheim)	Tablet salut gula (dipyridamol 25 mg, 75 mg)	Oral	Dewasa (Tablet konvensional: 75-100 mg po 3-4 kali/hari Dewasa (Extended release) : 200 mg 2x1 po

Nama Merk	Jenis Sediaan	Rute Pemberian	Dosis
Vasokor (Medikon Prima Laboratories)	Tablet salut selaput (dipiridamol 25 mg)	Oral	Dewasa (Tablet konvensional) : 75 – 100 mg po 3-4 kali/hari

#### 2.5.5.4 Prasugrel



**Gambar 2.17** Struktur Kimia Prasugrel (Sweetman, 2009)

Prasugrel hidroklorida atau yang sering disebut prasugrel memiliki rumus kimia  $C_{20}H_{21}ClFNO_3S$ . Prasugrel adalah obat antiplatelet golongan tienopiridin yang digunakan secara oral dan bekerja secara selektif menghambat agregasi trombosit yang diinduksi oleh ADP (Tangkudung, 2021). Prasugrel merupakan alternatif dari clopidogrel, yang memiliki efektivitas lebih tinggi dalam menghambat agregasi trombosit (Sampat, 2023).

##### 1. Farmakokinetik Prasugrel

Prasugrel adalah prodrug yang diubah menjadi metabolit aktif dan metabolit tidak aktif oleh sistem enzim hati (CYP), termasuk CYP2B6, 2C9, 2C19 (minor), dan substrat dari CYP3A4. Setelah dikonsumsi, prasugrel cepat diserap dan dimetabolisme. Metabolit aktif prasugrel mencapai puncak konsentrasi plasma sekitar 30 menit setelah dosis diberikan. Waktu paruh eliminasi rata-rata dari metabolit aktif prasugrel adalah sekitar 7 jam. Sekitar 70% dari obat dieliminasi melalui ginjal, dan sekitar 25% dieliminasi melalui feses. Prasugrel mencapai konsentrasi *steady state* dalam waktu tiga hari setelah pemberian. Fungsi agregasi trombosit kembali ke kondisi normal dalam waktu 5 hingga 9 hari setelah penghentian obat, mencerminkan adanya produksi trombosit baru (Sampat, 2023).

## 2. Farmakodinamik dan Mekanisme Prasugrel

Metabolit aktif prasugrel (R-138727) berikatan secara ireversibel dengan reseptor P2Y<sub>12</sub> ADP pada trombosit. Hal ini mencegah aktivasi kompleks reseptor GPIIb/IIIa yang penting untuk agregasi trombosit. Dengan memblokir reseptor P2Y<sub>12</sub>, prasugrel mengurangi aktivasi dan agregasi trombosit yang dapat mengurangi pembentukan trombus. Efek prasugrel dimulai dalam waktu 30 menit setelah pemberian dengan penghambatan trombosit yang kuat (Sampat, 2023).

## 3. Dosis Prasugrel

Dosis awal prasugrel sebesar 60 mg harus segera diberikan saat gagal jantung terdiagnosa untuk memulai efek antiplatelet dengan cepat. Untuk pasien dengan berat badan di atas 60 kg, dosis pemeliharaan prasugrel adalah 10 mg per hari. Namun, pada individu dengan berat badan kurang dari 60 kg, terdapat risiko perdarahan yang lebih tinggi saat menggunakan prasugrel, sehingga dosis yang digunakan lebih rendah, yaitu 5 mg per hari. Pemberian prasugrel dengan dosis 5 mg pada individu dengan berat badan <60 kg menunjukkan adanya pengurangan reaktivitas trombosit yang mirip dengan dosis 10 mg pada individu dengan berat badan >60 kg. Prasugrel sebaiknya diberikan bersamaan dengan asetosal untuk efek terapi yang optimal (Sampat, 2023).

## 4. Indikasi Prasugrel

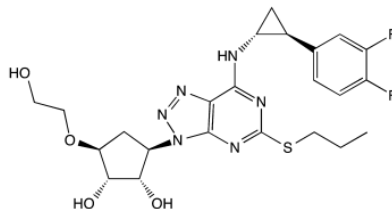
Prasugrel memiliki indikasi untuk mengurangi penyakit kardiovaskular pada pasien dengan sindrom koroner akut yang menjalani intervensi koroner perkutan. Prasugrel digunakan untuk mengurangi kejadian trombotik, seperti infark miokard atau stroke. Prasugrel juga digunakan sebagai pengelolaan pasien dengan *unstable angina* atau infark miokard non-ST-elevasi (NSTEMI). Selain itu, prasugrel dapat digunakan sebagai pengelolaan pasien dengan infark miokard elevasi segmen ST (STEMI) yang ditangani dengan intervensi koroner perkutan (Sampat, 2023).

## 5. Bentuk Sediaan Prasugrel

Prasugrel merupakan salah satu sediaan antiplatelet yang memiliki manfaat untuk menurunkan kejadian iskemik yang berulang. Prasugrel memiliki efek yang lebih besar jika dibandingkan antiplatelet lain seperti clopidogrel. Meskipun

prasugrel memiliki efek yang lebih baik, namun prasugrel merupakan antiplatelet yang belum tersedia di Indonesia (Stella, 2018).

### 2.5.5.5 Ticagrelor



**Gambar 2.18** Struktur Kimia Ticagrelor (Dobesh, 2014)

Ticagrelor yang termasuk dalam kelas *non-thienopyridine* yang digunakan sebagai agen antiplatelet oral. Obat ini mirip dengan adenosin karena mengandung struktur siklopentil triazolopirimidin, yang memiliki cincin triazol yang menyatu dengan cincin pirimidin. Ticagrelor dianggap sebagai analog nukleosida karena memiliki rantai samping difluorofenil siklopropil, propil-tiol, dan hidroksietoksi siklopentana-1,2-diol. Ticagrelor ditemukan oleh Astra Zeneca dan disetujui untuk digunakan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) pada tahun 2011. Obat ini lebih populer dibandingkan agen *thienopyridine* sebelumnya seperti clopidogrel dan prasugrel karena bukan merupakan prodrug dan memiliki kemampuan untuk membalikkan penghambatan pada reseptor adenosin difosfat (ADP), sehingga memungkinkan trombosit untuk sepenuhnya memulihkan aktivitasnya dalam waktu 3 hari setelah penghentian terapi (Kabil *et al.*, 2022).

#### 1. Farmakokinetik Ticagrelor

Ticagrelor diserap dengan cepat dari saluran pencernaan dan memiliki onset aksi yang cepat. Rata-rata bioavailabilitas oral ticagrelor adalah sekitar 36% karena metabolisme pertama kali di hati. Ticagrelor dan metabolit aktifnya memiliki afinitas tinggi terhadap protein plasma, dengan pengikatan lebih dari 99,7%. Ticagrelor mencapai konsentrasi plasma maksimum ( $C_{max}$ ) sekitar 1,5 jam setelah pemberian, sementara metabolit utamanya mencapai  $C_{max}$  sekitar 2,5 jam setelah pemberian. Rute eliminasi utama untuk ticagrelor dan metabolit aktifnya adalah melalui hati, dengan sebagian besar diekskresikan dalam feses dan

sekitar 1% dalam urine. Waktu paruh plasma ticagrelor adalah sekitar 7 jam, sedangkan untuk metabolit aktifnya adalah sekitar 8,5 jam. (Kabil *et al.*, 2022).

## 2. Farmakodinamik dan Mekanisme Ticagrelor

Mirip dengan *thienopyridines*, ticagrelor adalah antagonis reseptor P2Y<sub>12</sub> yang diminum secara oral dan bekerja dengan cara menghambat ADP. Berbeda dengan obat antiplatelet lainnya, ticagrelor memiliki situs pengikatan yang berbeda dari ADP, menjadikannya sebagai antagonis alosterik, dan penghambatannya bersifat reversibel. Tidak seperti *thienopyridines*, ticagrelor bukanlah prodrug dan oleh karena itu tidak memerlukan aktivasi metabolik untuk menghambat platelet. Sifat-sifat ini memberikan ticagrelor beberapa keuntungan teoritis dibandingkan dengan clopidogrel. Karena ticagrelor tidak memerlukan aktivasi metabolik, ia menghindari variabilitas yang terlihat dengan polimorfisme CYP dan oleh karena itu menghasilkan efek antiplatelet yang lebih konsisten. Namun, obat ini dimetabolisme, terutama oleh CYP 3A, menjadi sekitar 10 metabolit. Metabolit utama, AR-C124910XX, yang terbentuk melalui O-deetilasi, memiliki aktivitas yang sama dengan ticagrelor dalam menghambat agregasi platelet yang diinduksi oleh ADP (Royston, 2019).

## 3. Dosis Ticagrelor

Pada pasien dengan sindrom koroner akut, ticagrelor diberikan secara oral dengan dosis awal 180 mg, diikuti dengan dosis pemeliharaan 90 mg dua kali sehari, biasanya selama hingga 12 bulan. Terapi ini harus dilakukan bersama asetosal. Sementara itu, untuk pencegahan kejadian aterotrombotik pada pasien dengan riwayat infark miokard dan risiko tinggi, ticagrelor diberikan dalam dosis 60 mg dua kali sehari. Terapi ini dapat dimulai tanpa jeda setelah terapi 12 bulan awal untuk ACS dan dapat dilanjutkan hingga 2 tahun setelah infark miokard atau dalam waktu 1 tahun setelah menghentikan terapi inhibitor reseptor ADP sebelumnya (Committee JF, 2020, hlm. 228).

## 4. Indikasi Ticagrelor

Ticagrelor adalah inhibitor reseptor P2Y<sub>12</sub> pada platelet yang disetujui untuk digunakan pada pasien dengan sindrom koroner akut, penyakit arteri koroner, serta stroke iskemik akut dengan risiko rendah-sedang atau serangan iskemik transien berisiko tinggi (Herron, 2024). Ticagrelor (antagonis reseptor

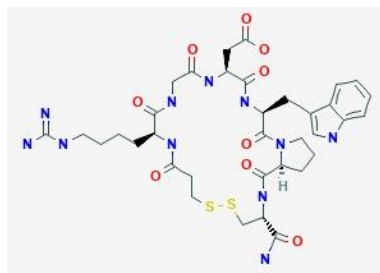
P2Y12) saat ini diindikasikan untuk mencegah kejadian aterotrombotik pada pasien dengan sindrom koroner akut dan riwayat infark miokard (Held *et al.*, 2016).

#### 5. Bentuk Sediaan Ticagrelor

**Tabel 2.6** Bentuk Sediaan Ticagrelor (MIMS, 2023)

<b>Nama Merk</b>	<b>Jenis Sediaan</b>	<b>Rute Pemberian</b>	<b>Dosis</b>
Briclot (Dexa Medica)	Tablet salut selaput (Ticagrelor 90 mg)	Oral	Dosis awal : 180 mg dalam dosis tunggal Dosis pemeliharaan : 90 mg 2x1
Brilinta (AstraZeneca)	Tablet salut selaput (Ticagrelor 90 mg)	Oral	Dosis awal : 180 mg dalam dosis tunggal Dosis pemeliharaan : 90 mg 2x1
Clotaire (Pratapa Nirmala)	Tablet salut selaput (Ticagrelor 90 mg)	Oral	Dosis awal : 180 mg dalam dosis tunggal Dosis pemeliharaan : 90 mg 2x1
Ticagrelor (Generic Manufacturer)	Tablet salut selaput (Ticagrelor 90 mg)	Oral	Dosis awal : 180 mg dalam dosis tunggal Dosis pemeliharaan : 90 mg 2x1
Ticage (Kalbe Farma)	Tablet salut selaput (Ticagrelor 90 mg)	Oral	Dosis awal : 180 mg dalam dosis tunggal Dosis pemeliharaan : 90 mg 2x1

### 2.5.5.6 Eptifibatide



**Gambar 2.19** Struktur Kimia Eptifibatide (National Institute of Child Health and Human Development, 2019)

#### 1. Farmakokinetik Eptifibatide

Efek antiplatelet eptifibatide bertahan sekitar 4 jam setelah penghentian infus kontinu. Waktu paruh eliminasi plasma sekitar 2,5 jam. Eptifibatide terikat sekitar 25% pada protein plasma. Klirens ginjal, yang mencakup eptifibatide dan metabolit yang diekskresikan dalam urin dan menyumbang sekitar 50% dari total klirens tubuh (Sweetman, 2009, hlm. 1281).

#### 2. Farmakodinamik dan Mekanisme Eptifibatide

Eptifibatide adalah obat antikoagulan yang secara selektif dan reversibel menghambat reseptor glikoprotein IIb/IIIa pada platelet. Eptifibatide menghambat agregasi platelet dengan mengikat secara reversibel reseptor glikoprotein (GP) IIb/IIIa pada platelet manusia, sehingga mencegah pengikatan fibrinogen, faktor von Willebrand, dan ligan adhesif lainnya. Penghambatan agregasi platelet terjadi tergantung pada dosis dan konsentrasi obat (Tardiff *et al.*, 2001).

#### 3. Dosis Eptifibatide

Dalam penanganan angina tidak stabil, eptifibatide diberikan dengan dosis awal 180 mikrogram/kg melalui injeksi intravena, diikuti oleh infus intravena dengan dosis 2 mikrogram/kg per menit, selama maksimal 72 jam. Jika dilakukan intervensi koroner perkutan selama terapi eptifibatide, infus harus dilanjutkan selama 18 hingga 24 jam setelah prosedur, dengan durasi total terapi maksimal 96 jam (Sweetman, 2009, hlm. 1281).

#### 4. Indikasi Eptifibatide

Untuk pencegahan infark miokard awal pada pasien dengan angina tidak stabil atau infark miokard non-ST-segment elevasi dan dengan episode nyeri dada

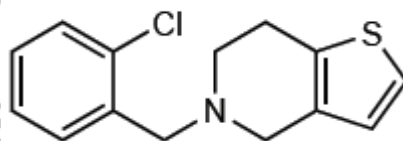
terakhir dalam 24 jam (penggunaan oleh spesialis saja) (Committee JF, 2020). Eptifibatide adalah inhibitor reseptor glikoprotein IIb/IIIa platelet yang digunakan pada pasien dengan sindrom koroner akut (Huffman *et al.*, 2024).

#### 5. Bentuk Sediaan Eptifibatide

**Tabel 2.7** Bentuk Sediaan Eptifibatide IMIMS, 2023)

Nama Merk	Jenis Sediaan	Rute Pemberian	Dosis
Integrilin (Mercks Sharps & Dohme Pharma)	Cairan injeksi (Eptifibatide 0,75mg/ml 10 ml)	Injeksi Intravena	Dewasa 2mg/ml atau 0,75 mg/ml. Dapat diberikan 180 mcg/ml bolus selama 1-2 menit melalui infus atau iv.

#### 2.5.5.7 Ticlopidine



**Gambar 2.20** Struktur Kimia Ticlopidine (Sweetman, 2009)

##### 1. Farmakokinetik Ticlopidine

Ticlopidine diserap dengan cepat dan hampir sepenuhnya dari saluran pencernaan. Obat ini mengikat sekitar 98% pada protein plasma. Waktu paruh terminal selama dosis kronis dilaporkan sekitar 30 hingga 50 jam. Ticlopidine dimetabolisme secara ekstensif di hati. Sekitar 60% dari dosis dikeluarkan melalui urin sebagai metabolit dan 25% dikeluarkan melalui feses (Sweetman, 2009, hlm. 1411).

##### 2. Farmakodinamik dan Mekanisme Ticlopidine

Ticlopidine adalah prodrug yang dimetabolisme menjadi metabolit yang hingga saat ini belum teridentifikasi, yang bertindak sebagai penghambat agregasi platelet. Penghambatan agregasi platelet ini menyebabkan perpanjangan waktu perdarahan. Dalam bentuk prodrug-nya, ticlopidine tidak memiliki aktivitas *in*

*vitro* yang signifikan pada konsentrasi yang dicapai di dalam tubuh. Ticlopidine bekerja dengan menghambat pengikatan ADP pada reseptor platelet dan pemicu jalur intraseluler yang menyebabkan aktivasi kompleks glikoprotein IIb/IIIa, yang mengakibatkan perubahan bentuk platelet dan agregasinya (Livertox, 2012).

### 3. Dosis Ticlopidine

Dalam pencegahan stroke trombotik dan klaudikasi intermiten, ticlopidine hidroklorida diberikan secara oral dengan dosis 250 mg dua kali sehari, bersama makanan. Untuk pencegahan oklusi stent subakut setelah stenting koroner, ticlopidine hidroklorida diberikan dengan dosis 250 mg dua kali sehari selama 4 minggu, mulai dari saat pemasangan stent (Sweetman, 2009, hlm. 1412).

### 4. Indikasi Ticlopidine

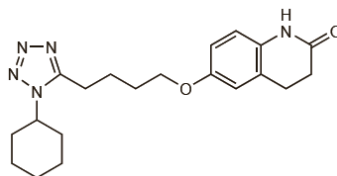
Ticlopidine dapat diberikan sebagai alternatif asetosal untuk profilaksis pada pasien yang berisiko stroke trombotik dan dalam manajemen klaudikasi intermiten serta penyakit jantung iskemik. Ticlopidine juga disetujui sebagai tambahan asetosal untuk mencegah oklusi stent subakut setelah pemasangan stent koroner. Selain itu, ticlopidine dapat digunakan untuk mencegah oklusi dan kehilangan platelet selama prosedur sirkulasi ekstrakorporal (Sweetman, 2009, hlm. 1412).

### 5. Bentuk Sediaan Ticlopidine

**Tabel 2.8** Bentuk Sediaan Ticlopidine (MIMS, 2023)

Nama Merk	Jenis Sediaan	Rute Pemberian	Dosis
Ticuring (Lapi)	Tablet salut selaput (Ticlopidine HCl 250 mg)	Oral	Dewasa 2x1 tablet
Goclid (Guardian Pharmatama)	Tablet salut selaput (Ticlopidine HCl 250 mg)	Oral	Dewasa 2x1 tablet
Ticard (Sanbe Farma)	Tablet salut selaput (Ticlopidine HCl 250 mg)	Oral	Dewasa 2x1 tablet

### 2.5.5.8 Cilostazol



**Gambar 2.21** Struktur Kimia Cilostazol (Sweetman, 2009, hlm. 1245)

Cilostazol adalah turunan 2-oksokinolin dengan sifat antitrombotik, vasodilator, antimitogenik, dan kardiotonik. Senyawa ini merupakan inhibitor kuat dari fosfodiesterase (PDE) 3A, yaitu isoform PDE 3 dalam sistem kardiovaskular (Schrör, 2022).

#### 1. Farmakokinetik Cilostazol

Cilostazol adalah obat antitrombotik dan vasodilator yang memiliki sifat farmakokinetik penting, termasuk bioavailabilitas, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Bioavailabilitas cilostazol dipengaruhi oleh formulasi obatnya. Versi kontrol rilis menunjukkan pelepasan obat yang lebih lambat dibandingkan dengan versi rilis segera yang memungkinkan konsentrasi plasma yang lebih stabil. Waktu paruh terminal untuk formulasi versi kontrol adalah 15,7 jam, lebih panjang dibandingkan versi rilis yang memiliki waktu paruh 10,6 jam, memperpanjang durasi aksi obat (Kiran, 2008).

#### 2. Farmakodinamik dan Mekanisme Cilostazol

Cilostazol dimetabolisme oleh enzim CYP3A4 dan menghasilkan dua metabolit aktif utama: OPC-13015 dan OPC-13213, yang masing-masing memiliki aktivitas farmakodinamik yang berkontribusi pada efek terapi (Kiran, 2008). Cilostazol menghambat penyerapan adenosin, yang pada akhirnya mengakibatkan perubahan kadar cAMP, tergantung pada jenis reseptor adenosin (A1 atau A2). Cilostazol menghambat agregasi trombosit dan memiliki efek antitrombotik yang signifikan di dalam tubuh. Senyawa ini melemaskan otot polos vaskular dan menghambat mitogenesis serta migrasi sel otot polos vaskular. Di jantung, cilostazol menyebabkan efek inotropik positif dan kronotropik. Sebagian besar, jika tidak semua, aksi ini dimediasi oleh cAMP, termasuk modifikasi ekspresi gen yang dikendalikan oleh cAMP. Cilostazol menurunkan kadar

trigliserida serum dan menyebabkan sedikit peningkatan kadar HDL-kolesterol (Schrör, 2022).

### 3. Dosis Cilostazol

Dosis cilostazol yang biasa digunakan untuk mengurangi gejala klaudikasio intermiten akibat penyumbatan pembuluh darah adalah 100 mg secara oral dua kali sehari, setidaknya 30 menit sebelum atau 2 jam setelah makan. Dosis harus dikurangi pada pasien yang menggunakan inhibitor enzim. Respon terhadap pengobatan dapat terjadi dalam 2 hingga 4 minggu, tetapi mungkin memerlukan waktu hingga 12 minggu (Sweetman, 2009, hlm. 1245).

### 4. Indikasi Cilostazol

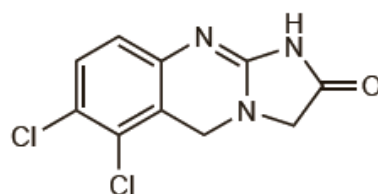
Cilostazol mempunyai sifat melebarkan pembuluh darah dan antiplatelet serta efek antiproliferative yang dapat melancarkan aliran darah. Cilostazol mengurangi terjadinya proliferasi sel pada otot polos dan hiperplasia neointimal setelah cedera endotel. Cilostazol juga memiliki efek vasodilatasi pada sel otot polos (Tangkudung, 2021).

### 5. Bentuk Sediaan Cilostazol

**Tabel 2.9** Bentuk Sediaan Cilostazol (MIMS, 2023)

Nama Merk	Jenis Sediaan	Rute Pemberian	Dosis
Pletaal (Otsuka Indonesia)	Tablet (Cilostazol 50 mg)	Oral	Dewasa 2x1 100 mg
Pletaal SR (Otsuka Indonesia)	Kapsul lepas lambat (Cilostazol 100 mg)	Oral	Dewasa 1x1 kapsul

### 2.5.5.9 Anagrelide



**Gambar 2.22** Struktur Kimia Anagrelide (Sweetman, 2009)

### 1. Farmakokinetik Anagrelide

Anagrelide diserap dengan baik dari saluran pencernaan, dengan konsentrasi plasma puncak terjadi sekitar 1 jam setelah dosis oral pada kondisi perut kosong, dan meningkat menjadi 3 jam jika diminum bersamaan dengan makanan, meskipun hal ini tampaknya tidak memiliki efek klinis yang signifikan terhadap bioavailabilitas. Anagrelide dimetabolisme secara luas, terutama oleh enzim CYP1A2 dari sitokrom P450, dan diekskresikan melalui urin; kurang dari 1% dosis diekskresikan dalam bentuk tidak berubah. Waktu paruh plasma sekitar 1,3 jam (Sweetman, 2009, hlm. 2257).

### 2. Farmakodinamik dan Mekanisme Anagrelide

Anagrelide menurunkan jumlah trombosit dengan menekan faktor transkripsi yang diperlukan untuk sintesis dan pematangan sel-sel penghasil trombosit. Obat ini tampaknya memiliki waktu tinggal yang relatif singkat di dalam tubuh, sehingga memerlukan dosis dua hingga empat kali sehari. Namun, karena efek farmakologis terapi anagrelide bergantung pada penekanan bertahap sel-sel penghasil trombosit, mungkin dibutuhkan waktu 7 hingga 14 hari agar pemberiannya tercermin dalam pengurangan jumlah trombosit. Oleh karena itu, perubahan dosis anagrelide tidak boleh melebihi 0,5 mg/hari dalam satu minggu (Espasandin *et al.*, 2015).

### 3. Dosis Anagrelide

Anagrelide diberikan secara oral dalam bentuk anagrelide hidroklorida monohidrat, tetapi dosisnya dihitung berdasarkan anagrelide murni. 1,2 mg anagrelide hidroklorida monohidrat setara dengan sekitar 1 mg anagrelide. Dosis awal biasanya 1 mg per hari, dibagi menjadi dua kali pemberian. Setelah satu minggu, dosis dapat ditingkatkan secara bertahap, tidak lebih dari 500 mikrogram per minggu, hingga jumlah trombosit berada pada kisaran normal. Dosis pemeliharaan umumnya berkisar antara 1 hingga 3 mg per hari, tetapi tidak boleh melebihi 10 mg per hari atau 2,5 mg dalam satu kali pemberian. Di Amerika Serikat, dosis awal yang lebih tinggi yaitu 2 mg per hari sering digunakan, dibagi menjadi 2 hingga 4 dosis. Pada anak-anak, dosis awal yang direkomendasikan adalah 500 mikrogram per hari. Dosis khusus diperlukan bagi pasien dengan gangguan fungsi hati (Sweetman, 2009, hlm. 2257).

#### 4. Indikasi Anagrelide

Anagrelide adalah inhibitor enzim fosfodiesterase III siklik AMP yang mengurangi produksi trombosit dan, pada dosis yang lebih tinggi dari dosis terapi, menghambat agregasi trombosit. Obat ini digunakan untuk mengobati trombositemia primer (esensial) pada pasien yang tidak toleran terhadap terapi lain atau tidak memberikan respons terhadap terapi tersebut, serta pada trombositemia sekunder akibat gangguan mieloproliferatif lainnya (Sweetman, 2009, hlm. 2257).

#### 5. Bentuk Sediaan Anagrelide

**Tabel 2.10** Bentuk Sediaan Anagrelide

<b>Nama Merk</b>	<b>Jenis Sediaan</b>	<b>Rute Pemberian</b>	<b>Dosis</b>
Agrylin (Fahrenheit)	Kapsul (Anagrelide HCl 0.5 mg)	Oral	Dosis awal: 4x1 Kapsul selama 1 minggu, kemudian ditingkatkan <i>max</i> 0,5 mg/hari dalam 1 minggu.

**Tabel 2.11** Perbandingan Efektivitas Terapi Antiplatelet Pada Gagal Jantung

No.	Obat	Mekanisme Kerja	Efektivitas	Catatan
<b>Antiplatelet</b>				
1.	Eptifibatide (GP IIb/IIIa inhibitor)	Menghambat reseptor GPIIb/IIIa secara reversibel	Sangat tinggi	Efek antiplatelet kuat, digunakan pada sindrom koroner akut dengan risiko trombosis tinggi
2.	Prasugrel (P2Y12 inhibitor)	Menghambat reseptor P2Y12 lebih kuat dibanding clopidogrel	Tinggi	Efek antiplatelet lebih kuat, tetapi berisiko perdarahan lebih tinggi, kontraindikasi pada pasien dengan riwayat stroke/TIA
3.	Ticagrelor (P2Y12 inhibitor)	Menghambat reseptor P2Y12 secara reversibel, efek lebih cepat dibanding clopidogrel	Tinggi	Lebih efektif dibanding clopidogrel, tetapi risiko perdarahan lebih tinggi, dapat menyebabkan dispnea
4.	Clopidogrel (P2Y12 inhibitor)	Menghambat reseptor P2Y12 secara ireversibel, mencegah agregasi platelet	Tinggi hingga sedang	Efektif tetapi lebih lemah dibanding prasugrel dan ticagrelor, memiliki risiko resistensi pada beberapa pasien
5.	Aspirin (COX inhibitor)	Menghambat enzim COX-1 dan COX-2, mengurangi produksi tromboksan A2	Sedang	Efektif dalam pencegahan trombosis, tetapi lebih lemah dibanding penghambat P2Y12 dalam sindrom koroner akut

No.	Obat	Mekanisme Kerja	Efektivitas	Catatan
<b>Antiplatelet</b>				
6.	Cilostazol (PDE3 inhibitor)	Menghambat fosfodiesterase-3, meningkatkan kadar cAMP dalam platelet	Sedang hingga rendah	Memiliki efek vasodilatasi tambahan, digunakan pada penyakit arteri perifer, bukan terapi utama untuk gagal jantung
7.	Anagrelide (PDE inhibitor)	Menghambat PDE3 dan mengurangi produksi trombosit di sumsum tulang	Sedang hingga rendah	Kurang efektif dalam pencegahan trombotosis akut dibanding aspirin/P2Y12 inhibitor
8.	Dipiridamol (PDE inhibitor)	Menghambat fosfodiesterase, meningkatkan kadar cAMP dalam platelet	Rendah	Efek antiplatelet lebih lemah dibanding yang lain, lebih sering digunakan bersama aspirin untuk pencegahan stroke