

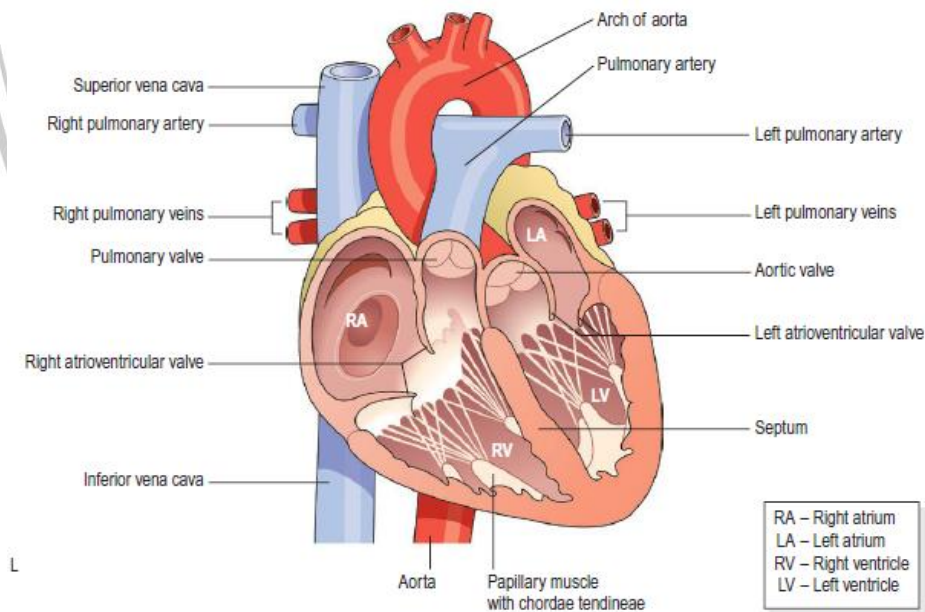
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Jantung

2.1.1 Anatomi Jantung

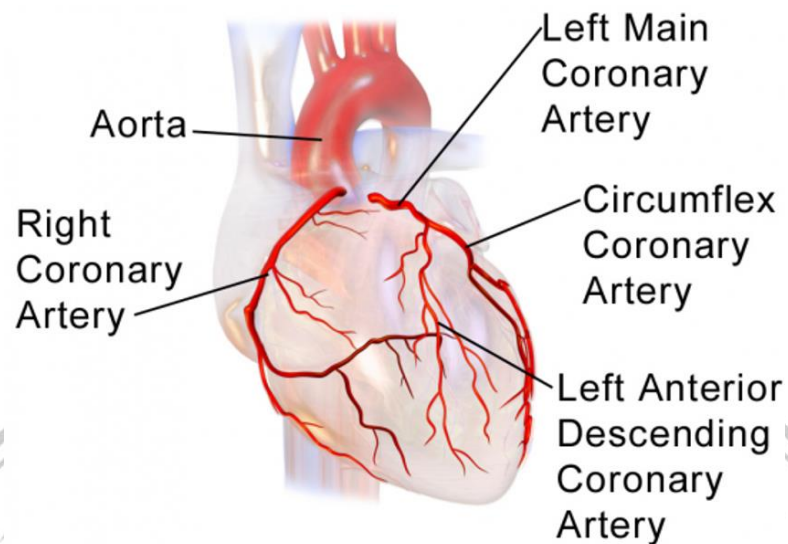
Jantung terletak dalam ruang disebut mediastinum rongga dada, yaitu diantara kedua paru. Sekitar 2/3 jantung terletak di sebelah kiri dari garis tengah sternum. Dinding jantung tersusun atas 3 lapisan jaringan yaitu perikardium, miokardium dan endokardium Jantung dibungkus oleh suatu lapisan yang disebut perikardium. Pada miokardium terdapat jaringan serabut penghantar yang bertanggung jawab untuk mentransmisikan sinyal kelistrikan jantung. Miokardium paling tebal di bagian apeks dan menipis di bagian dasar. Hal ini menunjukkan jumlah kerja setiap ruang jantung untuk memompa darah. Ruang jantung paling tebal adalah pada ventrikel kiri, yang memiliki beban kerja terbesar (Price & Wilson, 2006).



Gambar 2. 1 Anatomi jantung (Ross & Wilson, 2014)

Jantung mempunyai 4 katup. Empat katup jantung menjaga aliran darah satu arah melalui ruang jantung. Ada dua jenis katup, katup atrioventrikular (AV)

yaitu mitral dan trikuspid yang memisahkan atrium dari ventrikel. Serta katup semilunar (katup aorta dan pulmonal) yang memisahkan arteri pulmonalis dan aorta dari ventrikel (Price & Wilson, 2006).



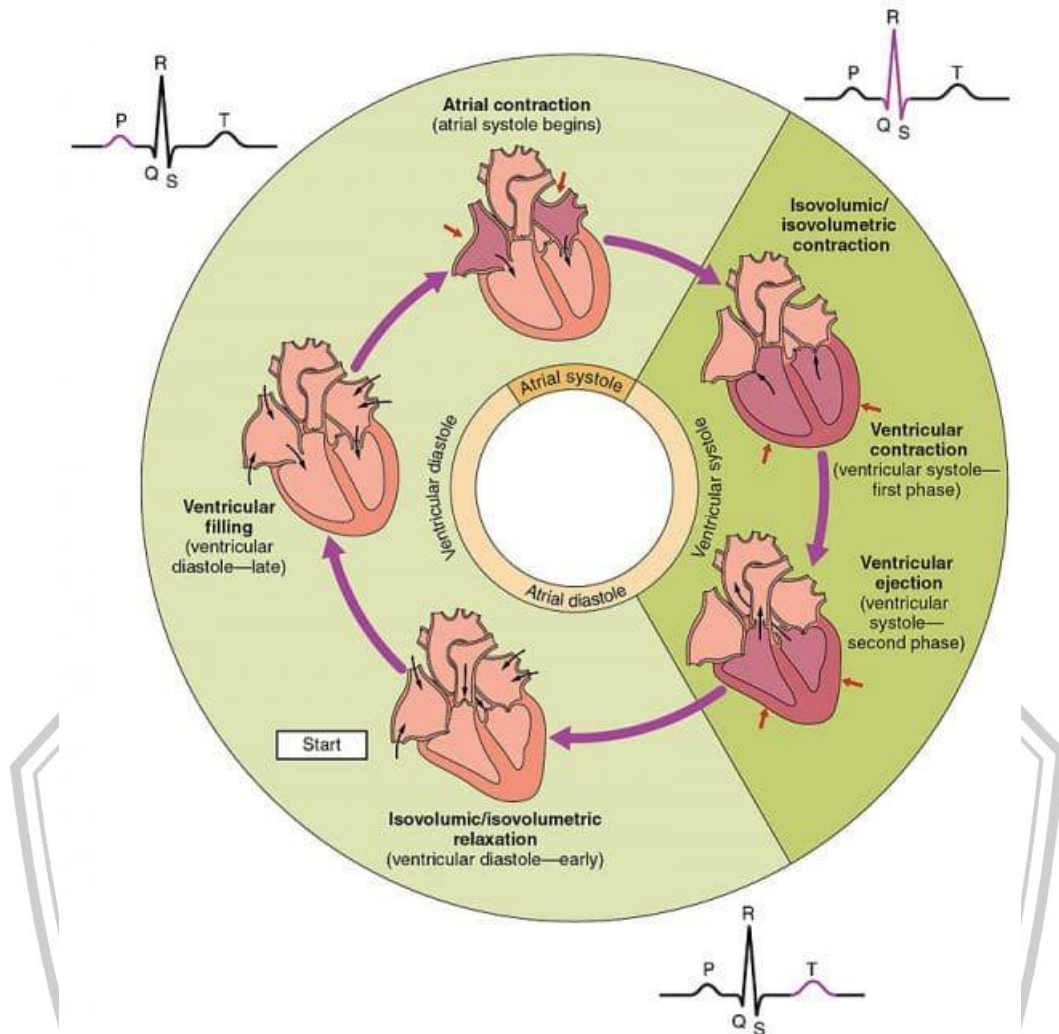
Coronary Arteries

Gambar 2. 2 Pembuluh darah arteri jantung (Anonim, 2020)

Seluruh miokardium mendapatkan suplai darah dan oksigen dari arteri koronaria. Arteri koronaria terbagi menjadi cabang kanan dan kiri. Cabang utama kiri dinamakan *Left Main* (LM) yang memiliki cabang *Left Anterior Descendens* (LAD) dan *Left Circumflex* (LCx) yang memperdarahi anterior dan lateral jantung. Cabang sebelah kanan dinamakan *Right Coronary Artery* (RCA) yang memperdarahi bagian kanan, belakang serta inferior jantung (Kabo, 2011).

2.1.2 Siklus Jantung

Siklus jantung terdiri dari fase sistolik (kontraksi dan pengosongan) dan fase diastolik (relaksasi dan pengisian) yang bergantian.



Gambar 2. 3 Siklus Jantung (Nasution, 2021)

1. Saat fase diastol ventrikel awal, atrium yang terdapat pada fase diastol. Pada fase diastol atrium, darah dari vena diisikan masuk ke dalam atrium. Saat ini atrium dalam keadaan relaksasi karena semakin banyak darah yang diisikan ke atrium, katup AV otomatis terbuka sehingga darah langsung mengalir dari atrium mengisi ventrikel (terjadi diastol ventrikel). Volume ventrikel perlahan-lahan meningkat bahkan sebelum atrium berkontraksi.
2. Ketika timbul potensial aksi pada nodus SA, atrium akan masuk ke fase sistol. Pada fase sistol atrium atrium akan berkontraksi sehingga menyebabkan makin banyak darah yang terperas masuk mengisi ventrikel. Selama fase sistol atrium ventrikel juga masih dalam fase diastol ventrikel. Total volume darah yang terdapat di ventrikel pada akhir fase pengisian diastol ventrikel disebut dengan *End Diastolic Volume (EDV)*.

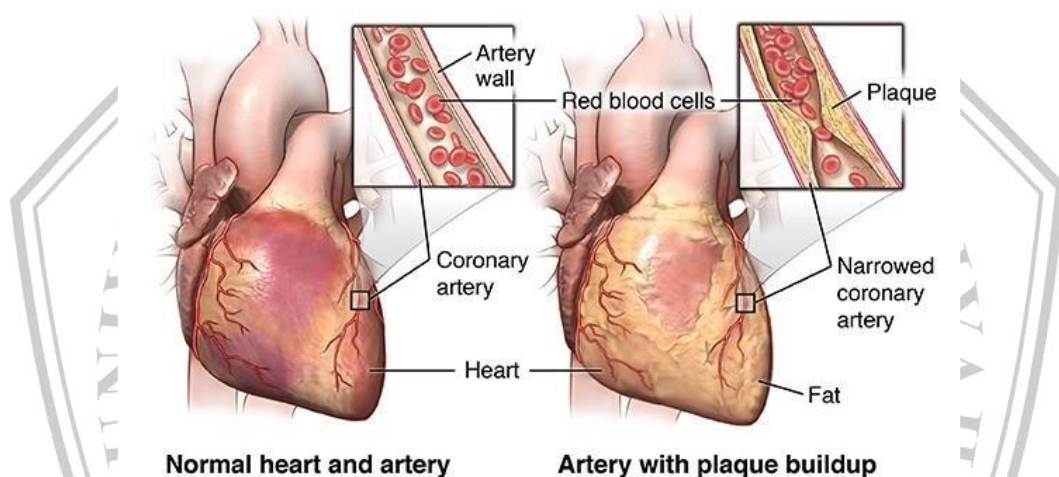
3. Fase kontraksi ventrikel isovolumetrik adalah interval waktu singkat antara pengisian ventrikel dan pengosongan ventrikel. Selama tahap ini, seluruh katup akan menutup sebab adanya tekanan yang sama antara atrium dan ventrikel akibatnya tidak ada darah yang keluar maupun masuk dari ventrikel.
4. Pada fase sistol (pengosongan) ventrikel, darah yang ada di ventrikel akan dipompakan keluar dari ventrikel. Namun, selama pemompaan tidak pengosongan diri secara sempurna oleh ventrikel. Tidak semua volume darah dalam ventrikel (EDV) dipompakan keluar. Jumlah darah yang dipompakan keluar oleh masing-masing ventrikel setiap kali ventrikel berkontraksi hanya sekitar setengah dan seluruh volume darah dalam ventrikel. Volume darah yang dipompakan keluar disebut sebagai *Stroke Volume*. Sedangkan sisa darah yang terdapat di ventrikel pada akhir fase sistolik disebut sebagai *End Systolic Volume (ESV)*.
5. Saat ventrikel mulai berelaksasi akibat repolarisasi, tekanan ventrikel turun di bawah tekanan aorta, sehingga katup aorta menutup dan tidak ada lagi darah yang keluar dari ventrikel. Namun, katup AV belum terbuka karena tekanan ventrikel masih lebih tinggi dibandingkan tekanan atrium. Sehingga seluruh katup tertutup dalam waktu singkat. Fase ini disebut fase relaksasi ventrikel isovolumetrik. Selama fase ini, tidak terdapat darah yang masuk maupun keluar ventrikel.
6. Setelah fase relaksasi ventrikel isovolumetrik, tekanan dalam ventrikel terus turun di bawah tekanan atrium. Akibatnya katup AV membuka dan mulai terjadi pengisian ventrikel (kembali ke awal) (Sherwood, 2015).

2.2 Tinjauan tentang Infark Miokard Akut (IMA)

2.2.1 Definisi IMA

Infark miokard akut sering disebut dengan serangan jantung, didefinisikan secara patologis sebagai nekrosis kardiomyosit akibat iskemia yang berkepanjangan (Collet *et al.*, 2020). IMA terjadi karena aterosklerosis dengan adanya erosi, *fissuring*, *rupture* plak dalam arteri koroner. Karena angina tidak stabil dan infark miokard akut dianggap sebagai proses yang sama, tetapi titiknya berbeda maka lebih tepat disebut sindrom koroner akut (SKA). Area infark membutuhkan waktu untuk berkembang. Saat sel kekurangan oksigen, iskemia berkembang, cedera seluler terjadi, dan seiring waktu, kekurangan oksigen menyebabkan infark, atau kematian sel (Black, 2014).

Pada beberapa pasien, sindrom koroner akut adalah hasil dari oklusi arteri yang diinduksi oleh spasme lokal dari arteri koroner epikardial. Penyumbatan pembuluh darah pada jantung dapat disebabkan oleh penyumbatan plak aterosklerotik akibat penumpukan kolesterol atau penyebab lainnya. Penyebab lainnya meliputi trauma, *vasculitis*, pemakaian narkoba (misalnya *cocaine*), anomali arteri koroner, emboli arteri koroner, diseksi aorta, hipertiroid dan anemia (Ojha, 2022). Ada tiga kelompok utama SKA berdasarkan hasil elektrokardiogram (EKG) dan enzim jantung: infark miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI), infark miokard dengan non elevasi segmen ST (NSTEMI), dan angina pectoris tidak stabil (APTS) (Schwinghammer *et al.*, 2021).



Gambar 2. 4 Jantung & arteri koroner normal dan IMA (Anonim, 2012)

Dapat dilihat dari gambar 2.4, perbedaan yang berarti diantara jantung dan arteri koroner normal dibanding jantung pada pasien infark miokard akut. Ventrikel kiri jantung dengan kondisi yang normal memiliki otot yang tebal dengan aliran oksigen yang stabil. Namun, dengan timbulnya IMA, otot jantung di plak akhirnya menyumbat otot jantung pada ventrikel kiri, dengan ini aliran oksigen dihambat dan mengakibatkan penipisan pada dinding vena.

2.2.2 Klasifikasi IMA

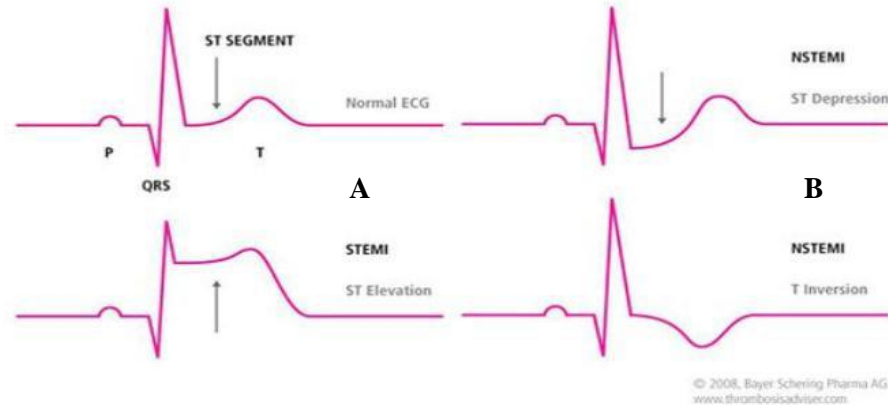
Penggolongan IMA didasarkan terhadap hasil anamnesis dokter, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang EKG dilanjutkan pemeriksaan enzim jantung. Penggolongan infark miokard akut dibagi menjadi 2 sebagai berikut :

a. Infark miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI: *ST segment elevation myocardial infarction*)

Pasien dengan nyeri dada akut dan elevasi segmen ST yang persisten (>20 menit). Kondisi ini disebut ST-segmen elevasi Sindrom Koroner Akut dan umumnya mencerminkan oklusi koroner total atau subtotal yang akut. Sebagian besar pasien pada akhirnya akan mengalami infark miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI). Pada kondisi ini diperlukan reperfusi segera dengan intervensi koroner perkutan primer (PCI) atau, jika tidak tersedia tepat waktu, dengan terapi fibrinolitik.

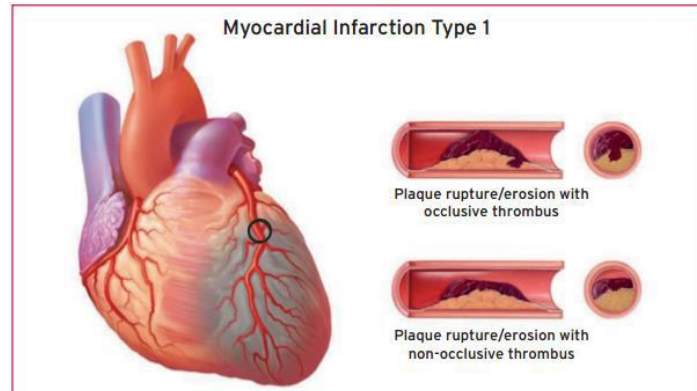
b. Infark miokard tanpa elevasi segmen ST (NSTEMI: *non ST segment elevation myocardial infarction*)

Elevasi segmen ST, depresi segmen ST persisten atau sementara, inversi gelombang T, gelombang T datar, atau pseudonormalisasi gelombang T; atau EKG mungkin normal. Kriteria ST depresi yaitu terdapat depresi segmen ST ≥ 0.05 mV di dua atau lebih sadapan dengan berpasangan berbentuk horizontal/*downsloping* (Braunwald *et al.*, 2019).



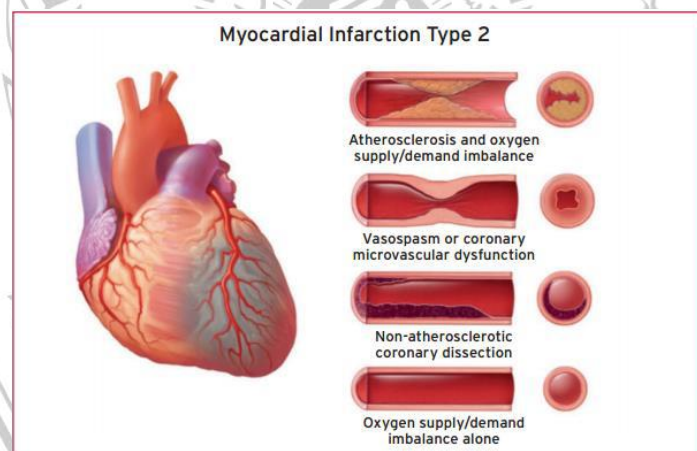
Gambar 2. 5 EKG pada STEMI (A) dan NSTEMI (B)

Sedangkan menurut etiologi (Thygesen *et al.*, 2018) IMA dibagi menjadi enam sebagai berikut:



Gambar 2. 6 IMA Tipe 1 (Thygesen *et al.*, 2018)

- Infark Miokard Tipe 1, ditandai dengan ruptur plak aterosklerotik, ulserasi, fisura, atau erosi yang mengakibatkan trombus intraluminal dalam satu atau lebih arteri koroner sehingga menurunkan aliran darah miokard dan/atau embolisasi distal yang selanjutnya terjadi nekrosis miokard. Pecahnya plak tidak hanya dipersulit oleh trombosis intraluminal tetapi juga oleh perdarahan ke dalam plak melalui permukaan yang terganggu seperti pada gambar 2.6. Sebagian kasus IMA disebabkan karena infark miokard tipe 1 ini (Reed *et al.*, 2017).



Gambar 2. 7 IMA Tipe 2 (Thygesen *et al.*, 2018)

- Infark Miokard Tipe 2, mekanisme patofisiologis yang menyebabkan kerusakan miokard iskemik dalam konteks ketidakseimbangan pasokan-kebutuhan oksigen, telah diklasifikasikan sebagai IMA tipe 2. Pada pasien dengan arteri koroner stabil yang diketahui atau dicurigai, stres akut seperti perdarahan gastrointestinal akut dengan penurunan hemoglobin atau takikardia persisten dengan gambaran klinis iskemia miokard dapat menyebabkan cedera miokard dan

IMA tipe 2. Efek tersebut karena aliran darah tidak tercukupi menuju miokardium iskemik untuk memenuhi peningkatan kebutuhan oksigen miokard dari stressor. Telah ditunjukkan bahwa frekuensi elevasi segmen ST pada IMA tipe 2 bervariasi dari 3% hingga 24%. Pada beberapa kasus, emboli koroner yang disebabkan oleh trombus, kalsium atau vegetasi dari atrium atau ventrikel, atau diseksi aorta akut dapat menyebabkan IMA tipe 2 (Thygesen *et al.*, 2018).

- Infark Miokard Tipe 3, yang menyebabkan kematian mendadak tanpa adanya biomarker atau konfirmasi EKG. Pasien mungkin mengalami manifestasi klinis tipikal iskemik termasuk perubahan pada EKG (fibrilasi ventrikel). Pasien tersebut ditetapkan memiliki IMA tipe 3, ketika kecurigaan untuk kejadian iskemik miokard akut tinggi, bahkan ketika bukti biomarker jantung dari IMA kurang. Penelitian mengenai kejadian IMA tipe 3 jarang, tetapi sebuah penelitian menunjukkan kejadian tahunan dengan frekuensi 3% sampai 4% di antara semua jenis IMA (Thygesen *et al.*, 2018).

- Infark Miokard Tipe 4a, terkait dengan intervensi koroner perkutan (PCI). Tipe 4a IMA membutuhkan nilai cTn yang meningkat lebih dari 5 kali persentil ke-99 URL pada pasien dengan nilai dasar normal maupun dengan cTn yang meningkat sebelum prosedur di mana tingkat cTn stabil (<20% variasi) atau menurun, cTn pascaprosedur harus naik >20% ke nilai absolut >5 kali URL persentil ke-99. Selain itu, harus ada bukti iskemia miokard baru, baik dari perubahan EKG, *cardiac imaging*, atau dari komplikasi. Komplikasi prosedur terkait dengan penurunan aliran darah koroner meliputi diseksi koroner, oklusi arteri epikardial mayor atau oklusi/trombus cabang samping, gangguan aliran kolateral, aliran lambat atau tanpa aliran balik, atau embolisasi distal (Thygesen *et al.*, 2018).

- Infark Miokard Tipe 4b, terkait dengan trombosis *stent* koroner. Subtipe IMA terkait intervensi koroner perkutan adalah trombus *stent/scaffold*, IMA tipe 4b yang dicatat melalui angiografi atau autopsi memakai standar sama dengan pada IMA tipe 1. Penting untuk menunjukkan waktu timbulnya trombosis *stent/scaffold* relatif terhadap waktu terjadinya prosedur PCI. Kategori temporal berikut disarankan: akut, 0 hingga 24 jam; subakut, >24 jam hingga 30 hari;

terlambat, >30 hari sampai 1 tahun; dan sangat terlambat >1 tahun setelah implantasi *stent/scaffold* (Thygesen *et al.*, 2018).

- Infark Miokard Tipe 5, terkait *Coronary Artery Bypass Graft* (CABG). Faktor penyebab cedera miokard prosedural selama prosedur CABG yang cukup banyak. Mayoritas dari mereka terkait dengan rincian pelestarian jantung, sejauh mana cedera traumatis langsung ke miokardium, serta potensi cedera iskemik. Untuk alasan itu, peningkatan nilai cTn harus diharapkan setelah semua prosedur CABG (Thygesen *et al.*, 2018).

2.2.3 Etiologi IMA

Infark miokard akut umumnya muncul secara tiba-tiba karena aliran darah pada jantung yang menurun. Suplai oksigen yang ada tidak dapat memenuhi kebutuhan oksigen sehingga mengakibatkan iskemia miokard. Berkurangnya aliran darah koroner adalah plak aterosklerotik multifaktorial yang pecah dan menyebabkan trombosis, yang berkontribusi terhadap penurunan akut aliran darah koroner. Penyebab yang lain dari iskemia miokard dapat dikarenakan trauma, *vasculitis*, pemakaian narkoba (misalnya *cocaine*), anomali arteri koroner, emboli arteri koroner, diseksi aortik, hipertiroid dan anemia (Ojha, 2022).

Infark regional disebabkan kurangnya aliran darah yang terjadi ketika arteri epikardial tersumbat oleh ateroma atau trombus, atau penghalang lainnya. Infark subendokardial global terjadi ketika ada kekurangan oksigenasi, ketika terjadi henti napas yang diikuti dengan hipoksemia yang berkepanjangan. Autopsi pasien rawat inap rumah sakit yang meninggal karena IMA regional akut menunjukkan trombus akut yang melapisi plak aterosklerotik pada lebih dari 95% kasus ketika arteri koroner diperiksa secara hati-hati (Burke, 2021).

2.2.4 Faktor Risiko IMA

Secara umum, terdapat dua jenis faktor risiko pada pasien IMA yaitu, faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi.

Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

1. Ras

Prevalensi IMA lebih tinggi pada orang kulit hitam daripada semua kelompok ras dan etnis wanita lainnya. Orang kulit hitam juga memiliki insiden

kematian jantung mendadak yang tinggi sebagai manifestasi pertama PJK daripada wanita kulit putih. Tingkat kelangsungan hidup mereka setelah di luar rumah sakit adalah sekitar sepertiga dari orang kulit putih (Mehta *et al.*, 2016).

2. Jenis kelamin

IMA meningkat secara substansial pada wanita pascamenopause. Mekanisme kompleks dimana estrogen mempengaruhi risiko PJK tidak sepenuhnya dipahami, tetapi efek langsung estrogen pada sistem vaskular termasuk peningkatan pelepasan oksida nitrat menyebabkan vasodilatasi, pengaturan produksi prostaglandin, dan penghambatan proliferasi otot polos. Sehingga hal ini menyebabkan wanita lanjut usia lebih mudah berisiko terkena serangan jantung (Mehta *et al.*, 2016). IMA lebih menimbulkan risiko terjadi pada wanita dikuatkan dengan faktor pola makan dan aktivitas fisik. Wanita cenderung kurang aktif secara fisik dibandingkan pria, yang juga menyebabkan jantung bekerja lebih sedikit (Amrullah *et al.*, 2022).

3. Umur

Kecenderungan laki-laki untuk terkena serangan jantung jika telah berumur > 45 tahun, sementara itu pada wanita adalah umur > 55 tahun. Pada orang berusia lanjut cenderung tekanan darah mengalami peningkatan, sehingga memicu aterosklerosis dan timbulnya serangan jantung (Mehta *et al.*, 2016).

4. Riwayat Penyakit Keluarga

Apabila terdapat anggota keluarga yang memiliki riwayat serangan jantung sehingga anggota keluarga yang lain juga dapat berisiko mengalami serangan jantung (Muhammad, 2015).

Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi

1. Diabetes Mellitus

Sebesar 97 % pasien dengan tingginya kadar gula darah mengalami dislipidemia, cenderung meningkatkan lemak dalam darah. Diabetes melitus dengan gejala hiperglikemia menyebabkan rusaknya endotel di pembuluh darah dan membentuk plak aterosklerotik. Pada penderita diabetes melitus dengan cepat menyebabkan pembentukan plak aterosklerotik yang berisiko penyakit

kardiovaskular lebih tinggi. Diabetes memiliki hubungan sangat erat dengan terjadinya penyakit jantung koroner dan IMA (Muhammad, 2015).

2. Hipertensi

Tekanan darah yang tinggi dapat menyebabkan semakin tebalnya dinding pembuluh darah sehingga membuat dinding tersebut semakin sempit. Rusaknya pembuluh darah ini dapat memudahkan terbentuknya plak yang akan menimbulkan aterosklerosis yang memicu infark miokard akut (Muhammad, 2015).

3. Dislipidemia

Aterosklerosis disebabkan oleh adanya penumpukan kolesterol dan ester kolesterol pada dinding pembuluh darah. Kolesterol tinggi berdampak buruk bagi tubuh karena dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah. Dengan penyempitan arteri koroner, aliran darah menuju otot jantung berkurang atau bahkan terhenti dan menyebabkan IMA terjadi (Muhammad, 2015).

4. *Overweight* dan obesitas

Asupan kalori yang tinggi serta *life style* yang kurang sehat dapat menyebabkan obesitas. Obesitas dapat menyebabkan peningkatan kerja jantung dan kebutuhan oksigen akibat peningkatan tekanan darah. Dengan meningkatnya kerja pemompaan sistemik jantung, meningkatkan resistensi ventrikel kiri untuk memompa, karena hal itu menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen miokard. Sehingga hal itu dapat meningkatkan beban kerja jantung dan memicu terkena infark miokard (Muhammad, 2015).

5. Merokok

Zat beracun dalam rokok menyebabkan rusaknya dinding pembuluh darah. Zat beracun dalam rokok menyebabkan adanya pembekuan darah. Trombositosis dan fibrinogen menyebabkan penggumpalan darah setiap kali penyempitan arteri koroner. Rokok juga berfungsi pada penurunan kadar oksidasi HDL dan LDL serta kerusakan endotel yang disebabkan oleh stres oksidatif pada rokok. Nikotin dapat merangsang sistem saraf simpatik dan menyebabkan vasokonstriksi (Muhammad, 2015).

2.2.5 Epidemiologi IMA

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), terdapat 56 juta kematian tidak menular di seluruh dunia pada tahun 2012, dimana 46,2 % adalah penyakit jantung (17,5 juta kematian). Di tahun 2008, diketahui 17,3 juta kematian yang disebabkan penyakit kardiovaskular, 7,3 juta diantaranya serangan jantung yang berakibat kematian dan 6,2 juta kematian karena stroke (Mendis *et al.*, 2011). Infark miokard akut termasuk manifestasi penyakit jantung koroner yang paling parah, menyebabkan lebih dari 2 hingga 4 juta kematian setiap tahun di Amerika Serikat, lebih dari 4 juta kematian di Eropa dan Asia bagian utara, dan lebih dari sepertiga kematian di negara maju. Meningkatnya pemakaian obat-obatan yang berdasar *evidence base medicine* dan perubahan *lifestyle* menyebabkan angka kematian akibat PJK di beberapa tahun terakhir telah menurun (Nichols, 2014).

Pola angka kesakitan di Indonesia merefleksikan beban penyakit, dimana yang menjadi tantangan utama yaitu penyakit menular, tetapi penyakit tidak menular justru meningkat drastis (Kemenkes, 2019). Di Indonesia, prevalensi penyakit jantung pada keseluruhan kelompok usia yaitu 1,5%. Dengan demikian dapat dikatakan penyakit jantung koroner (PJK) merupakan salah satu penyakit jantung yang paling sering didiagnosis di Indonesia. Selain meningkatkan angka kematian, penyakit jantung koroner juga menurunkan kualitas hidup dan produktivitas, terutama pada pasien usia produktif. Efek berbahaya dari penyakit jantung koroner tidak hanya terkait dengan kesehatan tetapi juga memiliki dampak ekonomi yang signifikan (DepKes RI, 2018).

2.2.6 Manifestasi Klinik IMA

Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pasien sering mengeluhkan nyeri dada atau angina yang khas, menyerupai tekanan atau tertekan oleh beban retrosternal, yang berlangsung > 20 menit, dengan atau tanpa menjalar menuju anggota tubuh lain contohnya rahang, punggung, bahu, epigastrium atau sisi kiri lengan. Keluhan ini mungkin disertai manifestasi lain seperti mual, muntah, sesak napas, atau keringat dingin (PERKI, 2018). Tanda dan gejala serangan jantung berbeda untuk setiap orang. Banyak dari serangan jantung yang berlangsung perlahan saat rasa sakitnya ringan atau tidak nyaman. Beberapa orang bahkan tidak memiliki gejala (ini disebut

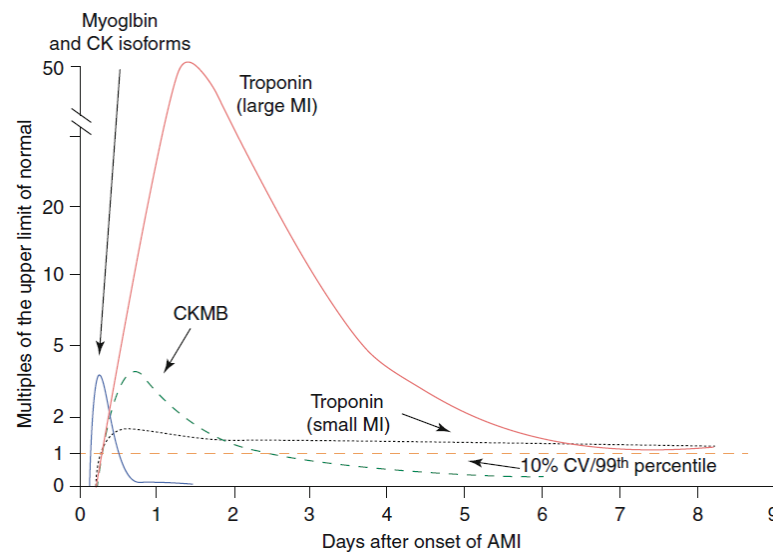
silent infarct) yang dialami kebanyakan oleh penderita diabetes dan usia lanjut (Yuniadi, 2017).

2.2.7 Pemeriksaan pada IMA

Pemeriksaan Laboratorium pada pasien IMA meliputi tes darah rutin, gula darah sewaktu, status elektrolit, tes fungsi ginjal, koagulasi darah dan panel lipid. Diagnosis IMA dapat ditegakkan dengan cara berikut: nyeri dada khas >20 menit, abnormalitas elektrokardiogram (EKG), adanya elevasi atau peningkatan *creatinine kinase myocardial band* (CKMB), troponin spesifik jantung (cTn)T, dan lain-lain (PERKI, 2018). Pasien didiagnosis IMA apabila memenuhi kombinasi kriteria meliputi: Adanya peningkatan dan/atau penurunan nilai biomarker jantung dengan minimal satu nilai diatas persentil 99 referensi batas atas, serta minimal memiliki kriteria berikut:

- ✓ Gejala iskemia
- ✓ Perubahan ST segmen-gelombang T (ST-T) baru atau diduga baru, atau *Left Bundle Branch Block* (LBBB) baru.
- ✓ Terbentuknya gelombang Q patologis pada EKG
- ✓ Bukti pencitraan adanya miokard nonviabel yang baru atau abnormalitas pergerakan dinding regional yang baru
- ✓ Identifikasi trombus intrakotroner dengan angiografi atau autopsi (Yuniadi, 2017).

Gambaran EKG yang dijumpai pada pasien IMA cukup beragam, yaitu normal, nondiagnostik, LBBB (*Left Bundle Branch Block*) baru atau persangkaan baru, elevasi segmen ST yang persisten (>20 menit) maupun tidak persisten, depresi segmen ST, inversi gelombang T. Pemeriksaan penunjang pada pasien STEMI adalah elektrokardiogram (EKG) 12 sadapan untuk mengetahui tanda-tanda elevasi segmen ST yang persisten pada 2 sadapan yang bersampingan. Pasien dengan gejala nyeri dada dengan atau tanpa iskemia diindikasikan untuk pemeriksaan EKG 12 sadapan segera (interpretasi maksimum 10 menit), serta untuk mendeteksi aritmia yang berpotensi mengancam nyawa (Collet *et al.*, 2021).



Gambar 2. 8 Waktu pelepasan biomarker jantung (Abdou *et al.*, 2015)

Biomarker pada gambar menunjukkan kelipatan batas (IMA) dari waktu ke waktu. Garis horizontal putus-putus menunjukkan *upper limit of normal* (ULN; didefinisikan sebagai persentil ke-99 dari populasi referensi normal tanpa nekrosis miokard; koefisien variasi pengujian harus $\leq 10\%$). Biomarker yang paling awal muncul adalah isoform mioglobin dan CK (kurva paling kiri). CK-MB (kurva putus-putus) naik ke puncak 2-5 kali ULN dan biasanya kembali ke kisaran normal dalam 2-3 hari setelah IMA. Troponin spesifik jantung menunjukkan ketinggian kecil di atas ULN pada infark STEMI. Kadar troponin mungkin tetap meningkat di atas ULN selama 7 hari atau lebih setelah IMA (Abdou *et al.*, 2015).

Troponin T merupakan protein jantung yang ditemukan pada otot rangka dengan fungsi untuk pengatur spesifik kontraktilitas miokard. Konsentrasi troponin T darah meningkat dalam 4 jam setelah kerusakan miokard dan bertahan selama 10-14 hari. Pengujian troponin T dapat diukur dengan *chemiluminescence* dan hasilnya dinyatakan secara kuantitatif dalam bentuk konsentrasi troponin T dalam ng/ml (Prasetyo, 2014). Troponin jantung merupakan biomarker yang lebih spesifik dan sensitif untuk mendeteksi *cardiomyocyte injury* dibandingkan dengan *Creatinine Kinase* (CK), CK-MB, dan Mioglobin (PERKI, 2018).

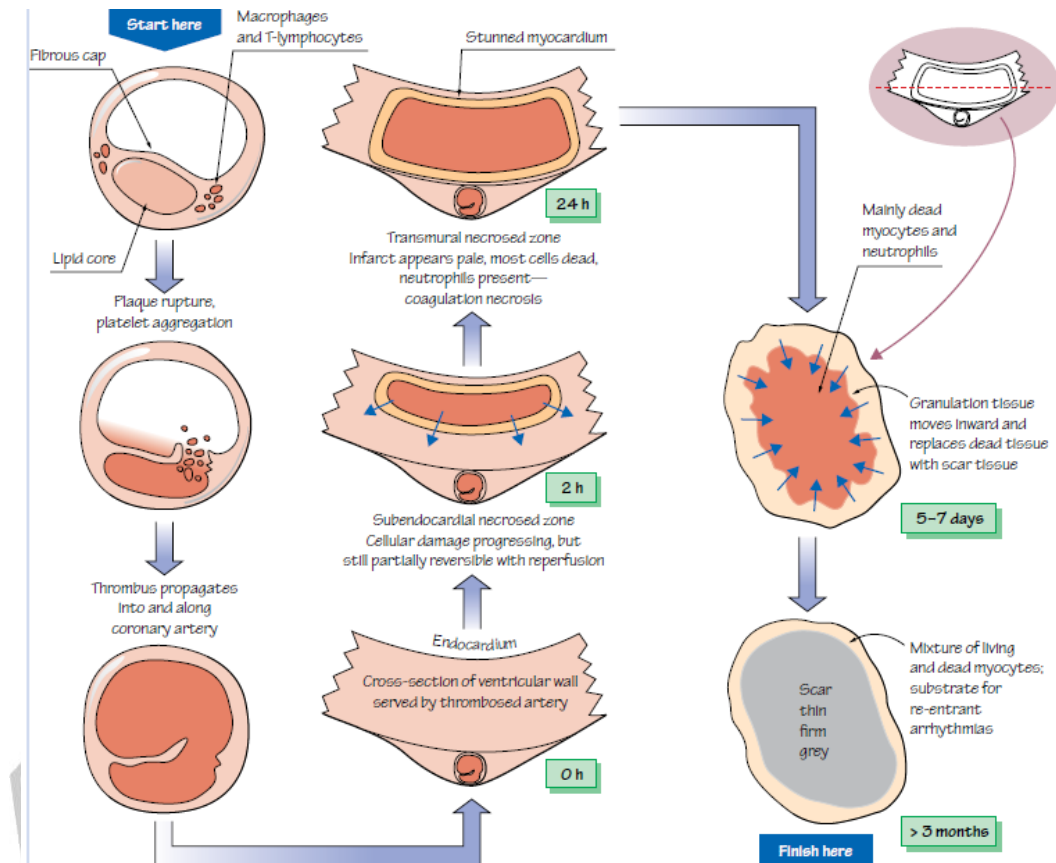
Enzim CKMB merupakan suatu isoenzim *Creatine Kinase* (CK) yang ditemukan di berbagai jaringan, termasuk otot jantung, dan $\pm 20\%$ di skeletal. Peningkatan aktivitas CKMB dapat menandakan adanya kerusakan miokard.

Enzim CKMB (normalnya <24 U/L) dicek menggunakan *serum starter enzymatic immunoassay* (Prasetyo, 2014). Jika hasil pemeriksaan enzim jantung terdapat peningkatan signifikan tanpa disertai gambaran elevasi segmen ST yang persisten pada EKG, sehingga didapatkan diagnosa infark miokard akut tanpa elevasi segmen ST (NSTEMI). Sedangkan pada angina pectoris tidak stabil, tidak terdapat peningkatan yang bermakna pada enzim jantung (PERKI, 2018).

2.2.8 Patofisiologi IMA

Infark miokard akut biasanya disebabkan oleh berkurangnya aliran darah di arteri koroner akibat aterosklerosis dan oklusi arteri oleh embolus atau trombus. Karena angina tidak stabil (UAP) dan IMA dianggap sebagai proses yang sama tetapi titik yang berbeda di sepanjang rangkaian, istilah sindrom koroner akut (SKA) dapat digunakan untuk diagnosis ini. Penyebab IMA yang lain termasuk vasospasme (penyempitan pembuluh darah koroner), penurunan suplai oksigen (contohnya, dari kehilangan darah akut, anemia atau tekanan darah rendah) serta peningkatan kebutuhan oksigen (Brunner, 2015).

Aliran darah ke jantung yang terganggu menyebabkan jantung berkompensasi berusaha memompa darah ke seluruh tubuh. Hal ini akan menyebabkan terjadi peningkatan kerja jantung yang dapat meningkatkan denyut jantung sehingga jantung akan berdebar/palpitasi. Setelah jantung berkompensasi dalam waktu lama akhirnya jantung tidak dapat memenuhi kebutuhan oksigen sendiri. Sehingga lama kelamaan jantung tidak dapat lagi berkompensasi dan menimbulkan kematian sel otot jantung yang menyebabkan terjadinya serangan jantung. Terjadinya kematian sel otot jantung mengakibatkan tidak adanya otot yang dapat berkontraksi untuk memompa darah ke seluruh tubuh sehingga jantung akan mengalami kontraktilitas. Jika terjadi kematian otot-otot jantung, jantung sendiri akan mengirinkan *pain signal* ke otak. Di otak akan mempersepsikan sebagai nyeri dada dan juga *referred pain* (nyeri alih). Kontraktilitas jantung yang berkurang dapat terjadi penumpukan darah di bagian kiri jantung. Apabila hal ini terjadi maka akan ada aliran balik ke paru yang menyebabkan peningkatan volume darah di paru. Jika ini terjadi maka dapat mengganggu proses pertukaran gas O₂-CO₂ sehingga menyebabkan sesak napas (Lilly, 2016).



Gambar 2. 9 Patofisiologi IMA (Aaronson, 2020)

Menurut gambar 2.9, tahap awal mulai pembentukan plak dimana plak tersebut yang terdapat makrofag dan sel T didalamnya mengeluarkan metalloprotease dan sitokin. Hal ini memiliki peran melemahkan selubung fibrosa sehingga plak lebih rentan terjadi *rupture* dan erosi. Plak kemudian pecah dan menyebabkan agregasi trombosit dan pembentukan trombus pada aliran darah. Dalam jangka panjang, terjadi iskemik yang menyebabkan area nekrosis pada dinding miokardium. Nekrosis mengalami perkembangan pada subendokardium (daerah paling rentan terjadi iskemik), setelah oklusi koroner terjadi $\pm 15-30$ menit. Dalam kondisi ini, zona nekrotik mungkin terbatas pada subendokardium, biasanya menyebabkan NSTEMI. Berkat bantuan reperfusi, area yang terjadi nekrosis masih dapat dipulihkan. Daerah nekrotik tumbuh ke luar menuju epikardium selama 3-6 jam berikutnya dan akhirnya mencakup seluruh dinding ventrikel. Setelah evolusi trombosis koroner dalam hitungan jam, hari juga minggu, area yang terkena infark akan menyebabkan perubahan yang progresif. Antara 4-12 jam terjadi kematian sel miokard, yang selanjutnya mulai mengalami

nekrosis koagulasi. Dalam 18 jam setelahnya, neutrofil memasuki infark dengan jumlah mencapai puncaknya setelah 5 hari dan kemudian menurun. Setelah 3-4 hari, jaringan granulasi muncul di tepi zona infark. Miokardium yang mengalami infark sangat lunak (4-7 hari) dan sangat rentan pecah. Setelah 2-3 bulan, infark membaik dan meninggalkan daerah dinding ventrikel yang tidak berkontraksi yang menipis, kencang dan berwarna abu-abu. Selama beberapa bulan, terjadi dilatasi progresif tidak hanya pada zona infark, tetapi juga pada miokardium yang sehat. Proses remodeling ventrikel ini disebabkan oleh peningkatan tegangan dinding akhir diastolik. Perluasan infark menyebabkan pasien berisiko mengalami gagal jantung kongestif, aritmia ventrikel dan pecahnya dinding bebas (Aaronson, 2020).

2.2.9 Komplikasi IMA

Sebagian besar kematian pada serangan jantung adalah akibat langsung dari perubahan patofisiologis yang terjadi akibat IMA. Banyak lagi pasien yang menderita komplikasi IMA. Pasien-pasien tersebut memerlukan penanganan segera akan kondisi mereka dan penatalaksanaan yang agresif untuk mencegah morbiditas dan mortalitas yang tidak perlu. Munculnya unit perawatan koroner dan terapi reperfusi dini telah secara substansial menurunkan angka kematian di rumah sakit dan telah meningkatkan hasil pada orang yang selamat dari fase akut IMA.

➤ Syok kardiogenik

Syok kardiogenik dapat didefinisikan sebagai kegagalan peredaran darah yang parah, terutama yang berasal dari jantung. Syok kardiogenik telah muncul sebagai penyebab paling umum dari penyakit jantung koroner. Meskipun ada kemajuan dalam terapi medis, syok kardiogenik masih menunjukkan prognosis yang buruk (kematian 80-90% dengan terapi farmakologis. Manifestasi kardinal syok kardiogenik adalah perfusi jaringan yang buruk. Hipotensi tanpa adanya perfusi jaringan yang buruk tidak boleh dianggap sebagai syok kardiogenik. Definisi klinis syok kardiogenik meliputi faktor-faktor berikut: (1) tekanan sistolik manset kurang dari 90 mm Hg dan tekanan intra-arteri kurang dari 80 mm Hg (atau 30 mm Hg kurang dari tingkat tekanan sistolik basal); (2)

vasokonstriksi perifer dengan ekstremitas dingin dan lembap; (3) aliran urin kurang dari 20 sampai 30 ml/jam; (4) perubahan status mental; dan (5) persistensi syok setelah koreksi aritmia dan gangguan ventilasi, keseimbangan asam-basa, dan elektrolit (Lavie, 1990).

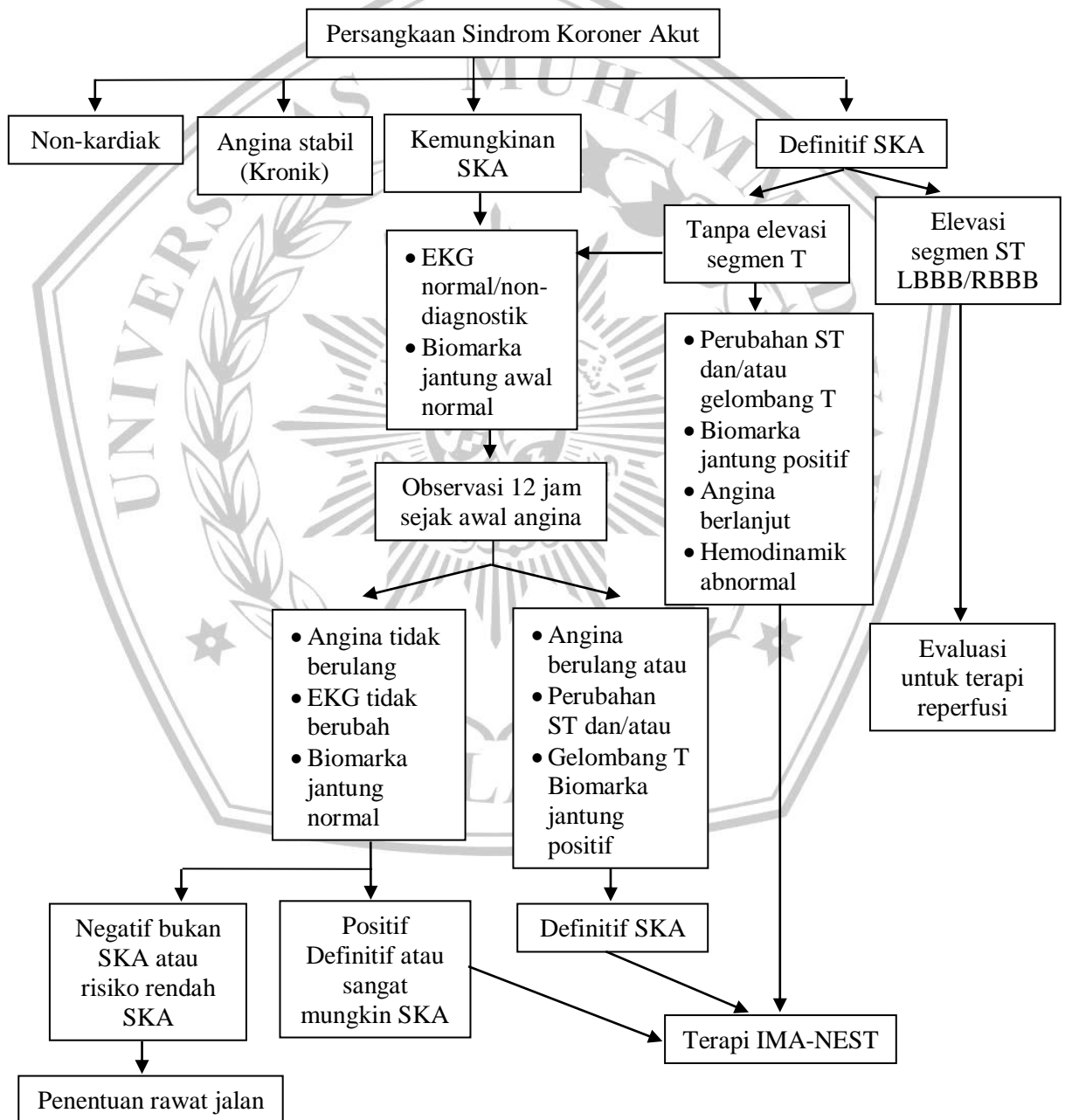
➤ **Ruptur Free Wall dan False Aneurysm**, ini adalah kejadian mendadak dan tak terduga pada IMA, terjadi pada 1 sampai 3% dari semua pasien dengan infark dan menyebabkan sekitar 10% dari semua infark kematian terkait. Sepertiga dari semua ruptur terjadi pada hari infark pertama, 50% dalam 4 hari setelah infark, dan 85 sampai 90% dalam 7 sampai 14 hari. Ruptur lebih sering terjadi pada pasien lanjut usia atau wanita dengan infark pertama, dan pada pasien dengan infark transmural (Laavie, 1990).

➤ **Angina pasca infark**

Komplikasi iskemik yang sering terjadi pada penderita IMA adalah angina pasca infark. Mekanisme patofisiologi terjadinya angina pasca infark miokard adalah ruptur plak aterosklerotik. Pasien IMA dengan angina pasca infark memiliki prognosis yang lebih buruk terhadap kematian mendadak dan infark kembali (Mullasari *et al.*, 2011).

2.2.10 Tata laksana Terapi IMA

Tujuan terapi jangka pendek termasuk pemulihan dini aliran darah arteri karena infark supaya mencegah perluasan infark atau oklusi total, mortalitas dan komplikasi lainnya, untuk mencegah reoklusi arteri koroner, meredakan ketidaknyamanan iskemik dada serta mengatasi segmen ST dan perubahan gelombang T pada EKG. Sedangkan untuk tujuan jangka panjang termasuk pengendalian faktor risiko kardiovaskular, pencegahan kejadian kardiovaskular tambahan serta peningkatan kualitas hidup (Schwinghammer *et al.*, 2021).

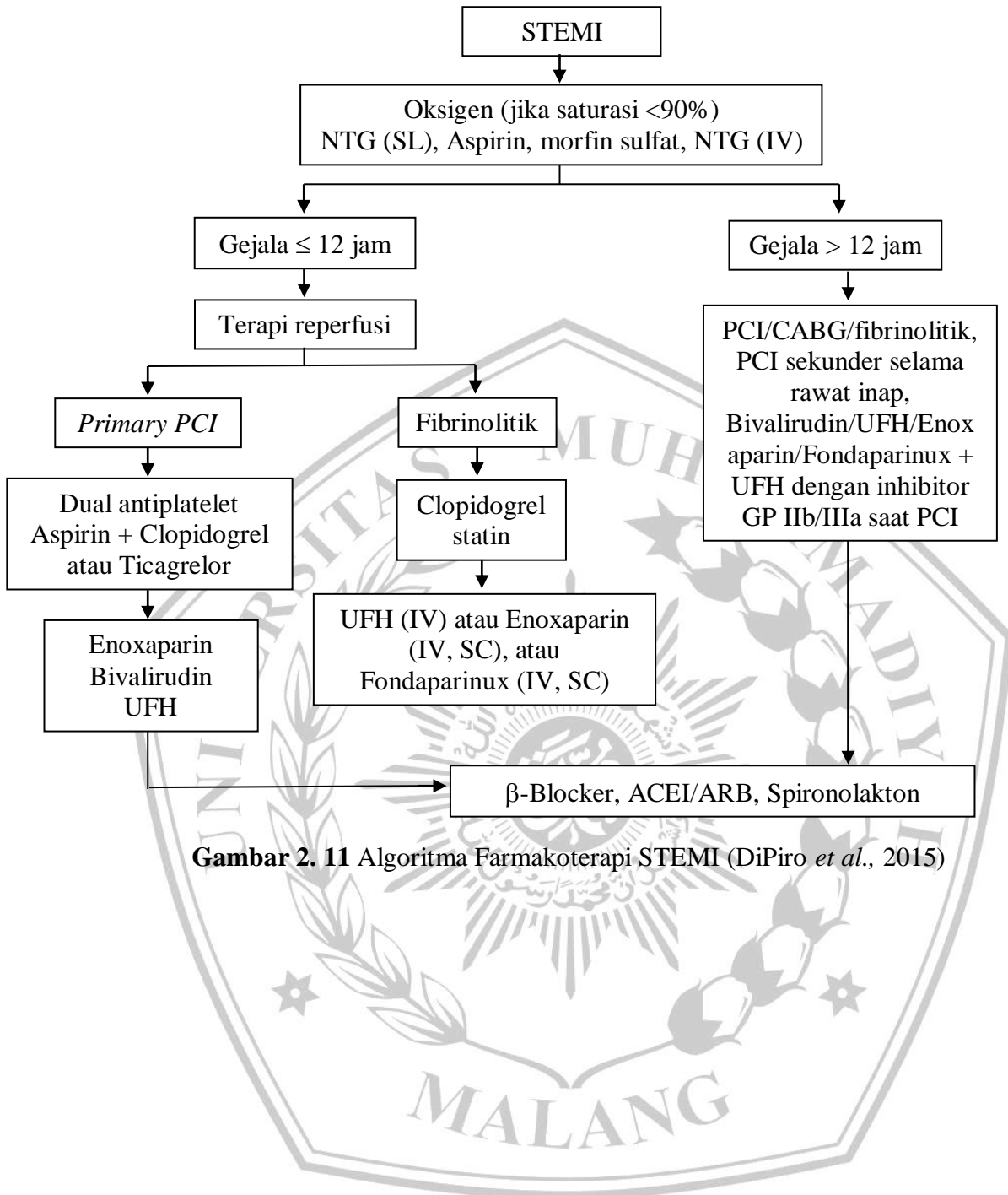


Gambar 2. 10 Algoritma Evaluasi dan Tata Laksana SKA (PERKI, 2018)

2.2.10.1 Terapi pada STEMI

Pada kondisi STEMI memerlukan tindakan revaskularisasi untuk mengembalikan aliran darah yang tersumbat dengan cepat. Hal ini dapat dilakukan secara terapi farmakologi dengan pemberian agen fibrinolitik atau secara mekanik menggunakan PCI. Terapi reperfusi diindikasikan pada semua pasien dengan gejala iskemia ≤ 12 jam dengan elevasi segmen ST persisten. Pasien yang telah mendapat diagnosis STEMI pada EKG harus segera menerima terapi reperfusi sebelum adanya hasil pemeriksaan biomarker jantung (Ibanez *et al.*, 2018).

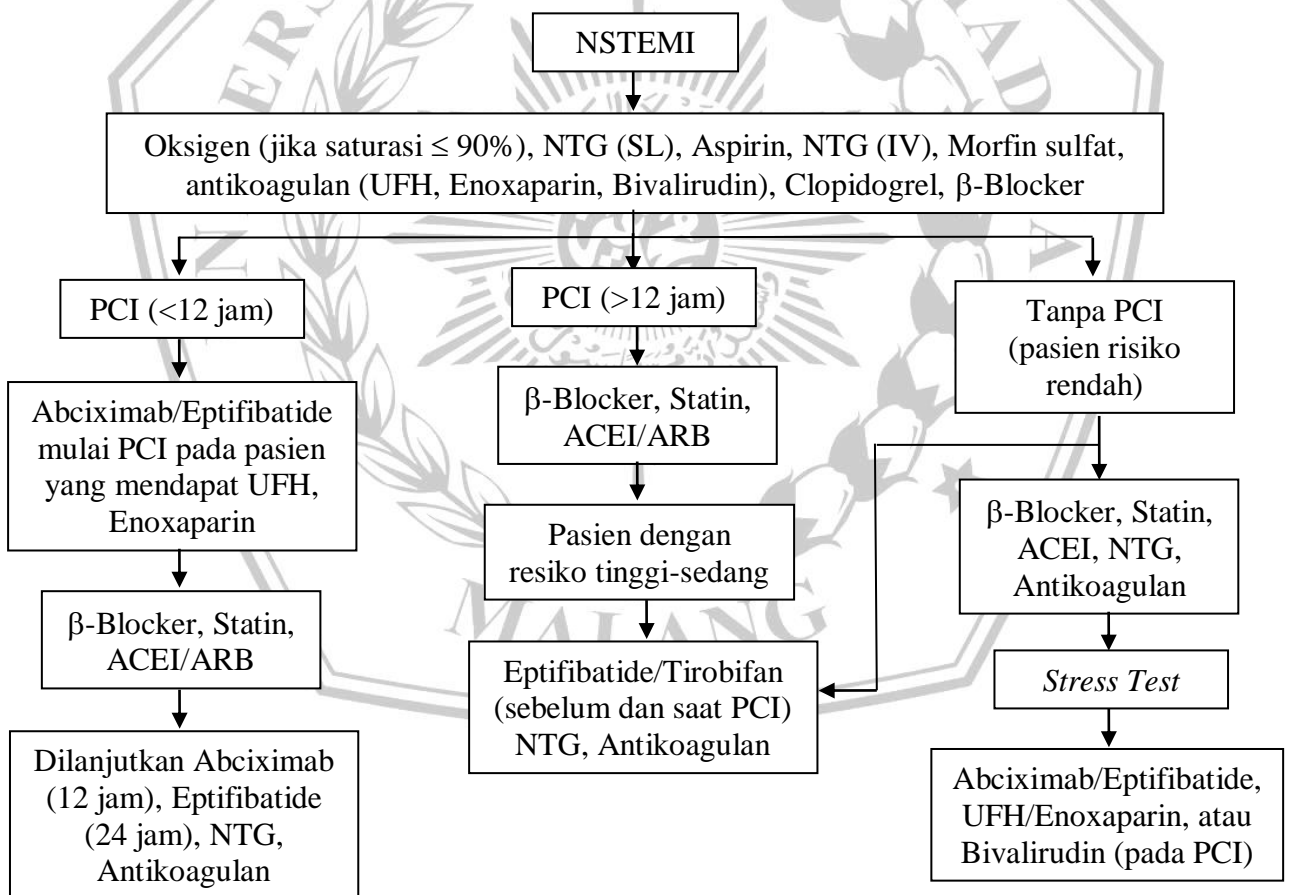
Selain terapi reperfusi, *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA) merekomendasikan bahwa pasien dengan STEMI tanpa kontraindikasi harus menerima di unit gawat darurat yaitu oksigen secara intranasal (jika saturasi oksigen rendah), nitroglicerine (NTG) secara sublingual, aspirin, inhibitor P2Y₁₂ platelet dan antikoagulan dengan bivalirudin, *Unfractional Heparin* (UFH) atau enoxaparin. Diberikan inhibitor GP IIb/IIIa dengan UFH digunakan pada pasien yang memperoleh PCI primer. Diberikan IV β -blocker dan IV NTG untuk pasien tertentu. Pemberian β -blocker (PO) dimulai hari pertama pada pasien tanpa syok kardiogenik. Diberikan morfin kepada pasien angina refraktori sebagai analgesik dan guna mengurangi *preload* diberi vasodilator. Diberikan *angiotensin-converting enzyme* (ACE) *inhibitor* dimulai saat 24 jam pada pasien IMA dinding anterior atau LVEF 40% atau kurang serta tidak ada kontraindikasi (DiPiro *et al.*, 2015).



Gambar 2. 11 Algoritma Farmakoterapi STEMI (DiPiro *et al.*, 2015)

2.2.10.2 Terapi NSTEMI

Tujuan pemberian terapi farmakologis adalah untuk menurunkan kebutuhan oksigen miokard (dengan mengurangi denyut jantung, tekanan darah, preload atau kontraktilitas miokard) atau meningkatkan pasokan oksigen miokard (dengan pemberian oksigen atau obat-obatan vasodilatasi koroner). Penatalaksanaan lanjutan pada NSTEMI adalah menentukan apakah perlu dilakukan strategi invasif atau konservatif (dengan penilaian stratifikasi risiko). Beberapa cara stratifikasi risiko yang digunakan meliputi TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*), GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*), CRUSADE (*Can Rapid Risk Stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines*). Skor CRUSADE digunakan untuk stratifikasi risiko terjadinya perdarahan untuk menentukan pilihan penggunaan antitrombotik (PERKI, 2018).



Gambar 2. 12 Algoritma Farmakoterapi NSTEMI (DiPiro et al., 2015)

2.2.10.3 Terapi Farmakologi

- Oksigen

Oksigen diberikan kepada pasien hipoksia dengan saturasi oksigen arteri di bawah 90%. Seluruh pasien STEMI yang tidak ada komplikasi semestinya selama 6 jam pertama menerima terapi oksigen. Oksigen harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik dan retensi karbon dioksida. Diberikan segera oksigen dengan tujuan untuk mengatasi dispnea serta dapat menurunkan risiko kematian karena gagal nafas (Steg *et al.*, 2012).

- Nitrat

Fungsi nitrat pada umumnya adalah menurunkan kerja jantung dan meningkatkan aliran darah pada arteri koroner. Nitrogliserin dengan dosis rendah dapat menyebabkan dilatasi vena, yang akan menurunkan *preload*. Sehingga kerja jantung tidak keras dan memompa darah ke seluruh tubuh dengan mudah. Sedangkan jika nitrogliserin diberikan dosis tinggi dapat menyebabkan dilatasi arteri, yang akan menurunkan *afterload*. Dengan ini darah akan mengalir secara leluasa dalam arteri koroner menuju otot-otot jantung (Kim *et al.*, 2022).

- Aspirin

Aspirin diberikan untuk mencegah terjadinya penggumpalan darah, utamanya jika terjadi aterosklerosis atau pembentukan plak. Plak ini jika terkikis dapat menyebabkan perdarahan yang nantinya akan terjadi proses inflamasi dan terbentuk gumpalan. Gumpalan ini dapat menutup pembuluh darah dan menyumbat aliran darah. Dan hal ini yang akan dicegah oleh aspirin agar tidak terbentuk penggumpalan darah yang dapat menyumbat aliran darah pada pembuluh arteri koroner (Reed *et al.*, 2017).

- *Inhibitor P2Y₁₂ Platelet*

Clopidogrel, prasugrel, dan ticagrelor memblokir subtype reseptor ADP (reseptor P2Y₁₂) pada trombosit, sehingga mencegah pengikatan ADP ke reseptor dan ekspresi selanjutnya dari reseptor platelet GP IIb/IIIa, sehingga akan mengurangi agregasi trombosit. Penghambat reseptor P2Y₁₂ selain aspirin direkomendasikan pada semua pasien dengan STEMI. Untuk pasien yang menjalani PCI primer, dapat digunakan clopidogrel, prasugrel, atau ticagrelor,

selain aspirin, untuk mencegah trombosis *stent* subakut dan kejadian kardiovaskular jangka panjang (DiPiro *et al.*, 2015).

- Antikoagulan

Trombin (Faktor IIa) merupakan mediator sentral pembentukan bekuan darah karena menginduksi aktivasi trombosit, konversi fibrinogen menjadi fibrin, dan aktivasi faktor XIII, yang menyebabkan ikatan silang fibrin dan stabilisasi bekuan darah. Antikoagulan diberikan dengan tujuan meningkatkan patensi arteri penyebab, mencegah reoklusi trombotik setelah reperfusi farmakologis atau mekanis, dan mengurangi komplikasi perdarahan. UFH atau bivalirudin lebih disukai untuk pasien yang menjalani PCI primer, sedangkan untuk fibrinolisis, UFH, enoxaparin, atau fondaparinux dapat digunakan (Abdou *et al.*, 2015).

- *Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitors*

Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitors memblokir jalur umum akhir agregasi trombosit, yaitu ikatan silang trombosit oleh jembatan fibrinogen antara reseptor GP IIb dan IIIa pada permukaan trombosit. Abciximab (IV atau pemberian intrakoronar), Eptifibatide, atau Tirofiban dapat diberikan pada pasien dengan STEMI yang menjalani PCI primer yang diobati dengan UFH. inhibitor GP IIb/IIIa tidak diberikan kepada pasien STEMI yang tidak akan menjalani PCI (DiPiro *et al.*, 2015).

- *Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors*

Penggunaan ACE inhibitor bertujuan untuk mengurangi remodeling dan mortalitas pada pasien pasca IMA dengan gangguan fungsi sistolik dengan atau tanpa gagal jantung klinis. Penggunaannya dibatasi pada pasien dengan karakteristik tersebut, meskipun pasien dengan faktor risiko penyakit jantung koroner atau penyakit arteri koroner. ACE inhibitor diindikasikan untuk penggunaan jangka panjang, kecuali terdapat kontraindikasi, pada pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri <40% pada pasien dengan DM, hipertensi, atau penyakit ginjal kronis (PERKI, 2015).

- *β -Blockers*

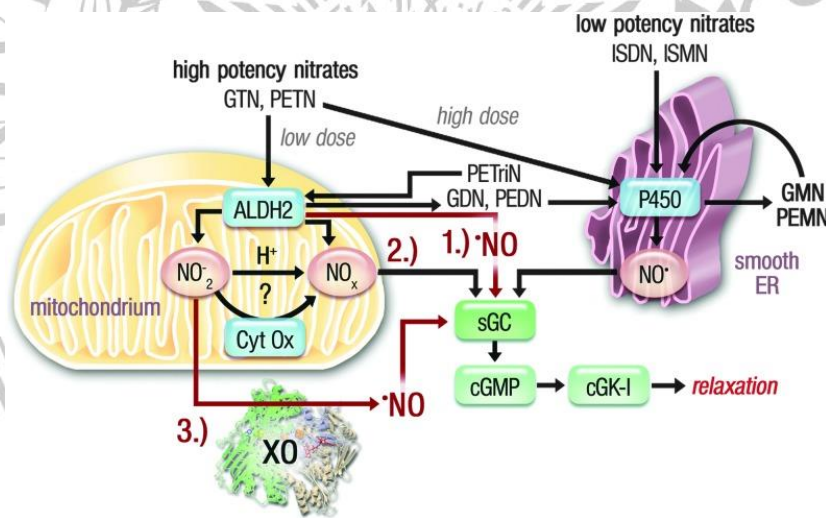
β -Blockers adalah golongan obat yang mempunyai efek konotropik juga *inotropic* dengan fungsi menurunkan curah jantung, menurunkan tekanan darah, mengurangi kebutuhan oksigen miokard, kontraktilitas, meningkatkan aliran

koroner akibat masa diastole yang memanjang serta resistansi vascular perifer (Montalescot *et al.*, 2013). Penggunaan B-blocker pada pasien NSTEMI digunakan dalam waktu 24 jam setelah masuk rumah sakit jika tidak terdapat kontraindikasi. β -Blockers tetap dilanjutkan tanpa batas pada pasien *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) < 40% dan minimal 3 tahun pada pasien dengan fungsi LV normal (Schwinghammer *et al.*, 2021).

- Statin

Pemberian statin bertujuan untuk menurunkan kadar kolesterol LDL hingga kadar <70 mg/dL, sementara itu pada penderita penyakit kardiovaskular dapat mengurangi morbiditas serta mortalitas jangka panjang (PERKI, 2015). Terapi statin pada pasien STEMI maupun NSTEMI dengan memperoleh atorvastatin, simvastatin, pravastatin, dan fluvastatin diperoleh data yang masih kontroversial mengenai dosis dan lama terapi (Koda Kimble *et al.*, 2023).

2.3 Tinjauan Vasodilator Nitrat pada IMA



Gambar 2.13 Jalur Bioaktivasi Nitrat Organik (Daiber & Munzel, 2015)

Jalur bioaktivasi pada nitrat organik terbagi menjadi jalur potensi rendah dan potensi tinggi untuk menghasilkan NO, tergantung pada tempat aksi dan konsentrasi nitrat organik. Ini bertindak sebagai *prodrug* karena nitrat oksida bentuk aktif senyawa donor NO. Jenis nitrat klasik termasuk nitrat dengan struktur kimia sederhana, seperti gliserin trinitrat (GTN), pentaeritritil tetranitrat (PETN), isosorbid dinitrat (ISDN), isosorbid mononitrat (ISMN). Dalam dosis rendah, isoform enzim aldehid dehidrogenasi mitokondrial (ALDH-2 atau m-ALDH)

membantu bioaktivasi NTG. Senyawa nitrat berpotensi rendah seperti isosorbid dinitrat (ISDN) dan isosorbid mononitrat tidak diaktifkan oleh ALDH-2, tetapi oleh CYPs. Gugus hidrokarbon atau gula dengan ikatan ester pada gugus fungsi nitrooksi (R-ONO) adalah satu-satunya komponen dari kelompok nitrat klasik. Sebagai hasil dari efek vasodilatasi, senyawa nitrat organik dengan berbagai struktur memiliki profil terapeutik yang berbeda (Reuben, 2020).

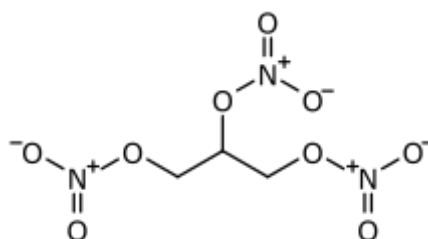
Pada rentang dosis terapeutik, nitrovasodilator bekerja khususnya untuk melebarkan vena, sehingga mengurangi tekanan vena sentral (*preload*) dan sebagai konsekuensinya volume diastolik akhir ventrikel. Sehingga akibatnya menurunkan kontraksi miokard, tekanan dinding dan kebutuhan O₂. Beberapa dilatasi arteri juga terjadi, sehingga mengurangi resistensi perifer total (*afterload*). Hal ini memungkinkan ventrikel kiri mempertahankan curah jantung dengan pengeluaran energi yang lebih sedikit, sehingga menurunkan kebutuhan O₂ (Aaronson, 2020).

Tabel II. 1 Perbedaan Obat Golongan Vasodilator Nitrat

Obat	Rute	Onset of action	Duration of action	Waktu paruh	Dosis	BA
NTG	sl	1-3 menit	30-60 menit	1-4 menit	0,3-0,6 mg	40%
	spray	1-3 menit			0,4-0,8 mg	
	bukal	30-60 menit	3-5 jam			
	iv	1-2 menit	3-5 menit		5-200 mcg/menit	
ISDN	sl	2-5 menit	1-2 jam	40 menit	2,5-15 mg	60%
	po	<60 menit	4-6 jam		15-80 mg/hari 2-3x	
	iv	1 menit			1,25-5 mg/jam	
ISMN	po	3-4 menit	8-10 jam	4 jam	2x20 mg/hari	5%
	lepas lambat	30-60 menit			120-250 mg/hari	hampir 100%

2.3.1 Tinjauan tentang Nitroglicerine

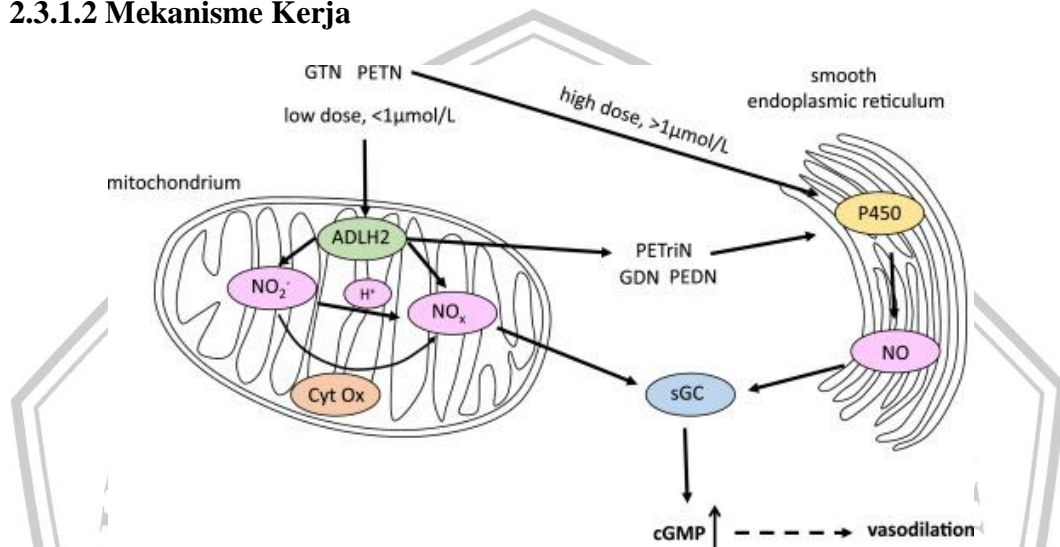
2.3.1.1 Struktur Kimia



Gambar 2. 14 Struktur kimia Nitroglicerine (PubChem, 2021)

Nitrogliserin memiliki nama lain yaitu *Glyceryl trinitrate*, *Propane-1,2,3-triol trinitrate*, *trinitrin*. Rumus molekul dari nitrogliserin adalah $C_3H_5(NO_3)_3$. *Glyceryl trinitrate* adalah nitrovasodilator yang digunakan dalam penatalaksanaan angina pectoris, gagal jantung dan infark miokard. Indikasi lain termasuk menginduksi hipotensi dan mengontrol hipertensi selama pembedahan (Sweetman *et al.*, 2009).

2.3.1.2 Mekanisme Kerja



Gambar 2. 15 Mekanisme Kerja Nitrogliserin (Groh *et al.*, 2005)

Pada dosis rendah yang relevan secara klinis, bioaktivasi nitrat potensial tinggi seperti nitrogliserin oleh ALDH-2 mitokondria. Sedangkan jika terpapar NTG dengan dosis yang tinggi, sitokrom P450s (CYPS) cenderung menjadi kandidat enzim pembentuk NO dalam jaringan vaskular. Nitrat organik diubah menjadi nitrit dan metabolit denitrasi (PETriN, GDN, PEDN) melalui aktivitas reduktase. Tiga mekanisme umum yang diusulkan untuk pembentukan spesies NO_x (S-nitrosothiol, kompleks nitrosil-iron, atau oksida nitrat asli) terbentuk melalui reduksi nitrit (NO₂) melalui disproporsionasi asam dalam ruang antar membran atau reduksi oleh *cytochrome c oxidase*. Mekanisme ini meliputi (1) pembentukan oksida nitrat secara langsung sebagai reaksi terhadap ALDH-2, dan (2) pelepasan nitrit dari mitokondria, yang dapat direduksi oleh xantin oksidase di sitoplasma untuk akhirnya membentuk mekanisme ke-(3) yaitu NO. Aktivasi *guanylyl cyclase* (sGC) menyebabkan peningkatan bioavailabilitas *cyclic guanosin-3-5'-monophosphate* (cGMP) dan aktivasi cGMP-dependent protein

kinase-I (cGK-I). Relaksasi di bagian hilir proses ini memerlukan mekanisme yang bergantung pada Ca^{2+} dan/atau tidak bergantung. cGK-I menghambat *inositol-1,4,5-trisfosfat* (IP_3) (pelepasan kalsium yang dimediasi oleh IP_3 *receptor-associated cGMP kinase substrate* (IRAG) dan mengaktifkan *big calcium-activated potassium channel* (BK_{Ca}) melalui fosforilasi, menyebabkan hiperpolarisasi dan berkurangnya kalsium sehingga terjadi vasodilatasi (Munzel & Daiber, 2015).

2.3.1.3 Farmakokinetika dan Farmakodinamika

- Farmakokinetika

Nitrogliserin cepat diabsorpsi dari mukosa mulut dan dari saluran pencernaan serta melalui kulit. Bioavailabilitas kurang dari 100% jika diberikan melalui salah satu rute ini karena klirens persistemik. Bioavailabilitas selanjutnya berkurang setelah penggunaan peroral karena *first pass effect* pada hati. Efek terapeutik muncul 1-3 menit setelah penggunaan tablet sublingual, *spray* sublingual, atau tablet bukal dalam waktu 30-60 menit setelah mengoleskan salep atau *transdermal patches* serta dalam 1-2 menit setelah dosis intravena (Sweetman *et al.*, 2009).

Duration of action sekitar 30-60 menit dengan tablet sublingual atau *spray* dan 3-5 jam dengan tablet bukal lepas-modifikasi. *Transdermal patches* didesain untuk melepaskan sejumlah obat yang dinyatakan selama 24 jam, sementara efek terapeutik setelah pengaplikasian salep nitrogliserin 2% bertahan hingga 8 jam. *Duration of action* setelah dosis intravena adalah sekitar 3- 5 menit (Sweetman *et al.*, 2009).

Nitrogliserin didistribusikan secara luas dengan volume distribusi induk yang besar. Ini diambil dari sel otot polos pembuluh darah dan gugus nitrat dipecah menjadi nitrit anorganik dan kemudian menjadi oksida nitrat. Reaksi ini membutuhkan adanya sistein atau tiol lainnya. Nitrogliserin juga mengalami hidrolisis dalam plasma dan dengan cepat dimetabolisme di hati oleh reduktase glutathione-organik nitrat menjadi dinitrat dan mononitrat (Sweetman *et al.*, 2009).

- Farmakodinamika

Nitrogliserin menyebabkan relaksasi otot polos di pembuluh darah sehingga menyebabkan pelebaran pembuluh darah arteri dan vena. Ini meningkatkan aliran darah ke miokardium dan mengurangi *preload* dan *afterload* jantung, mengurangi tekanan dinding miokard dan memperbaiki gejala angina. Nitrogliserin juga mengurangi spasme arteri koroner, menurunkan resistensi vaskular sistemik serta tekanan darah sistolik dan diastolik. Seperti nitrat organik lainnya, pemberian nitrogliserin yang berulang dan berkepanjangan dapat menyebabkan perkembangan toleransi atau desensitisasi otot polos pembuluh darah menjadi vasorelaksasi yang diinduksi nitrogliserin lebih lanjut. Hilangnya kemanjuran ini mungkin terkait dengan penghambatan *aldehida dehidrogenase* mitokondria, yang merupakan enzim penting yang terlibat dalam bioaktivasi nitrogliserin. Toleransi nitrogliserin dapat disertai dengan efek pro-oksidan, disfungsi endotel, dan peningkatan kepekaan terhadap vasokonstriktor (PubChem, 2023).

2.3.1.4 Farmasetika

Bioavailabilitas nitrogliserin berkurang setelah penggunaan peroral karena *first pass effect* pada hati. Efektivitas nitrogliserin juga berkurang dimana nitrat organik diabsorpsi ke dalam sirkulasi portal kemudian dengan cepat dan seluruhnya terdegradasi oleh enzim hati sebelum mencapai sirkulasi sistemik. Sehingga untuk mencapai efek nitrogliserin yang berkepanjangan, dibuatlah butiran nitrogliserin dengan disintegrasi jangka waktu dalam bentuk tablet *sustained release*. Hal ini untuk memberikan pelepasan dosis terapeutik yang terkontrol dalam jangka waktu yang lama (Davidov & Oczek, 2017).

2.3.1.5 Dosis

- Dosis untuk IMA secara iv pada dewasa: dosis awal 15-20 mcg/menit dengan infus lambat, perlahan ditingkatkan bertahap dengan penambahan 10-15 mcg/menit hingga respon tercapai.
- Terapi pada serangan akut dewasa: tablet 300-600 mcg secara sublingual dosis dapat diulang tiap 5 menit dengan maksimal 3 dosis.

- Terapi pada serangan akut dewasa: spray (400 mcg/spray) 1-2 semprotan di bawah lidah, dosis dapat diulang tiap 5 menit bila perlu dengan maksimal 3 dosis (MIMS, 2023).

2.3.1.6 Indikasi

Pengobatan angina akut (SL, translingual, IV, transmucosal); profilaksis angina (SL, transmucosal, translingual, *sustained release*, transdermal, topikal); kontrol tekanan darah pada hipertensi perioperatif atau intraoperatif (IV). Gagal jantung terkait dengan IMA (IV). Penggunaan *unlabeled*: Mengurangi beban kerja jantung pada pasien dengan IMA dan gagal jantung refraktori (SL, topikal, oral, IV), pengobatan tambahan penyakit *Raynaud* (topikal); pengobatan krisis hipertensi (IV) (A to Z Drug Facts, 2003).

Nitrogliserin tablet sublingual sering diresepkan untuk penggunaan rawat jalan sebagai profilaksis nyeri dada angina sebelum kejadian yang dapat memicu gejala angina. NTG (IV) paling umum diberikan di ruang gawat darurat dan unit perawatan intensif dalam bentuk dekstrosa 5% dalam bentuk tetes dan diindikasikan ketika nitrogliserin (SL) gagal meredakan gejala atau jika diperlukan pereda gejala yang cepat dan berkelanjutan. Nitrogliserin intravena sering digunakan untuk sindrom koroner akut serta hipertensi *emergency* (Kyle *et al.*, 2023).

2.3.1.7 Bentuk Sediaan

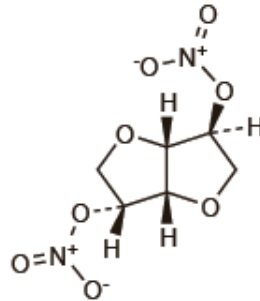
Sesuai jenis obat yang tercantum pada literatur MIMS Indonesia Edisi 2023 dan ISO Volume 53, obat nitrogliserin memiliki beberapa nama yang berbeda di Indonesia. Nama merk dagang, bentuk sediaan serta kekuatan nitrogliserin yang terdaftar sebagai berikut:

Tabel II. 2 Nama dan bentuk sediaan nitrogliserin di Indonesia

Merk dagang	Bentuk sediaan	Kekuatan	Tersedia di RS
Glyceryl trinitrate DBL	Injeksi	50 mg/10 ml	
Nitral	Tablet sublingual	0,5 mg	
Nitrokaf Retard	Tablet Peroral	2,5 mg	√
Nitrokaf Retard Forte	Tablet Peroral	5 mg	√
NTG	Injeksi	1 mg/ml	√

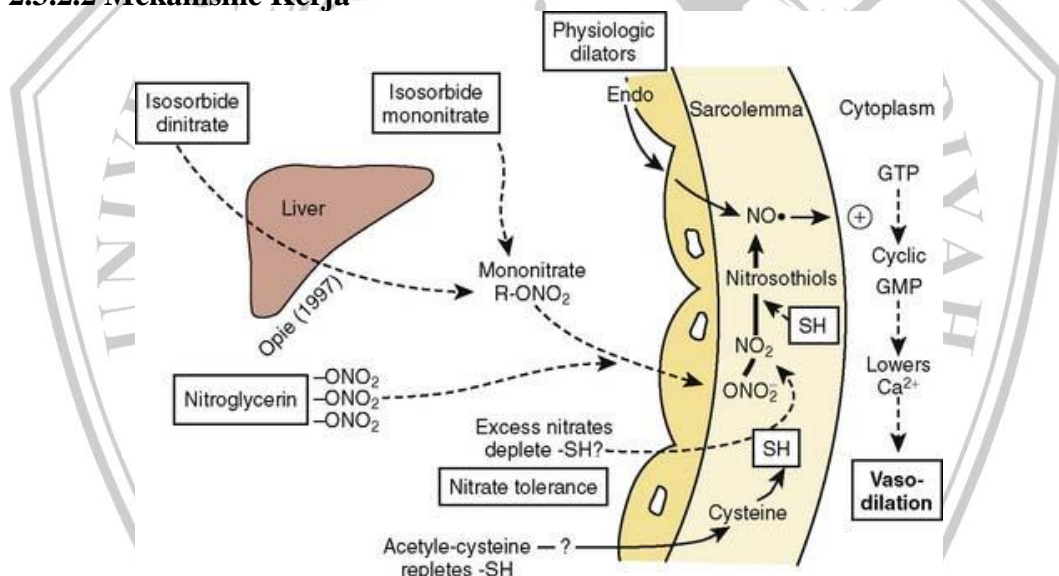
2.3.2 Tinjauan tentang Isosorbide Dinitrate (ISDN)

2.3.2.1 Struktur Kimia



Gambar 2. 16 Struktur Kimia ISDN (Sweetman *et al.*, 2009)

2.3.2.2 Mekanisme Kerja



Gambar 2. 17 Mekanisme Kerja ISDN dan ISMN (Roger *et al.*, 2015)

Isosorbide dinitrate (ISDN) mengalami denitrifikasi melalui mekanisme yang tidak dipengaruhi oleh penghambatan ALDH-2 melainkan P450s. ISDN akan terurai menjadi ISMN, yang kemudian menjadi isosorbid sambil melepaskan NO. NO mengaktifkan isoform *guanylyl cyclase* (sGC) menyebabkan peningkatan bioavailabilitas *cyclic guanosin-3-5'-monophosphate* (cGMP) dan aktivasi cGMP-dependent protein kinase-I (cGK-I) menyebabkan hiperpolarisasi dan berkurangnya kalsium sehingga terjadi vasodilatasi (Munzel & Daiber, 2015).

2.3.2.3 Farmakokinetika dan Farmakodinamika

- Farmakokinetika

Isosorbide dinitrate mudah diabsorpsi ketika diberikan secara oral tetapi karena *first pass metabolism* yang ekstensif di hati dan pembersihan pra-sistemik, bioavailabilitasnya menjadi berkurang. Setelah dosis sublingual, efek anti angina terlihat dalam waktu 2-5 menit dan bertahan selama sekitar 1-2 jam. Setelah dosis oral dengan tablet konvensional, aktivitas anti-angina hadir dalam waktu kurang dari 1 jam dan berlangsung selama 4-6 jam. Isosorbide dinitrate didistribusikan secara luas dengan volume distribusi yang besar. Ini diambil dari sel otot polos pembuluh darah dan kelompok nitrat dipecah menjadi nitrit organik dan kemudian menjadi oksida nitrat. Hal ini juga dengan cepat dimetabolisme di hati menjadi metabolit aktif utama *isosorbide 2-mononitrate* dan *isosorbide 5-mononitrate* (Sweetman *et al.*, 2009).

Setelah dosis sublingual, isosorbid dinitrat memiliki waktu paruh plasma 45-60 menit. Waktu paruh plasma 20 menit (iv) dan 4 jam (peroral). Selama penggunaan jangka panjang, waktu paruh meningkat karena akumulasi metabolit isosorbid 5-mononitrat yang mengurangi ekstraksi isosorbid dinitrat hepatic. Kedua metabolit primer memiliki waktu paruh lebih lama dari senyawa induknya (Sweetman *et al.*, 2009).

- Farmakodinamika

Isosorbide Dinitrate adalah nitrat organik oral dengan efek sedang hingga kerja panjang digunakan untuk meredakan dan mencegah angina pektoris. Isosorbide dinitrate bekerja dengan melemaskan otot polos pembuluh darah dan mendilatasi arteri dan vena perifer. Dilatasi vena menyebabkan pengumpulan darah perifer dan menurunkan aliran balik vena menuju jantung, sehingga menurunkan tekanan diastolik ventrikel kiri dan tekanan kapiler *pulmonary (preload)*. Sedangkan relaksasi arteriol mampu mengurangi resistensi vaskular sistemik, tekanan arteri sistolik, dan tekanan arteri mean (PubChem, 2023).

2.3.2.4 Dosis

- Dosis secara sublingual 2,5-15 mg. Dosis umum sublingual : 5 mg/kali dapat diulang hingga 3 kali.
- Dosis secara oral 15-80 mg/hari dibagi 2-3 dosis

- Dosis secara intravena 1,25-5 mg/jam (PERKI, 2018)

2.3.2.5 Indikasi

Isosorbide dinitrate atau mononitrate digunakan untuk meredakan angina pektoris akut, untuk penatalaksanaan profilaksis dalam situasi yang cenderung memicu serangan angina, dan untuk penatalaksanaan profilaksis angina pektoris jangka panjang. Agen penghambat β -Adrenergik umumnya dianggap sebagai obat antiangina awal pilihan dalam manajemen profilaksis jangka panjang angina stabil kronis dengan atau tanpa IMA sebelumnya untuk mengurangi gejala dan untuk mencegah IMA dan/atau kematian. Isosorbide dinitrate (dalam kombinasi dengan glikosida jantung dan diuretik atau dengan hydralazine) efektif untuk pengobatan gagal jantung. Isosorbide dinitrate telah digunakan secara efektif untuk difusi spasme esofagus tanpa refluks gastroesofagus untuk menghilangkan rasa sakit, disfagia dan spasme (AHFS, 2011).

2.3.2.6 Bentuk Sediaan

Sesuai jenis obat yang tercantum pada literatur MIMS Indonesia Edisi 2023 dan ISO Volume 53, obat isosorbide dinitrate memiliki beberapa nama yang berbeda di Indonesia. Nama obat dan bentuk sediaan isosorbide dinitrate yang terdaftar sebagai berikut:

Tabel II. 3 Nama dan bentuk sediaan isosorbide dinitrate di Indonesia

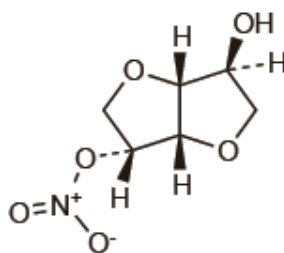
Merk dagang	Bentuk Sediaan	Kekuatan	Tersedia di RS
Cedocard	Tablet Peroral	5 mg, 10 mg	
	IV	1 mg/ml	
Cedocard-20	Tablet Peroral	20 mg	
Cedocard Retard	Tablet lepas lambat	20 mg	
Farsorbid	Tablet sublingual	5 mg, 10 mg	√
	Injeksi	10 mg/10 ml	√
Isoket	Tablet sublingual	5 mg, 10 mg	
	IV	10 ml/0,1% infus	
	Spray	15 ml	
Isonat	Tablet sublingual	5 mg	
Isorbid	Tablet sublingual	5 mg	

Lanjutan dari halaman 37

Merk dagang	Bentuk Sediaan	Kekuatan	Tersedia di RS
	Injeksi	10 mg/10 ml	
Isosorbide dinitrate	Tablet sublingual	5 mg, 10 mg	√
Nosorbid	Injeksi	1 mg/ml	
Vascardin	Tablet Peroral	5 mg, 10 mg	

2.3.3 Tinjauan tentang Isosorbide Mononitrate (ISMN)

2.3.3.1 Struktur Kimia



Gambar 2. 18 Struktur Kimia Isosorbide Mononitrate

(Sweetman *et al.*, 2009)

Isosorbide-5-mononitrate adalah padatan kristal. Ini sangat mudah terbakar dan mungkin beracun jika tertelan. Isosorbide mononitrate adalah nitrat organik dengan sifat vasodilatasi. Isosorbide Mononitrate adalah agen anti-angina yang bekerja dengan mengendurkan otot polos arteri dan vena, tetapi terutama vena untuk mengurangi *preload* jantung. Isosorbide mononitrate adalah metabolit aktif (isosorbide dinitrate) (PubChem, 2023).

2.2.3.2 Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja dari isosorbide mononitrate konsepnya sama dengan mekanisme pada isosorbide dinitrate pada gambar 2.17. Pada dasarnya ISMN merupakan metabolit aktif dari ISDN yang mana ISMN akan melepaskan NO. NO mengaktifkan isoform *guanylyl cyclase* (sGC) menyebabkan peningkatan bioavailabilitas *cyclic guanosin-3-5'-monophosphate* (cGMP) dan aktivasi cGMP-dependent protein kinase-I (cGK-I) menyebabkan hiperpolarisasi dan berkurangnya kalsium sehingga terjadi vasodilatasi (Munzel & Daiber, 2015).

2.2.3.3 Farmakokinetika dan Farmakodinamika

- Farmakokinetika

Isosorbide mononitrate mudah diabsorpsi dari saluran pencernaan. Setelah dosis oral tablet konvensional, kadar plasma puncak dicapai dalam 30 menit sampai 1 jam, *onset of action* terjadi dalam 20 menit dan berlangsung sekitar 8-10 jam. Berbeda dengan isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat tidak mengalami *first pass effect* di hati dan bioavailabilitas hampir 100%. Isosorbide mononitrate didistribusikan secara luas dengan volume distribusi yang besar. Isosorbide mononitrate diambil oleh sel otot polos pembuluh darah dan gugus nitrat dipecah menjadi nitrit anorganik dan kemudian menjadi oksida nitrat. Isosorbide mononitrate dimetabolisme menjadi metabolit tidak aktif, termasuk isosorbid glucuronide. Hanya sekitar 2% dari isosorbide mononitrate diekskresikan tidak berubah dalam urin. Waktu paruh eliminasi sekitar 4-5 jam (Sweetman *et al.*, 2009).

- Farmakodinamik

Efek dari isosorbide mononitrate adalah penurunan oksigen jantung, redistribusi aliran koroner menuju daerah iskemik melalui kolateral, dan meredakan kejang koroner (Rang, 2012). Nitrat oksida juga dapat meningkatkan laju relaksasi otot jantung, yang merupakan efek di luar otot polos pembuluh darah. Aktivitas anti angina dari isosorbide mononitrate diamati sekitar 1 jam setelah pemberian dosis, dan efek puncak dicapai dari 14 jam setelah pemberian dosis durasi tindakan anti angina minimal 12 jam diamati dengan rejimen dosis asimetris (Sweetman *et al.*, 2009).

2.3.3.4 Dosis

Dosis oral biasa adalah 20 mg dua atau tiga kali sehari. Meskipun dosis mulai dari 20 sampai 120 mg setiap hari telah diberikan. Sediaan oral lepas-modifikasi telah dikembangkan untuk digunakan pada angina (Sweetman *et al.*, 2009).

2.3.3.5 Indikasi

Isosorbide mononitrate adalah metabolit aktif dari vasodilator isosorbide dinitrate yang digunakan dalam penatalaksanaan jangka panjang angina pektoris dan gagal jantung. Selain itu, juga telah digunakan pada infark miokard (Sweetman *et al.*, 2009).

2.3.3.6 Bentuk Sediaan

Sesuai jenis obat yang tercantum pada literatur MIMS Indonesia Edisi 2023 dan ISO Volume 53, obat isosorbide mononitrate memiliki beberapa nama yang berbeda di Indonesia. Nama merk dagang, bentuk sediaan serta kekuatan isosorbide mononitrate yang terdaftar sebagai berikut:

Tabel II. 4 Nama dan bentuk sediaan isosorbide mononitrate di Indonesia

Merk dagang	Bentuk Sediaan	Kekuatan
Cardismo	Tablet Peroral	20 mg
Cardismo XR	Tablet lepas lambat	60 mg
Imdur	Tablet lepas lambat	60 mg
Imocard	Tablet lepas lambat	60 mg
Isomonit 60 SR	Tablet lepas lambat	60 mg
Monecto-20	Tablet Peroral	20 mg

2.4 Penelitian Penunjang

Nitrat memiliki efek yang menyebabkan vasodilatasi perifer, terutama di vena, dengan aksi pada otot polos vaskular yang melibatkan pembentukan *nitric oxide* (NO) dan *intracellular cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) intraseluler. Pengumpulan darah yang dihasilkan dalam pembuluh kapasitansi (vena) mengurangi aliran balik vena dan volume ventrikel akhir diastolik menurun. Pengurangan distensi dinding jantung menurunkan kebutuhan oksigen dan nyeri dengan cepat hilang (Neal, 2012).

Menurut penelitian dari (Holt et al., 2019) diketahui vasodilator nitrat (termasuk NTG, ISDN, ISMN) aman dalam pengobatan penyakit jantung dan dapat memberikan manfaat klinis jangka pendek, yaitu meredakan gejala. Sedangkan vasodilator nitrat yang lebih tua yaitu sodium nitroprusside digunakan pada <1% kasus gagal jantung akut. *Outcome* terapinya memberikan pengurangan *preload* dan *afterload*, serta pelebaran pembuluh darah paru. Mirip dengan nitrogliserin, bukti yang mendukung SNP sebagian besar didasarkan pada studi yang lebih kecil atau analisis retrospektif.

Nitrogliserin sebagai vasodilator nitrat yang diindikasikan untuk infark miokard akut didapatkan terdapat pengurangan ganda pada *preload* dan *afterload*, terutama terhadap arteri koroner, menunjukkan pengurangan selama masa

iskemik. Nitrogliserin memiliki efek vasodilatasi yang berasal dari pelepasan oksida nitrat (NO) dengan venodilatasi pada dosis yang lebih rendah dan arteriodilatasi pada dosis yang lebih tinggi yang masing-masing menghasilkan pengurangan *preload* dan *afterload*. Efek ini terutama pada pembuluh darah koroner yang meningkatkan perfusi jantung, membuatnya ideal untuk pengobatan angina dari sindrom koroner akut dan hipertensi emergensi seperti gagal jantung akut, edema paru dan diseksi aorta (Twiner, 2022).

Efek positif dari nitrogliserin timbul dari kemampuannya untuk meningkatkan vasodilatasi sehingga meningkatkan aliran darah. Namun, menurut penelitian oleh (Ferreira *et al.*, 2012) pemberian nitrogliserin berkelanjutan akan menyebabkan toleransi dan berhubungan dengan efek prooksidan, disfungsi endotel dan peningkatan sensitivitas terhadap penyempitan vasokonstriksi. Selain efeknya pada pembuluh darah, dampak negatif ditemukan pada kardiomyosit setelah terjadi iskemia, sehingga mengakibatkan peningkatan ukuran infark. Pemberian nitrogliserin terus menerus harus dihindari, tidak hanya karena manfaatnya telah habis, tetapi yang lebih penting dapat menurunkan aktivitas ALDH2 yang memperburuk kerusakan terkait iskemia.

Karena adanya risiko tolerabilitas cukup signifikan dan sebanding dengan durasi paparan nitrat kerja lama. Maka salah satu strategi dalam praktik sehari-hari untuk mengurangi laju toleransi adalah dengan menerapkan prinsip interval, yaitu mengatur mode bebas nitrat jangka waktu 12 jam per hari. Menerapkan prinsip ini pada penggunaan nitrogliserin dan ISMN mengurangi tingkat tolerabilitas, tetapi efek anti-iskemik lebih lemah dan meningkatkan frekuensi serangan saat malam (Clement, 2022).